

*Giselle Medeiros da Costa One
Maria Luiza Couto Porto
(Org.)*

FARMÁCIA:

Os
desafios
da
pesquisa
na
atualidade

1

IMEA
João Pessoa - PB
2021



Giselle Medeiros da Costa One
Maria Luiza Souto Porto
(Org.)

FARMÁCIA:
os desafios da pesquisa
na atualidade

1

IMEA
JOÃO PESSOA-PB
2021

Instituto Medeiros de Educação Avançada - IMEA

Editor Chefe

Giselle Medeiros da Costa One

Corpo Editorial

Giselle Medeiros da Costa One

Bárbara Lima Rocha

Maria Luiza Souto Porto

Roseanne da Cunha Uchôa

Iara Medeiros de Araújo

Revisão Final

Ednice Fideles Cavalcante Anízio

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados de Acordo com AACR2, CDU e CUTTER

One, Giselle Medeiros da Costa.

O59s Farmácia: os desafios da pesquisa na atualidade 1./ Organizadores:
Giselle Medeiros da Costa One; Maria Luiza Souto Porto. IMEA. 2021.
751 fls.

Prefixo editorial: 53005

ISBN: 978-65-89069-13-3 (on-line)

Modelo de acesso: Word Wibe Web

<<http://www.cinasama.com.br>>

Instituto Medeiros de Educação Avançada – IMEA – João

Pessoa - PB

1. Farmácia 2. Farmacologia 3. Imunofarmacologia 4.
Desenvolvimento de Fármacos I. Giselle Medeiros da Costa One
II. Maria Luiza Souto Porto III. Farmácia: os desafios da pesquisa
na atualidade 1

CDU: 615

Laureno Marques Sales, Bibliotecário especialista. CRB -15/121

Direitos desta Edição reservados ao Instituto Medeiros de Educação Avançada –
IMEA

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

IMEA
Instituto Medeiros de Educação
Avançada

Proibida a reprodução, total ou parcial, por qualquer meio ou processo, seja reprográfico, fotográfico, gráfico, microfilmagem, entre outros. Estas proibições aplicam-se também às características gráficas e/ou editoriais.

A violação dos direitos autorais é punível como Crime (Código Penal art. 184 e §§; Lei 9.895/80), com busca e apreensão e indenizações diversas (Lei 9.610/98 – Lei dos Direitos Autorais - arts. 122, 123, 124 e 126)

Todas as opiniões e textos presentes neste livro são de inteira responsabilidade de seus autores, ficando o organizador isento dos crimes de plágios e informações enganosas.

IMEA
Instituto Medeiros de Educação Avançada

Av Senador Ruy Carneiro, 115 ANDAR: 1; CXPST: 072;
João Pessoa - PB
58032-100
Impresso no Brasil

2021

***Aos participantes do CINASAMA pela
dedicação que executam suas atividades e
pelo amor que escrevem os capítulos que
compõem esse livro.***

“Procure a sabedoria e aprenda a escrever os capítulos mais importantes de sua história nos momentos mais difíceis de sua vida”.

Augusto Cury

PREFÁCIO

O CINASAMA é um evento que tem como objetivo proporcionar subsídios para que os participantes tenham acesso às novas exigências do mercado e da educação. E ao mesmo tempo, reiterar o intuito Educacional, Biológico, na Saúde, Nutricional e Ambiental de direcionar todos que formam a Comunidade acadêmica para uma Saúde Humana e Educação socioambiental para a Vida.

Os livros "**FARMÁCIA 1: os desafios da pesquisa na atualidade**" tem conteúdo interdisciplinar, contribuindo para o aprendizado e compreensão de varias temáticas dentro da área em estudo. Esta obra é uma coletânea de pesquisas de campo e bibliográfica, fruto dos trabalhos apresentados no Congresso Internacional de Saúde e Meio Ambiente realizado entre os dias 28 e 29 de Novembro de 2020. No ano de 2020 devido a pandemia causada pelo COVID – 19 o evento foi realizado em sua I Edição On-line.

Os eixos temáticos abordados no Congresso Internacional de Saúde e Meio Ambiente e nos livros garantem uma ampla discussão, incentivando, promovendo e apoiando a pesquisa. Os organizadores objetivaram incentivar, promover, e apoiar a pesquisa em geral para que os leitores aproveitem cada capítulo como uma leitura prazerosa e com a competência, eficiência e profissionalismo da equipe de autores que muito se dedicaram a escrever

trabalhos de excelente qualidade direcionados a um público vasto.

O livro **FARMÁCIA 1: os desafios da pesquisa na atualidade**” apresenta interdisciplinaridade entre as áreas da saúde concentrado em títulos com temas que relatam experiências profissionais nas áreas de Atenção Farmacêutica, Cuidado Farmacêutico, Diagnóstico, Estudo de Desenvolvimento de Fármacos, Etnofarmacologia, Farmácia Hospitalar, Farmacognosia, Farmacologia, Bioquímica e Molécula, Farmacologia Cardiorenal, Farmacologia, endócrina, Imunofarmacologia e nas áreas afins.

Esta publicação pode ser destinada aos diversos leitores que se interessem pelos temas debatidos.

Espera-se que este trabalho desperte novas ações, estimule novas percepções e desenvolva novos humanos cidadãos.

Aproveitem a oportunidade e boa leitura.

SUMÁRIO

ATENÇÃO FARMACÊUTICA	15
CAPÍTULO 1	16
ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL	16
CAPÍTULO 2	34
ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO PESSOA/PB	34
CAPÍTULO 2	54
O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE	54
CAPÍTULO 3	74
UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO	74
CUIDADO FARMACÊUTICO	90
CAPÍTULO 4	91
PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	91

DIAGNÓSTICO	109
CAPÍTULO 5	110
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA	110
ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO DO FÁRMACO	129
CAPÍTULO 6	130
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA	130
CAPÍTULO 7	150
ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS	150
CAPÍTULO 8	170
O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	170
CAPÍTULO 9	189
POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	189
CAPÍTULO 10	211
PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER	211
ETNOFARMACOLOGIA	231

CAPÍTULO 11	232
ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS	232
CAPÍTULO 12	255
ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE SPARATTANTHELIUM BOTOCUDORUM (HERNANDIACEAE)	255
CAPÍTULO 13	274
AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE CALOTROPIS PROCERA	274
CAPÍTULO 14	294
ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	294
CAPÍTULO 15	317
GÊNERO SPONDIAS E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	317
CAPÍTULO 16	338
PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA	338
CAPÍTULO 17	360
SIDA SP.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE	360
CAPÍTULO 18	381
ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE BROMELIA LACINIOSA MART. EX SCHULT	381

FARMÁCIA HOSPITALAR	401
CAPÍTULO 19	402
DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO	402
FARMACOGNOSIA	426
CAPÍTULO 20	427
ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE PIPER NIGRUM L. (PIPERACEAE)	427
FARMACOLOGIA, BIOQUÍMICA E MOLÉCULA	450
CAPÍTULO 21	451
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE	451
CAPÍTULO 22	470
BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA	470
CAPÍTULO 23	492
O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL	492
CAPÍTULO 24	512
POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.FR. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA E CÂNCER CERVICAL	512

CAPÍTULO 25	535
ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	535
FARMACOLOGIA CARDIORENAL	557
CAPÍTULO 26	558
ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA	
CARDIOVASCULAR	558
CAPÍTULO 27	577
INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO	577
CAPÍTULO 28	595
PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA	595
FARMACOLOGIA ENDÓCRINA	621
CAPÍTULO 29	622
CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO	622
CAPÍTULO 30	643
DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO	643
CAPÍTULO 31	666
INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS	666
IMUNOFARMACOLOGIA	686

CAPÍTULO 32	687
INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO	687
CAPÍTULO 33	710
LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR	710
CAPÍTULO 34	730
SÍNDROME DA ASMA E RINITE ALÉRGICAS COMBINADAS – AVALIAÇÃO DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO NF-κB E AS MAPK -p38 / -ERK 1/2 EM EOSINÓFILOS E LINFÓCITOS DO PROCESSO ALÉRGICO	730

ATENÇÃO FARMACÊUTICA



ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

CAPÍTULO 1

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

Jéssica da Cruz GOMES¹

Iasmyn dos Santos BRAGA¹

Sanara Perla Meneses dos PASSOS¹

Illana da Silva OLIVEIRA¹

Élida Batista Vieira Sousa CAVALCANTI²

¹Graduandas do curso de Farmácia, FACENE-JP; ²Orientadora/Professora das Faculdades Nova Esperança FACENE-JP.
jessicacgomes21@gmail.com

RESUMO: As doenças crônicas como diabetes e hipertensão, têm aumentado vertiginosamente ao longo dos anos, afligindo a população mundial. O Governo Federal tem contribuído para minimizar os impactos causados nesta camada da população no nosso país, através do fornecimento de medicamentos pelo Programa Farmácia Popular do Brasil. Este trabalho trata-se de um estudo descritivo e de abordagem quantitativa que tem como objetivo verificar quais medicamentos hipoglicemiantes e anti-hipertensivos dispensados pelo Programa Farmácia Popular do Brasil em uma Farmácia Comercial de João Pessoa, no período de janeiro a março de 2020, utilizando dados provenientes do Sistema E-Pharma – PBMS. Para a análise quantitativa foram coletadas as seguintes informações do medicamento dispensado: quantidade, concentração e mês da dispensação. Os dados obtidos foram registrados em planilha

eletrônica do Microsoft Office Excel® 2010, processados em gráficos e tabelas e analisados por meio do cálculo de frequências absolutas e relativas das variáveis em estudo. Durante o período avaliado, foram dispensados 4223 medicamentos para o tratamento de hipertensão e diabetes, sendo que a maior quantidade foi de hipoglicemiantes (59,44%), enquanto que 40,56% do total foram de anti-hipertensivos. Os resultados obtidos na pesquisa corroboram com a literatura científica e mostram a quantidade elevada de portadores dessas doenças crônicas e a grande importância do programa Farmácia Popular do Brasil, visto que permite o acesso aos medicamentos de forma totalmente gratuita, favorecendo a adesão do usuário ao tratamento.

Palavras-chave: Hipertensão arterial. Diabetes. Programa Farmácia Popular do Brasil. Dispensação.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial e a diabetes são doenças crônicas, não possuem cura, mas podem ser controladas com medicamentos e acima de tudo com bons hábitos de vida, como exercícios físicos e uma boa alimentação. O paciente que negligencia tais cuidados costuma ter graves consequências, no caso do diabetes, a problemática é ainda maior, podendo gerar problemas renais, cardiovasculares, cegueira e amputações (FRANCISCO et al., 2010).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019-2020), 424,9 milhões de pessoas no mundo têm diabetes, sendo que aproximadamente 9 milhões são brasileiros, representando 4,5% da população. Estudiosos estimam que o número global aumente para 642 milhões em

2040, este aumento se dará nas faixas etárias mais altas. A diabetes tem tendência de crescimento mundial, devido às mudanças de hábitos e a falta de atividades física, associada ao envelhecimento da população.

A hipertensão arterial é uma das doenças que mais acomete idosos no Brasil, os médicos cardiologistas são unânimes em afirmar que é o principal fator para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, como infarto do miocárdio, derrame cerebral e insuficiência renal com necessidades de diálise (HUANG, 2017). De acordo com dados da Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (DBHA, 2018-2019), essa doença atinge 32,5% (36 milhões) de brasileiros adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular.

O Programa Academias da Saúde, criado pelo Governo Federal, têm como objetivo incentivar a prática de exercícios físicos, afim de garantir uma melhor qualidade de vida a pessoas com doenças crônicas. Além disso, o Sistema Único de Saúde (SUS) ainda tem ofertado gratuitamente atenção básica, uma atenção integral e gratuita que procura desenvolver ações de prevenção, controle e tratamento medicamentoso, inclusive disponibilizando insulina para pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (BRASIL, 2014).

Em 13 de abril de 2004, o Programa Farmácia Popular no Brasil foi criado pela Lei nº 10.858, e regulamentado pelo Decreto nº 5.090, de maio de 2004. A meta da Farmácia Popular é assegurar medicamentos básicos e essenciais à população que envolve a disponibilização de medicamentos de baixo custo, para os cidadãos que são assistidos pela rede privada, visando diminuir impactos causados pelos mesmos no

orçamento familiar e aumentar o acesso aos tratamentos (OLIVEIRA, 2016).

Estas doenças têm causado sérios impactos na economia para os sistemas de saúde e a sociedade, devido ao tratamento e às diversas complicações desencadeadas. A necessidade de mapear a real situação atual dos portadores de diabetes e hipertensão, usuários de medicamentos adquiridos nas farmácias, permite um planejamento efetivo para informar a sociedade o nível alarmante de portadores dessas doenças, possibilitando respostas aos cuidados de saúde, e, conseqüentemente, impactando em melhoria da qualidade de vida.

Considerando estes aspectos, entende-se que o desenvolvimento deste estudo mostra a grande importância do programa Farmácia Popular do Brasil, através do acesso aos medicamentos de forma gratuita, favorecendo a adesão do usuário ao tratamento, portanto, este trabalho buscou avaliar quais medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes foram dispensados em uma Farmácia Comercial no município de João Pessoa/PB por meio deste Programa.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de um estudo descritivo e de abordagem quantitativa. Foram utilizadas informações disponibilizadas pelo banco de dados do Sistema E-Pharma – PBMS, a fim de verificar quais medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes foram dispensados através do Programa Farmácia Popular do Brasil em uma Farmácia Comercial

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA
FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA
POPULAR DO BRASIL

situada no bairro da Torre na cidade de João Pessoa - PB, no período de janeiro a março de 2020.

Para a análise quantitativa foram coletadas as seguintes informações: medicamento dispensado, sua quantidade e concentração e mês da dispensação. Os dados obtidos foram registrados em planilha eletrônica com auxílio do programa Excel® (Microsoft Office, 2010), processados em gráficos e tabelas e analisados por meio do cálculo de frequências absolutas e relativas das variáveis em estudo.

O estudo obedece aos aspectos éticos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e ainda os princípios da Resolução 596/14 do Conselho Federal de Farmácia que versa sobre o Código de Ética Farmacêutica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

HIPERTENSÃO

A hipertensão arterial é definida como pressão arterial sistólica, maior ou igual a 140 mmHg e uma pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg, em indivíduos que não estão fazendo uso de medicação anti-hipertensiva. Esta, é associada a distúrbios metabólicos e alterações funcionais, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus (DBHA, 2018-2019).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2019), a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição crônica de alta prevalência e baixa taxa de controle, que apresenta como fatores de risco a idade, gênero e etnia,

excesso de peso e obesidade, ingestão de sal e álcool, sedentarismo, fatores genéticos e socioeconômicos.

A escolha inicial do tratamento depende do grau de elevação da Pressão Arterial e da presença de indicações absolutas para determinados fármacos. Também é importante considerar as características específicas de cada paciente, como idade e comorbidades, que influenciam a escolha da medicação com a qual iniciar o tratamento. Os principais exemplos das classes de fármacos preferíveis para o início do tratamento conforme situações clínicas específicas são: betabloqueadores, bloqueadores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina e diuréticos (SBC, 2019).

DIABETES

Diabetes mellitus (DM) é uma síndrome que pode ser definida como uma condição de distúrbios metabólicos heterogêneos caracterizados por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e ação da insulina, ou ambos (DSBD, 2019-2020).

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, devido à destruição das células β pancreáticas, ocasionando deficiência na produção de insulina. Estima-se que mais de 30 mil brasileiros sejam portadores de DM1 e o tratamento controle é feito através da aplicação de insulina exógena. Já o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), não faz uso de insulina, é caracterizado pela hiperglicemia devido à resistência à insulina com 90% dos casos em nível mundial, e seu tratamento inclui principalmente dieta, exercícios físicos e medicamentos hipoglicemiantes (DSBD, 2019-2020).

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA
FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA
POPULAR DO BRASIL

Segundo o Diabetes Atlas do International Diabetes Federation, a prevalência do diabetes entre os adultos no Brasil era de 8,7% em 2017. Esse índice pode atingir 11,68% dos adultos brasileiros em 2045. A escolha do tratamento da diabetes deve ser individualizada com base nas características do paciente, restrições individuais e preferências. Existe uma ampla variedade de classes terapêuticas, devendo ser consideradas os melhores fármacos para determinado paciente. Os agentes antidiabéticos devem ser indicados quando os valores glicêmicos encontrados em jejum e/ou pós-prandiais estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico da DM, que pode ser oral ou injetável, como também a combinação das duas formas (GARBER et al., 2016, SBD, 2018).

PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

O debate sobre acesso a medicamentos constou na agenda da saúde antes mesmo da instituição do Sistema Único de Saúde (SUS). O direito universal a medicamentos fundamentou um conjunto de políticas, cujo marco foi a Política Nacional de Medicamentos (PNM), em 1998, e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), em 2004, que definiram diretrizes e ações norteadoras para outras políticas ao longo dos 30 anos do SUS (ALENCAR, 2018).

As diversas ações que garantam o acesso aos medicamentos essenciais, de forma qualificada e racional, devem ser vistas enquanto parte integrante da Política Nacional de Saúde. Nesta lógica, em 2004, foi criado o Programa Farmácia Popular do Brasil (BRASIL, 2006).

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

O programa foi expandido em 2006 pelo Ministério da Saúde, recebendo o nome de “Aqui tem Farmácia Popular”. Este funciona por meio do credenciamento de farmácias e drogarias comerciais que oferecem gratuitamente medicamentos para hipertensão, diabetes e asma, como também 90% de desconto em medicamentos indicados para dislipidemia, rinite, Parkinson, osteoporose, glaucoma, anticoncepcionais e fraldas geriátricas. Estima-se que 31 mil farmácias estão credenciadas e em atividade no PFPB (BRASIL, 2017).

Nas Tabelas 1 e 2 encontram-se as listas dos medicamentos anti-hipertensivos e hipoglicemiantes disponibilizados pelo Governo Federal através do Programa “Aqui tem Farmácia Popular”.

Tabela 1. Lista dos medicamentos anti-hipertensivos disponibilizados pelo Governo Federal através do Programa “Aqui tem Farmácia Popular”.

Anti-hipertensivo	Indicação	Gratuidade/ Copagamento
Atenolol 25 mg	Hipertensão	Gratuidade
Captopril 25 mg	Hipertensão	Gratuidade
Cloridrato de Propranolol 40 mg	Hipertensão	Gratuidade
Hidroclorotiazida 25 mg	Hipertensão	Gratuidade
Losartana Potássica 50 mg	Hipertensão	Gratuidade
Maleato de Enalapril 10 mg	Hipertensão	Gratuidade

Fonte: www.saude.gov.br.

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

Tabela 2. Lista dos medicamentos hipoglicemiantes disponibilizados pelo Governo Federal através do Programa “Aqui tem Farmácia Popular”.

Hipoglicemiante	Indicação	Gratuidade/ Copagamento
Glibenclamida 5 mg	Diabetes	Gratuidade
Cloridrato de Metformina 500 mg	Diabetes	Gratuidade
Cloridrato de Metformina 500 mg Ação Prolongada	Diabetes	Gratuidade
Cloridrato de Metformina 850 mg	Diabetes	Gratuidade
Insulina Humana 100 UI/mL	Diabetes	Gratuidade
Insulina Humana Regular 100 UI/mL	Diabetes	Gratuidade

Fonte: www.saude.gov.br.

Por mês, o Programa beneficia em torno de 9,8 milhões de pessoas, principalmente acima dos 60 anos de idade, que representam cinco milhões do total. A maioria dos pacientes atendidos (nove milhões) acessa medicamentos de forma gratuita. O PFPB é considerado, pelo próprio poder público e por avaliações feitas em todo o País, o mais bem-sucedido projeto de saúde pública do Brasil. De acordo com o Guia da Farmácia (2018), os medicamentos mais dispensados são para o tratamento de hipertensão (7,2 milhões de pacientes) e diabetes (3 milhões de pacientes).

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

Na Tabela 3, observa-se que 4223 medicamentos para o tratamento dessas doenças foram dispensados no período de janeiro a março de 2020, sendo que a maior quantidade, ou seja, quase 60% foi de hipoglicemiantes (2510 unidades), enquanto que 40,56% do total foram de anti-hipertensivos (1713 unidades).

Tabela 3. Frequência absoluta e relativa de cada medicamento dispensado através do Programa Farmácia Popular do Brasil em uma Farmácia Comercial de João Pessoa/PB no período de janeiro a março de 2020.

Medicamento	Frequência absoluta (N)	Frequência relativa (%)
Anti-hipertensivo	1713	40,56
Hipoglicemiante	2510	59,44
Total	4223	100

Fonte: PASSOS (2020).

Os fármacos distribuídos pelo sistema PFPB são aqueles presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) com custo zero ao usuário de qualquer origem, sendo público ou privado, acompanhado de receituário, documento de identificação com foto e CPF (SILVA; CAETANO, 2015).

Os medicamentos dispensados no período de janeiro a março de 2020 para o tratamento da hipertensão foram: Losartana potássica 50 mg foi o mais vendido (900 unidades), seguido de Hidroclorotiazida 25 mg (362 unidades), Atenolol 25 mg (169 unidades), Enalapril 10 mg (142 unidades), Captopril

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

25 mg (82 unidades) e Propranolol 40 mg (58 unidades), conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Frequência absoluta (N) e relativa (%) de cada medicamento anti-hipertensivo dispensado por mês através do Programa Farmácia Popular do Brasil em uma Farmácia Comercial de João Pessoa/PB no período de janeiro a março de 2020.

Anti-hipertensivo	Janeiro	Fevereiro	Março	N	%
Atenolol 25 mg	79	37	53	169	9,87
Captopril 25 mg	34	26	22	82	4,79
Enalapril 10 mg	59	35	48	142	8,29
Hidroclorotiazida 25 mg	112	106	144	362	21,13
Losartana 50 mg	287	221	392	900	52,54
Propranolol 40 mg	28	14	16	58	3,39
Total				1713	100

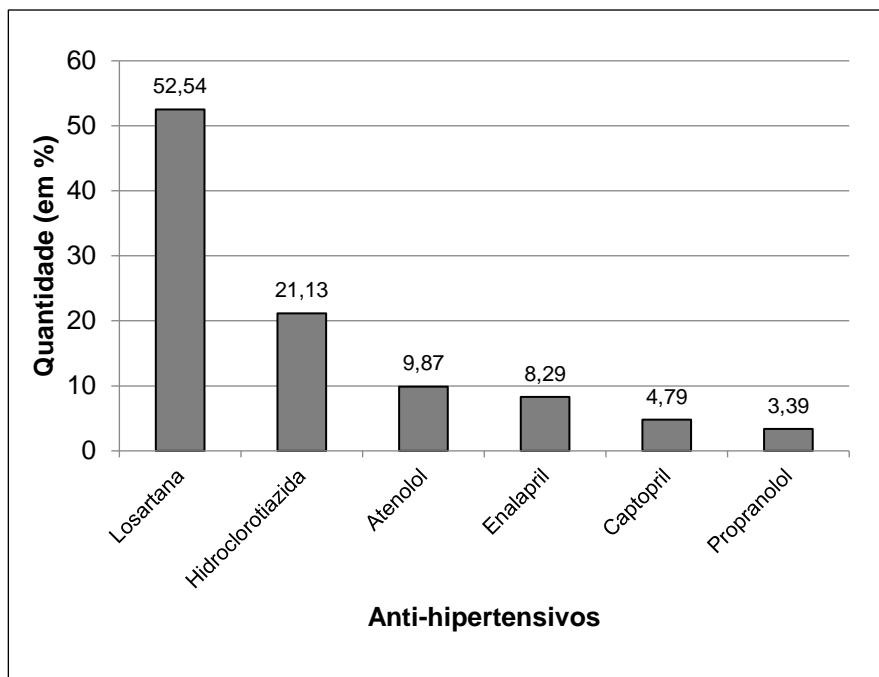
Fonte: PASSOS (2020).

Neste trabalho, a Losartana foi o medicamento mais dispensado para hipertensão atingindo mais da metade do total de vendas de anti-hipertensivos, como pode-se visualizar no Gráfico 1. Este resultado é justificado com base nos dados encontrados na literatura científica.

De acordo com estudo feito por Miller et al. (2016), os fármacos anti-hipertensivos, em destaque os antagonistas dos receptores da angiotensina (ARAs) como a Losartana potássica tem ganhado notório desempenho por apresentar menores taxas de insegurança e resultados mais eficientes.

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

Gráfico 1. Frequência relativa (%) de cada medicamento anti-hipertensivo dispensado por mês através do Programa Farmácia Popular do Brasil em uma Farmácia Comercial de João Pessoa/PB no período de janeiro a março de 2020.



Fonte: PASSOS (2020).

A Losartana potássica é indicada para tratar a hipertensão ou insuficiência cardíaca. Em pacientes com pressão alta e hipertrofia ventricular esquerda, reduz o risco de acidente vascular cerebral e de infarto do miocárdio. Também pode ser indicada em pacientes com diabetes tipo 2 e proteinúria, pois retarda a piora da doença renal (MILLER et al., 2016).

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

A angiotensina II, potente vasoconstritor, é o principal hormônio ativo do sistema renina-angiotensina que se liga ao receptor AT1 encontrado em muitos tecidos. O mecanismo de ação da Losartana se dá através da ligação ao receptor AT1, bloqueando todas as ações fisiologicamente relevantes da angiotensina II. Ocorre dilatação dos vasos sanguíneos auxiliando o coração a bombear o sangue para todo o corpo com mais facilidade, reduzindo a pressão alta. Em muitos pacientes com insuficiência cardíaca, Losartana potássica auxilia no melhor funcionamento do coração (BALLONE, 2015).

Segundo o Conselho Federal de Farmácia (CFF), o medicamento mais vendido no Brasil em 2014 foi um produto genérico, a Losartana potássica. De acordo com o IMS Health, a Neo Química, marca institucional da Hypermarchas para genéricos e similares, vendeu R\$ 515 milhões deste anti-hipertensivo (CFF, 2015).

Dados apresentados no Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico de 2017 (ANVISA, 2018) mostram que a Losartana potássica ocupa o segundo lugar do ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, com um número entre 150 milhões e 250 milhões de embalagens vendidas, ficando atrás apenas do Cloreto de sódio.

A Tabela 5 expressa o quantitativo de medicamentos dispensados no período de janeiro a março de 2020 para o tratamento da diabetes. Foi possível observar que a Metformina XR 500 mg aparece como o medicamento mais prescrito.

Tabela 5. Frequência absoluta (N) e relativa (%) de cada medicamento hipoglicemiante dispensado por mês através do Programa Farmácia Popular do Brasil em uma Farmácia

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

Comercial de João Pessoa/PB no período de janeiro a março de 2020.

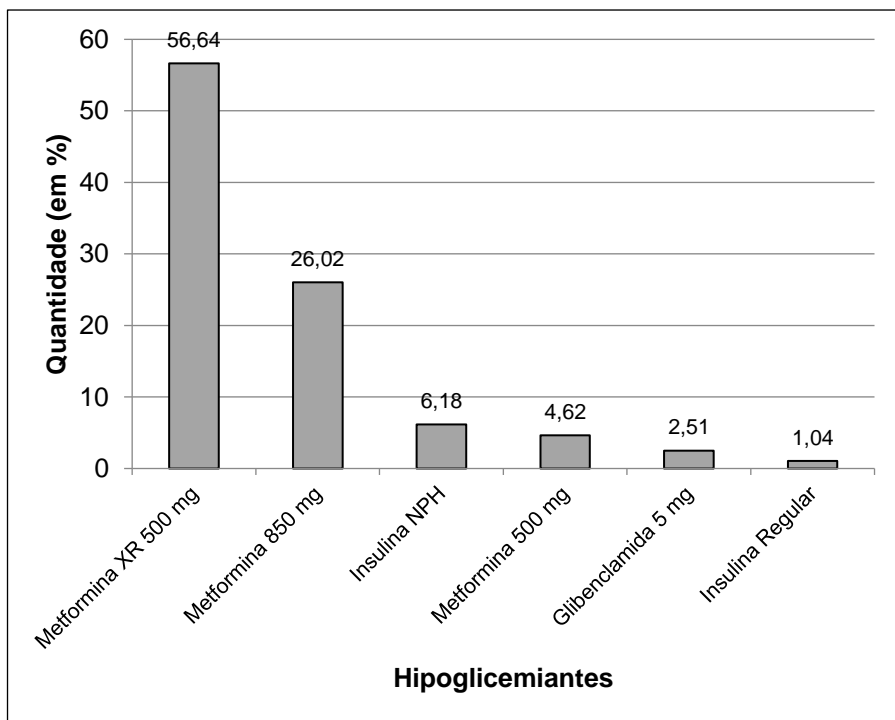
Hipoglicemiante	Janeiro	Fevereiro	Março	N	%
Glibenclamida 5mg	22	13	28	63	2,51
Metformina XR 500 mg	422	383	692	1497	59,64
Metformina 500mg	24	27	65	116	4,62
Metformina 850mg	206	173	274	653	26,02
Insulina Regular	11	2	13	26	1,04
Insulina NPH	45	49	61	155	6,18
Total				2510	100

Fonte: PASSOS (2020).

Neste presente estudo, a Metformina XR 500 mg, comercializada pelo nome de Referência Glifage® XR 500mg (Merck), foi o medicamento mais dispensado para diabetes atingindo quase 60% do total de vendas de hipoglicemiantes, como pode-se visualizar no Gráfico 2.

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

Gráfico 2. Frequência relativa (%) de cada medicamento hipoglicemiante dispensado por mês através do Programa Farmácia Popular do Brasil em uma Farmácia Comercial de João Pessoa/PB no período de janeiro a março de 2020.



Fonte: PASSOS (2020).

Glifage® XR 500mg é um medicamento antidiabético de uso oral e ação prolongada, que tem como princípio ativo o cloridrato de metformina, que associado a uma dieta apropriada é utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2 em adultos, isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos

orais, como por exemplo aqueles da classe das sulfonilureias (SBD, 2018).

A metformina pertence a um grupo de medicamentos denominados biguanidas que reduz a glicose plasmática pós-prandial e basal. Não estimula a secreção de insulina, por isso não apresenta ação hipoglicemiante em pessoas não diabéticas. Em diabéticos, o Cloridrato de Metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar hipoglicemia. Pode agir através da redução da produção da glicose hepática através da inibição da gliconeogênese e glicogenólise; através do aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glicose periférica no músculo; ou no retardo da absorção intestinal da glicose (PRADO et al., 2016).

A Metformina ocupa o quarto lugar do ranking por quantidade de apresentações comercializadas, por princípio ativo, com um número entre 100 e 150 milhões de embalagens vendidas, ficando atrás apenas do Cloreto de sódio, Losartana e Dipirona, segundo dados apresentados no Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico de 2017 (ANVISA, 2018).

De acordo com a literatura, a Metformina é o medicamento para tratamento de diabetes mais dispensado, corroborando com os resultados do presente trabalho.

CONCLUSÕES

A Losartana foi o medicamento anti-hipertensivo mais dispensado, atingindo mais da metade do total de vendas. Para o tratamento da diabetes, a Metformina XR 500 mg, comercializada pelo nome de Referência Glifage® XR 500mg,

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTE DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

foi o medicamento mais dispensado na classe dos hipoglicemiantes.

Os resultados obtidos na pesquisa condizem com a literatura científica, mostrando a importância do Programa Farmácia Popular do Brasil, que permite acesso aos medicamentos de forma totalmente gratuita, garantindo o tratamento de doenças crônicas como hipertensão e diabetes mellitus. A falta de adesão ao tratamento destas doenças resulta na morte de milhares de brasileiros, logo, esse programa permite que a população mais carente, como também aquela não usuária do SUS, porém com rendimento insuficiente possam adquirir seu tratamento medicamentoso de forma adequada.

Os pacientes que apresentam hipertensão e/ou diabetes, devem ser acompanhados sempre por profissionais da área de saúde, sendo o farmacêutico o profissional capacitado a fornecer todas as informações para o uso correto e seguro dos medicamentos, tendo em vista a quantidade de reações adversas e interações que essa terapia medicamentosa oferece. Além disso, os portadores dessas doenças necessitam de mudanças de hábitos alimentares e estilo de vida para um melhor controle e limitação das possíveis complicações futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALENCAR, T. O. S. et.al. Programa Farmácia Popular do Brasil: uma análise política de sua origem, seus desdobramentos e inflexões. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 42, n. 2, p. 159-172, 2018.
- ANVISA. Anuário estatístico do mercado farmacêutico de 2017. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília. 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%25C3%25A1rioEstat%25C3%25ADsticodoMercadoFarmac%25C3%25AAutico-2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>>. Acesso em: 17 mai. 2020.

ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE JOÃO PESSOA PELO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL

- BALLONE, J. G. **Uso de Medicamentos por Idosos e latrogenia**. Portal educação, 2015.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde**. Departamento de Atenção Básica. Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde. Brasília: MS, 2006. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_basica15.pdf>. Acesso em: 03 out. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde**. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Portaria de Consolidação no 5 de 28 de setembro de 2017. **Ministério da Saúde**, 2017.
- CFF. O medicamento mais vendido no Brasil em 2014. **Conselho Federal de Farmácia**, 2015.
- DBHA. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2018-2019.
- FRANCISCO, P.M.S.B. et al. Diabetes auto-referido em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle. **Caderno de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. a. 2010.
- HUANG, G.; XU, J.B.; ZHANG, T.J.; LI, Q.; NIE, X.L.; LIU, Y., et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among very elderly Chinese: results of a community-based study. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 11. n. 8, p. 503-512, 2017.
- MILLER, J.C. et al. Atenção Farmacêutica aos Idosos Hipertensos: Um Estudo de Caso do Município de Aperibé, RJ. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 7, n. 1, 2016.
- OLIVEIRA, A. A. **Perfil das demandas judiciais de medicamentos no âmbito da Superintendência Regional de Saúde de Juiz de Fora – MG: aplicação de indicadores de avaliação e monitoramento**. 2016. 91 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora.
- SBC. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**, 2019.
- SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2018.
- SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2019-2020.
- SILVA, R. M.; CAETANO, R. Programa “Farmácia Popular do Brasil”: caracterização e evolução entre 2004-2012. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.20, n. 10, p. 2943-2956, 2015.

CAPÍTULO 2

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO PESSOA/PB

Rayssa da Silva BARROS ¹

Kímberly Stefanny da SILVA ²

Charlane Kelly Souto PEREIRA ³

Núbia Kelly Rodrigues RIBEIRO ³

Larissa Almeida BAKKE ³

¹ Graduada do curso de Farmácia, FCM-PB, Pós-graduanda em oncologia farmacêutica, FIP/PB; ² Mestranda do PgPNSB, UFPB; ³ Professoras do Curso de farmácia da FCM-PB.
rayssasilvabarrosjp@gmail.com

RESUMO: A contracepção é um termo usado para evitar uma gravidez não planejada. É um tema de grande importância para o conhecimento e o uso correto dos contraceptivos pelas mulheres antes de iniciar e durante toda a sua vida sexual. A prescrição do método anticoncepcional deve ser realizada levando-se em conta qualquer contato que a mulher venha a ter com os serviços de saúde, visto que esses serviços devem ser utilizados em benefício da promoção, proteção e recuperação da sua saúde. Trata-se de uma pesquisa de campo de natureza descritiva, com objetivo de analisar o uso de métodos contraceptivos por mulheres cadastradas em uma unidade de saúde da família. Foi utilizado um questionário semiestruturado, composto por questões subjetivas e de múltiplas escolhas, e foi apresentado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para confirmação e aprovação da participação. Os MC mais utilizados pelas usuárias foram os contraceptivos injetáveis mensais (29,2%); 51,2% das mulheres utilizam o MC entre 1 a

10 anos e 82% relataram apresentar algum tipo de efeito colateral. Portanto, observa-se que a adesão aos MC, permite que as mulheres tenham maior liberdade quanto a sua sexualidade e embora apresentem efeitos colaterais, com a devida orientação podem ser métodos eficazes, de fácil adesão e com efeitos reduzidos.

Palavras-chave: Métodos contraceptivos. Planejamento familiar. Saúde da mulher.

INTRODUÇÃO

Os contraceptivos são métodos anticoncepcionais que têm por objetivo evitar a gravidez, impedindo que haja o encontro do espermatozoide com o óvulo maduro na tuba uterina. O desenvolvimento dos métodos contraceptivos proporcionou a liberdade de escolha na área da regulação da fecundidade, de forma que as mulheres passaram a ter um melhor controle de quando se deseja ter um filho. Desde então as mulheres garantiram o ato sexual livre, assegurando os seus direitos sexuais e reprodutivos (BRASIL, 2010).

Toda mulher tem direito a sua liberdade de escolha ao tomar decisões sobre a sua sexualidade e a reprodução livre de discriminação, com seguridade e um planejamento familiar baseado na atenção básica individual ou coletiva com introdução de uma ampla variedade de meios e técnicas que se adequem a diferentes tipos de mulheres (BRANDÃO, 2019).

A atenção em anticoncepção conta com a oferta de informações, aconselhamento, acompanhamento clínico com uma variedade de métodos e técnicas anticoncepcionais, cientificamente aceitos, que não coloquem em risco a vida e a saúde da mulher. É importante oferecer diferentes opções de

métodos anticoncepcionais para todas as etapas da vida reprodutiva (FERREIRA, 2019).

É de extrema importância que o Sistema Único de Saúde (SUS) possa garantir o acesso aos diferentes tipos de contraceptivos para que as mulheres possam escolher o que melhor se adequa as suas necessidades. O Ministério da Saúde reforçou sua política de planejamento familiar, além da ampliação da distribuição de preservativos e outros métodos contraceptivos (MC). No SUS a atenção básica é a principal responsável pelo acompanhamento e prescrição dos MC facilitando a escolha do método mais adequado às condições de saúde de cada mulher, garantindo assim, a eficácia na prevenção da gravidez e de possíveis patologias associadas ao uso de contraceptivos hormonais (BRASIL, 2015).

Além da oferta dos MC, é fundamental o papel dos profissionais de saúde para auxiliar as mulheres a fazer sua opção contraceptiva em qualquer momento da vida como também estabelecer um vínculo de confiança considerando os fatores que influenciam na escolha e na adesão aos MC, como os aspectos socioeconômicas e culturais. Assim como, a escolha deve ser livre e informada com identificação das principais dificuldades ou problemas que as usuárias apresentam com o uso dos MC, uma vez que o uso inadequado acarreta diminuição da eficácia como também reações adversas ocasionando agravos à saúde da mulher (FERREIRA, 2019). No entanto, é igualmente verdade que a maior parte das dificuldades relacionadas ao uso destes métodos podem ser resolvidas com o adequado suporte do profissional de saúde (FERREIRA, 2019).

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

O conhecimento sobre os MC e os riscos advindos das relações sexuais é a chave para o sucesso do tratamento, que são fundamentais para garantir uma prática sexual adequada e saudável às mulheres. Em grande parte dos casos, a gravidez não planejada decorre da dificuldade do acesso e/ou descontinuidade na oferta do MC, mas também da falta de informações ou do uso inadequado dos mesmos, principalmente quando nos remetemos à população de condições desfavoráveis e de baixa escolaridade (BRASIL, 2017).

Desta forma, torna-se evidente a importância de se discutir sobre o assunto e de poder avaliar o uso de MC por mulheres, de forma a perceber suas principais dificuldades e como a sua relação com a equipe de saúde da família pode contribuir na autonomia do seu cuidado em saúde e na eficácia do método escolhido. Sabe-se que a desinformação ou o uso inadequado pode causar agravos à saúde da mulher, tornando o contraceptivo menos eficiente na contracepção e a comprometendo.

Apesar de serem métodos seguros e em uso há muitas décadas, existem, contudo, as contraindicações e possíveis efeitos colaterais relacionados ao uso dos contraceptivos (PINHEIRO, 2018). Assim, o objetivo dessa pesquisa foi analisar o uso de métodos contraceptivos por mulheres cadastradas em uma unidade de saúde da família.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo tratou-se de uma pesquisa de campo de natureza descritiva e de enfoque quantitativo. A pesquisa de campo agiu de acordo com a observação de fatos e fenômenos exatamente como ocorrem no real em que a abordagem é basicamente quantitativa, desde a coleta de dados, a análises e interpretação com base na fundamentação teórica consistente, objetivando compreender para explicar o possível problema pesquisado.

A pesquisa foi realizada em uma Unidade de Saúde da Família (USF) do município de João Pessoa, localizada no bairro do Grotão, localizada no Distrito Sanitário II. Vale ressaltar que a obtenção dos dados foi obtida a partir da solicitação e autorização da Prefeitura Municipal de João Pessoa/PB, mediante assinatura do Termo de Anuência e de Corresponsabilidade.

O universo considerado para a pesquisa foi de mulheres em idade fértil que estavam na faixa etária entre 18 - 49 anos e que eram cadastradas na USF selecionada e que aceitaram participar da pesquisa mediante assinatura manual do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram selecionadas 50 mulheres que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão propostos e as mesmas foram entrevistadas utilizando-se um questionário semi-estruturado elaborado. Os dados foram avaliados individualmente, depois digitados no programa Excel® e apresentados em tabelas e gráficos, com frequências absolutas e relativas.

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba pela Plataforma Brasil e aprovado sob parecer de número 3.512.527.

Este estudo obedeceu às normas e as diretrizes regulamentadas pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulariza as pesquisas envolvendo seres humanos, onde *“incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado”*.

As informações obtidas desta pesquisa foram sigilosas, individualizadas e de uso somente do pesquisador, e foi prestados todos os esclarecimentos necessários no que diz respeito à pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Métodos contraceptivos mais utilizados pelas mulheres entrevistadas e seus possíveis efeitos colaterais

Existem vários tipos de MC cada um com suas vantagens e desvantagens. A escolha deve ser livre e informada, é de grande importância procurar um serviço de saúde para receber informações adequadas sobre os métodos anticoncepcionais disponíveis para garantir um método adequado e de acordo com suas escolhas (BRASIL,2009).

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

O SUS oferece diversas opções de MC e ações para auxiliar o planejamento sexual e reprodutivo, tanto para ajudar quem quer ter filhos com orientações para a concepção, quanto para prevenir uma gravidez indesejada, promovendo informações importantes e acesso a recursos para a anticoncepção, e prevenir as DSTs (UNASUS, 2015).

A população estudada nesta pesquisa foi composta por 50 mulheres que estavam cadastradas na USF selecionada. A tabela 1 mostra as características socioeconômicas das usuárias participantes do estudo.

A análise por idade revelou que a maior parte das mulheres participantes do estudo, 50%, encontra-se na faixa etária de 20 a 30 anos. Nas outras faixas etárias analisadas, o percentual observado foi menor, com 18% para as mulheres na faixa etária de 18 a 20 anos e 16% para aquelas que estão entre 30-40 anos e 40-50 anos.

Para a variável raça/cor houve uma grande prevalência, 72% de mulheres pardas, com um baixo percentual de 24% mulheres brancas e 2% mulheres negras. Segundo dados do IBGE 2017, a população Brasileira chega a 205,5 milhões, formada basicamente de pardos e brancos. Há uma tendência a miscigenação, ou seja, que a população se misture e o grupo pardo cresça, sendo o nosso país mundialmente conhecido pela mistura de diversas etnias criando um rico caldeirão cultural (IBGE, 2017).

Quanto às mulheres sexualmente ativas, o estudo apresentou uma grande prevalência de mulheres solteiras com o percentual de 82%, apresentando uma proporção menor

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

para as casadas de 12% e divorciadas com 4% que fazem uso dos MC.

Quanto à variável escolaridade, verificou-se uma percentagem prevalente de 40% das mulheres com o ensino fundamental incompleto. Nos outros percentuais observou-se que 28% das mulheres entrevistadas possuíam o ensino médio incompleto e 20% delas o ensino médio completo, 8% apresentaram o ensino fundamental completo e apenas 4% o ensino superior incompleto. Nenhuma das mulheres entrevistadas era analfabeta nem tampouco possuíam o ensino superior completo. Sendo assim a escolaridade, deve ser considerada como um elemento importante no conhecimento sobre saúde reprodutiva, já que a baixa escolaridade pode levar a dificuldades na assimilação das informações recebidas.

Na análise da renda familiar, grande parte das mulheres, 82%, apresentaram uma renda de até 1 salário mínimo. As demais participantes, apresentaram entre 1 e 2 salários mínimos com percentual de 16% e 2% entre 2 e 3 salários mínimos. As mulheres participantes do estudo estão inseridas em uma comunidade de nível econômico baixo.

De acordo com os resultados das mulheres entrevistadas, 82% afirmaram que faziam o uso de contraceptivos e as demais 18% alegaram não fazer o uso de nenhum contraceptivo.

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
 CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
 PESSOA/PB

Tabela 1. Características sociodemográficas das mulheres entrevistadas, de 18 a 50 anos em João Pessoa/PB.

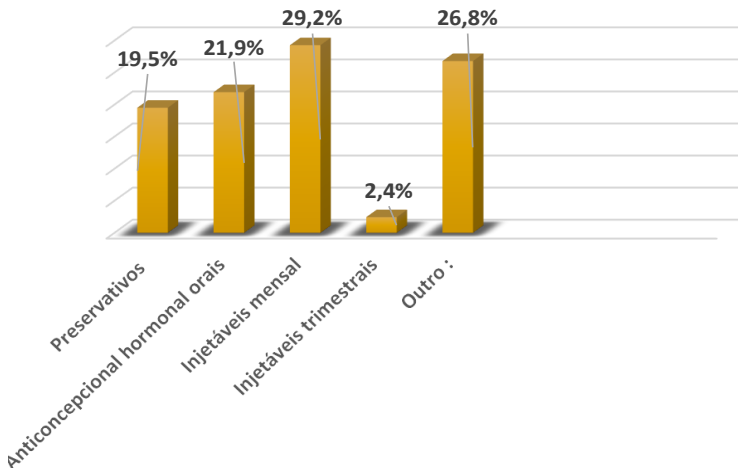
Variável	N	%
Idade:		
18 a 20 anos	9	18
20 a 30 anos	25	50
30 a 40 anos	8	16
40 a 50 anos	8	16
Raça/Cor:		
Branca	12	24
Preta	1	2
Amarela	-	-
Parda	36	72
Indígena	-	-
Estado Civil:		
Solteira	41	82
Casada	6	12
Divorciada	2	4
Outro	-	-
Nível de escolaridade		
Analfabetizado	-	-
Ensino fundamental incompleto	20	40
Ensino fundamental completo	4	8
Ensino médio incompleto	14	28
Ensino médio completo	10	20
Ensino superior incompleto	2	4
Ensino superior completo	-	-
Pós-graduação	-	-
Outros	-	-
Renda Familiar		
Até 1 salário mínimo	41	82
Entre 1 e 2 salários mínimos	8	16
Entre 2 e 3 salários mínimos	1	2
Entre 3 e 4 salários mínimos	-	-
Entre 4 e 5 salários mínimos	-	-
Acima de 5 salários mínimos	-	-

Fonte: Dados da pesquisa

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

Conforme mostra o gráfico 1, os métodos mais utilizados pelas usuárias são os contraceptivos injetáveis mensais com percentual de 29,2%. Em seguida com um percentual de 26,8% foram aqueles métodos que as mulheres apresentaram como outro (laqueadura tubária, coito interrompido e tabelinha). De outro modo com porcentagem de 21,9% foram as mulheres que utilizam anticoncepcional hormonal orais (AHOC), 19,5% os preservativos e por fim 2,4% alegaram utilizar injetáveis trimestrais. Entre as mulheres que fazem uso de MC, a preferência foi o uso de injetável mensal que prevaleceu com um percentual de 29,2%.

Gráfico 1. Métodos contraceptivos mais utilizados pelas mulheres entrevistadas.



Resultados correlatos foram observados no estudo desenvolvido por Olsen (2018), que destacou como os métodos

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

mais utilizados os AHOC (30,8%) e injetáveis (28,9%). O uso do injetável nesse estudo, apresentou um percentual de 26,8%, no qual se justifica por ser decorrente da maior oferta, aceitabilidade e acesso a esse contraceptivo.

Por outro lado, temos que 21,9% das mulheres fazem uso dos AHOC. Esse tipo de método é bem aceito pelas mulheres e possuem grande variedade no mercado e no SUS, sendo visto como uma maneira fácil de aderir, também por ser ingeridas as quantidades exatas e regulares de hormônios diariamente, e por dispor alguns benefícios tais como: a regularização do ciclo menstrual, redução da tensão pré-menstrual, redução da incidência de cistos ovarianos, de câncer ovariano e endometrial e de doenças benignas das mamas (MONTEIRO, 2016).

Além do que, 19,5%, relataram usar preservativos. Estas que declararam utilizar preservativos colocaram como principal motivo da escolha do método o fato de ser uma forma simples e barata, além de poder se proteger contra gravidez não programada e DSTs e por terem apresentado reações adversas aos contraceptivos hormonais. Também foi alegado pelas mesmas que não tinham relações sexuais com frequências. O uso de injetáveis trimestrais (2,44%) foi relatado por mulheres lactantes, por possuírem apenas progestogênios. Chama atenção a predominância de 26,8% das mulheres que relataram fazer o uso de outro MC sendo o de laqueadura ou coito interrompido.

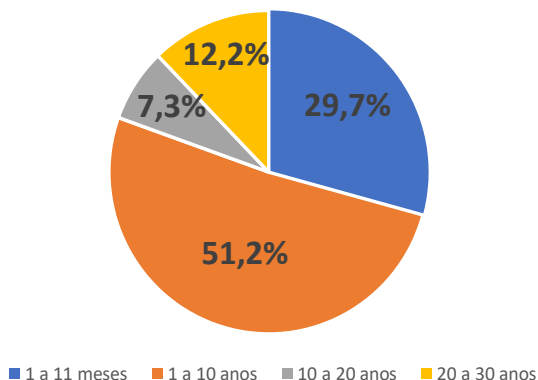
A laqueadura é um método cirúrgico, portanto é definitivo e considerado irreversível devido a sua finalidade de interromper a função do órgão, com fim exclusivamente contraceptivo. A literatura afirma que são muito eficazes e

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

permanentes, porem a eficácia depende, em parte, de como as tubas foram bloqueadas, mas a taxa de gravidez é sempre baixa. Em comparação ao coito interrompido é considerado um método comportamental ou natural que não deve ser estimulado como método anticoncepcional, porque é grande a possibilidade de falha, não sendo considerado um método seguro (FEBRASGO, 2015).

Quando indagadas sobre o tempo de uso do método contraceptivos, grande parte das mulheres utiliza o método de 1 a 10 anos (51,2%). Menores percentuais foram obtidos entre 1 a 11 meses com 29,7%, de 20 a 30 anos com 12,2% e de 10 a 20 anos com 7,3%, conforme mostra o gráfico 2.

Gráfico 2. Tempo de duração em anos no uso do método contraceptivo.

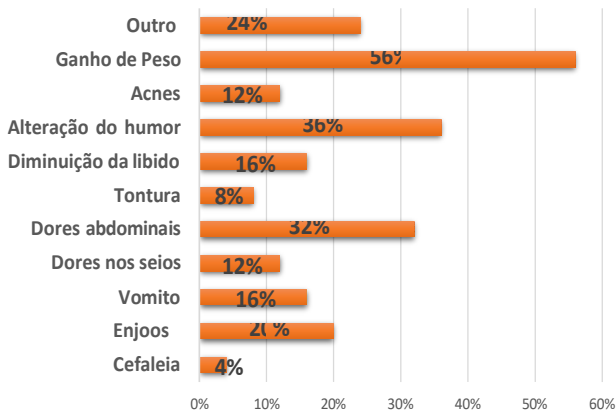


ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

Quanto aos efeitos indesejáveis apresentados pelas mulheres, podemos verificar que a maior parte das participantes do estudo relataram ganho de peso 56%. Por outro lado, 36% alegaram alteração no humor, 32% apresentam dores abdominais, e os de menos prevalência foram enjoos (20%), vômitos (16%), diminuição da libido (16%), dores nos seios (12%), acne (12%), outros (12%): caracterizado por redução do fluxo menstrual, perda de peso e ausência total da menstruação; além de tonturas (8%) e cefaleia (4%), conforme mostra o gráfico 3.

Os efeitos colaterais do anticoncepcional podem variar de acordo com o organismo da paciente. Os efeitos podem gerar bastante desconforto, problemas na autoestima e nas relações interpessoais, afetando diretamente a qualidade de vida da mulher (HIPOLABOR, 2018).

Gráfico 3. Efeitos indesejáveis apresentados pelas mulheres entrevistadas com o uso de contraceptivos.



ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

Todos os métodos hormonais podem ter efeitos colaterais e restrições de uso. Alguns desses efeitos colaterais estão relacionados aos estrogênios e aos progestogênios. Com a obtenção dos dados verificou-se um relevante percentual no ganho de peso (56,0%). Isso se explica pelo o fato de ocorrer alterações hormonais provocada pelos hormônios causando o aumento o apetite, como também porque podem causar retenção de líquidos devido ao acúmulo de sódio e potássio nos tecidos corporais, provocando aumento do peso corporal (FERREIRA; D'AVILA, SAFATLE, 2019).

Houve também um percentual maior nas alterações do humor, outro tipo de efeito relatado na obtenção de dados (36%). Isso se explica por surgir principalmente com o uso prolongado da pílula concepcional com elevada dose hormonal, pois altos níveis de estrogênio e progestina atua aumentando a atividade da monoamina oxidase (MAO) que resulta na diminuição da disponibilidade de serotonina, resultando em alteração do humor e até mesmo provocando depressão. (ALMEIDA; ASSIS, 2017; MCKETTA; KEYES, 2019).

As concentrações de estrogênio e progestogênio presentes nos anticoncepcionais orais é um fator importante para entender as alterações geradas no organismo da mulher durante o uso. Os anticoncepcionais orais são classificados em primeira, segunda, terceira, e quarta geração posterior a alterações das pílulas contraceptivas. Os anticoncepcionais de primeira geração tinham elevada concentração de estrogênio que ocasionava náuseas, cefaleias entre outros efeitos colaterais. Os de segunda geração têm em sua composição dois derivados da progesterona (norgestrel e levonorgestrel) e estão disponíveis em maior quantidade no SUS. Os de terceira

possuem três derivados da progesterona sintética (desogestrel, gestodeno e norgestimato). Já os anticoncepcionais orais de quarta geração, contêm uma nova progesterona chamada de drospirenona que são antiandrogênicos. Desse modo a cada geração, a dosagem de hormônios presentes na pílula é diminuída, pois quanto menor a quantidade de hormônio, menor serão os efeitos colaterais (FERREIRA; D'AVILA; SAFATLE, 2019).

Durante a fase de adaptação do organismo com o contraceptivo hormonal é considerado relativamente comum o aparecimento de sintomas diversos. As dores de cabeça aparecem principalmente no começo do uso de contraceptivos combinados, náuseas, enjoos, dores nas mamas e sensação de edema, de que o corpo está mais inchado (CASEY, 2018).

De acordo com a literatura, os efeitos colaterais mais comuns com o uso dos MC hormonais são: alterações de humor (como depressão e menor interesse sexual, que são menos comuns), náuseas, vômitos e mal-estar gástrico (mais comum nos três primeiros meses), cefaleia considerada de grau leve, nervosismo, acne (pode melhorar ou piorar, mas geralmente melhora), tonteira, mastalgia, alterações do ciclo menstrual (manchas ou sangramentos nos intervalos entre as menstruações, especialmente quando a mulher se esquece de tomar a pílula ou toma tardiamente, mais comum nos três primeiros meses), e amenorreia (BRASIL, 2015).

Um estudo realizado por Suárez-López et al. (2020), também indicou que 28% das mulheres que usaram anticoncepcionais hormonais injetáveis apresentaram os seguintes efeitos colaterais: fortes dores de cabeça (32%), distúrbios menstruais (32%) e náuseas (9%).

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

Os progestogênios que compõem os contraceptivos hormonais têm vários subtipos. Cada um deles se diferencia com suas características especiais. Por exemplo, alguns agem anulando os efeitos indesejados de excesso de hormônios masculinos no organismo (acne e pelos). Outras têm ação diurética, como a drospirenona, por exemplo, justamente para tentar evitar os inchaços (PINHEIRO, 2019). Tendo em vista que os progestógenos são hormônios que tendem a levar ao aumento do apetite e à retenção de líquido (aumento de peso sem ser de excesso de gordura).

No entanto, se o anticoncepcional for escolhido pensando na tendência de cada mulher, com a dose certa e o tipo de progestógeno mais adequado, os efeitos colaterais dificilmente serão vistos. Nesse caso, vale conversar com o médico para que seja feita a substituição para um progestógeno que a mulher se adapte melhor (PINHEIRO, 2019).

Os contraceptivos orais possuem alguns benefícios a saúde da mulher, tal como: redução de cistos ovarianos, diminui o risco de câncer ovariano, doença mamária benigna, gravidez ectópica, dá uma positividade nos sintomas pré-menstruais, diminuir cólicas e fluxos menstruais (FERREIRA, 2019).

Além de suas vantagens, os contraceptivos também podem causar vários efeitos colaterais, principalmente para as mulheres que têm predisposição a esses problemas. Apesar do uso de contraceptivos hormonais acarretar alguns riscos à saúde, é o MC mais efetivo por ser totalmente reversível e por trazer um aumento estatisticamente baixo de riscos à saúde (FEBRASGO, 2015). Para garantir a segurança dos

contraceptivos relacionada ao uso, as mulheres deverão se adaptar de acordo com cada método, com aquele que lhe der maior segurança. E a sua segurança depende também de armazenamento adequado, da técnica de uso e da utilização (BRASIL, 2015).

Como certos métodos podem produzir sensações desagradáveis, é essencial que os profissionais de saúde envolvidos no planejamento familiar incluam uma explicação de todos os efeitos adversos potenciais do MC e sua duração aproximada, bem como informações sobre aqueles que tendem a desaparecer com o uso consistente. Isso é de importância crítica porque apenas as mulheres que estão totalmente informadas sobre os possíveis efeitos colaterais e o desconforto causado pela MC podem adotar os anticoncepcionais que melhor atendem às suas necessidades e aos quais podem se apegar, e provavelmente continuarão usando sem interrupção (HOLT et al., 2017; SUÁREZ-LÓPEZ et al., 2020).

CONCLUSÕES

A partir do presente estudo, foi observado que entre os MC mais utilizados, se destacam os contraceptivos hormonais (estrogênio e a progesterona), seja os injetáveis mensais ou os contraceptivos orais combinados e a laqueadura. A adesão a esses métodos permite que as mulheres tenham maior liberdade quanto a sua sexualidade e embora apresente efeitos colaterais, com a devida orientação podem ser métodos eficazes, de fácil adesão e com efeitos reduzidos.

Desta forma a atenção básica se mostra como o principal disparador das ações do planejamento familiar, fornecendo a

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

promoção de uma vida sexual segura com incentivos, orientações e acesso aos contraceptivos; sendo assim garantindo a aderência de prevenção e possibilidade as mulheres e as famílias o acesso aos métodos e a informações sobre o mesmo.

Embora muitas usuárias procurem o profissional de saúde, ainda existe aquelas que se automedicam ou procuram informações de pessoas leigas. Desta forma, os dados obtidos nesse trabalho podem servir de alerta para os profissionais de saúde, de forma a direcionar ações de educação sexual no início da puberdade que visem ampliar a discussão e informação sobre o tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, A. P. F.; ASSIS, M. M. **Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais**. Revista Eletrônica Atualizada Saúde.v.5(5). 85-93, 2017.
- BRANDÃO, E.R. **Métodos contraceptivos reversíveis de longa duração no Sistema Único de Saúde: o debate sobre a (in)disciplina da mulher**. Ciênc. saúde coletiva vol.24 no.3 Rio de Janeiro Mar. 2019.
<http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018243.10932017>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde na escola**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde Sexual e Saúde Reprodutiva**. Brasília: Editora MS, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica Insumos Estratégicos. **Resultados do projeto de implantação do cuidado farmacêutico no Município de Curitiba**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 100 p.: il. – (Cuidado farmacêutico na atenção básica; caderno 4)

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

CASEY, F. **Métodos hormonais de contracepção**. Merck Sharp & Dohme Corp, 2018. Disponível em :< <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/problemas-de-sa%C3%BAde-feminina/planejamento-familiar/m%C3%A9todos-hormonais-de-contracep%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em 13 de novembro de 2019.

FEBRASGO. **Manual de anticoncepção** / Marta Finotti. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2015.

FERREIRA, H.L. **Determinantes Sociais da Saúde e sua influência na escolha do método contraceptivo**. Rev. Bras. Enferm. vol.72 no.4 Brasília July./Aug. 2019 Epub Aug 19, 2019.<https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0574>

[FERREIRA, L. F.; D'AVILA, A. M. F. C.; SAFATLE, G. C. B. O uso da pílula anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. Femina. 47\(7\):426-432. 2019.](#)

HIPOLABOR. **Conheça os efeitos colaterais do anticoncepcional**.

Pharma hoje, 2018. Disponível em:< <https://www.hipolabor.com.br/blog/2018/06/25/conheca-os-efeitos-colaterais-do-anticoncepcional/> >. Acesso em: 12 de novembro de 2019.

HOLT, K., DEHLENDORF, C., & LANGER, A. **Defining quality in contraceptive counseling to improve measurement of individuals' experiences and enable service delivery improvement**. Contraception, 96(3), 133–137, 2017.

IBGE. **População Brasileira é formada basicamente de pardos e brancos**, 2017. Disponível em:

<http://agenciabrasil.bcb.com.br/economia/noticia/2017-11/populacao-brasileira-e-formada-basicamente-de-pardos-e-brancos-mostra-ibge>

MCKETTA, S.; KEYES, K. M. **Oral contraceptive use and depression among adolescents**. Ann Epidemiol. 2019 Jan;29:46-51. doi: 10.1016/j.

MONTEIRO, F. **A ação do anticoncepcional oral no organismo da mulher**. Fisiologando, 2016. Disponível em :<

<https://fisiologando.wordpress.com/2016/03/09/a-acao-do-anticoncepcional-oral-no-organismo-da-mulher/> >. Acesso em: 21 de novembro de 2019.

OLSEN, J. M. et al. **Práticas contraceptivas de mulheres jovens: inquérito domiciliar no Município de São Paulo, Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 34, n. 2, e00019617, 2018 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000205011&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 28 out. 2020. Epub 19-Fev-2018. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019617>.

PINHEIRO, P. **Efeitos adversos da pílula anticoncepcional** - md saúde, 2019. Disponível em :

ESTUDO DO USO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS POR MULHERES
CADASTRADAS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA EM JOÃO
PESSOA/PB

<<https://www.mdsaude.com/ginecologia/anticoncepcionais/efeitos-colaterais-anticoncepcionais/>>. Acesso em 17 de outubro de 2019.

ROCHA, C, M. **Investimento da mulher no mercado de trabalho: repercussões na família e nas relações de gênero.**In: T. Féres-Carneiro (ed.), Família e casal: parentalidade e filiação em diferentes contextos. Rio de Janeiro, Ed. PUC-Rio: Prospectiva, p. 103-118, 2015.

SUÁREZ-LOPEZ, L. et al. **Lot quality assurance sampling: Information provided to female users of contraceptive methods regarding side effects.** Evaluation and Program Planning. Volume 83, December, 2020.

UNASUS. **A estratégia saúde da família na atenção básica do sus.** Disponível

em:<https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/2/unidades_conteudos/unidade05/unidade05.pdf>. Acesso em 11 de novembro de 2018.

CAPÍTULO 2

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

Maria Aldinez de Sousa LIMA ¹
Flávia Gabryelle de Lima BARBOSA ¹
Clésia Oliveira PACHÚ ²

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UEPB; ² Orientadora/Professora da UEPB.
aldinez.lima@gmail.com

RESUMO: Os Critérios de Beers são ferramentas que auxiliam na detecção de eventos adversos e prevenção de desfechos negativos, iatrogênicos e indesejados. Objetivou-se promover reflexão acerca do tratamento medicamentoso ideal para tabagistas na terceira idade, evitando assim, medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos. Utilizou-se de metodologia ativa, durante as atividades do Programa Multidisciplinar de Tratamento do Tabagismo realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro, em Campina Grande, Paraíba. Foram assistidos 41 idosos tabagistas, de fevereiro a novembro de 2019, ambos os sexos e idade igual ou superior a 60 anos. A equipe de farmácia traçou o perfil do paciente e solicitaram as prescrições medicamentosas aos idosos, promovendo reflexão acerca dos MPI para idosos, utilizando-se como procedimento os Critérios de Beers. Dentre os assistidos a maioria era do sexo feminino (68,3%). Acerca do uso de medicamentos 75,6% afirmaram fazer uso de medicamentos. Os medicamentos de uso contínuo totalizaram 101. Destes, os que tratam do sistema cardiovascular apareceram com maior frequência (45,5%). Em relação ao uso de MPI para idosos, de acordo com os critérios de Beers, foram encontrados cerca de 19,6% medicamentos, destes, 45,5% atuam no sistema nervoso. Os resultados demonstram a relevância do cuidado

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

farmacêutico direcionado a população idosa, proporcionando-lhe a avaliação da farmacoterapia, buscando o benefício para a saúde e assim, pode-se contribuir para a qualidade de vida dos idosos.

Palavras-chave: Idosos. Farmacoterapia. Critérios de Beers.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é um fenômeno que ocorre mundialmente. No Brasil, a população de idosos vem crescendo nos últimos anos. Conforme a Pesquisa nacional por amostra de domicílios-PNAD (2016), em 2004, era de 9,7% e, em 2015, atingiu 14,3% de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos. Segundo a Organização Pan-americana da Saúde-OPAS (2018), estima-se que em 2050 a população mundial com idade superior a 60 anos chegue a 2 bilhões. De acordo com o Estatuto do Idoso, as pessoas com idade igual ou superior a 60 anos são consideradas idosas (BRASIL, 2003). O Ministério da Saúde define o envelhecimento como um processo natural, de diminuição progressiva da reserva funcional dos indivíduos que não costuma provocar qualquer problema, isso em condições normais do organismo (BRASIL, 2006). Nesse sentido, estando o idoso em atividade física contínua, fazendo uso de alimentação saudável e adequada, além do cuidado com a saúde mental, relaxamento do psicológico, não causaria preocupação a chegada na terceira idade (BRASIL, 2015).

Porém, em condições de sobrecarga como doenças, acidentes e estresse emocional, pode ocasionar uma condição patológica que requisite assistência (BRASIL, 2006). Segundo a OPAS (2018), uma vida mais longa traz mais oportunidades

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

de conhecimentos acerca de como promover melhoria da saúde, tanto para as pessoas idosas, suas famílias e sociedade como um todo, fornecendo a possibilidade de buscar novas atividades. Entretanto, o prolongamento dos anos de vida e das oportunidades de envelhecer de forma saudável apresenta como consequência as contribuições na construção de Políticas Públicas para o idoso, no contexto do fator saúde.

No tocante às doenças crônicas não transmissíveis, o tabagismo representa a primeira causa de morte evitável no mundo, caracterizado pela dependência química dos fumantes a nicotina, portanto, uma doença epidêmica que causa dependência física, psicológica e comportamental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). O impacto do consumo do cigarro entre idosos podem levar à incapacidade funcional e redução da qualidade de vida (BELTRAME *et al.*, 2019). Cerca de 12,2% de idosos fazem uso do cigarro, segundo os pesquisadores o índice tende a aumentar com o envelhecimento da população (FIOCRUZ, 2012).

Para garantia da qualidade de vida da população idosa, o Estatuto do Idoso e a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa objetivam assegurar a assistência integral e gratuita do idoso ao Sistema Único de Saúde (SUS), além do acesso a medicamentos e outras tecnologias fundamentais para o tratamento das doenças (BRASIL, 2003; BRASIL, 2006). O envelhecimento populacional traz consigo problemas de saúde que desafiam os sistemas de saúde, sendo fundamental investir em ações de prevenção ao longo de todo o curso de vida (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016). Segundo Henriques (2016),

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

"As pessoas idosas oferecem características fisiológicas, psicológicas e sociais, provenientes das perdas sofridas no decorrer da vida e as tornam vulneráveis às mudanças no estado de saúde. Essas modificações sofridas pelos idosos os fazem consumidores de grande número de medicamentos."

O uso de medicamentos é uma estratégia eficaz para o tratamento de doenças, no entanto, "o maior uso pela população idosa oferece muitas vezes uma relação risco-benefício desvantajosa e com repercussões negativas quanto ao estado de saúde e qualidade de vida deste grupo etário" (SILVA *et al.*, 2012). A utilização de medicamentos inapropriados por essa população configura-se um problema de saúde pública. Neste contexto, conforme demonstrado pela literatura científica, torna-se importante o estudo da frequência de utilização desses medicamentos por idosos (LOPES *et al.*, 2016). A utilização desses medicamentos pode aumentar o risco de reações adversas e com isso causar o aumento do risco de hospitalização e mortalidade dos idosos (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Dessa forma, evitar o uso de medicamentos inapropriados para idosos se apresenta como estratégia eficaz para garantir uma farmacoterapia segura para a pessoa idosa (LOPES *et al.*, 2016). Para adequar a prescrição de medicamentos para idosos são utilizados instrumentos que usam critérios implícitos, por meio de julgamentos clínicos, ou explícitos, que se baseiam em padrões predeterminados, focando no medicamento ou na doença.

Os critérios implícitos apresentam-se como os principais métodos nessa modalidade: o Subjetivo, Objetivo, Avaliação e

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

Plano (SOAP), Monitorização de Resultados Terapêuticos (TOM) e Dáder. As diferenças desses métodos são os meios de acompanhamento e os formulários utilizados para obter informações (REIS, 2005).

Destacam-se entre os critérios explícitos: *Screening Tool of Older Persons' Prescriptions* (STOPP) e os Critérios de Beers. Entre os instrumentos explícitos, os mais utilizados nas Américas é o critério de Beers que foram criados em 1991 e atualizados em 2015, pela Sociedade Americana de Geriatria (AGS). Nesse sentido, o critério de Beers objetiva a possibilidade de identificar os medicamentos que devem ser evitados em idosos, auxiliando na prevenção dos eventos adversos decorrentes da terapia medicamentosa inadequada e evitando a morbimortalidade de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos (PRAXEDES *et al.*, 2020). O acompanhamento do uso de medicamentos entre idosos representa uma medida de condução a longevidade saudável.

As intenções dos Critérios de Beers são: melhorar a seleção de medicamentos; educar clínicos e pacientes; reduzir eventos adversos a medicamentos; e servir como ferramenta para avaliar a qualidade do atendimento, custo e padrões de uso de drogas em adultos mais velhos (SAMUEL, 2015).

Os Critérios de Beers representa uma lista de MPI para idosos, que está dividida em cinco categorias: medicamentos inapropriados para idosos; medicamentos que devem ser evitados com determinadas doenças ou síndromes; medicamentos que devem ser utilizados com precaução em idosos; medicamentos que requerem um ajuste na dosagem de acordo com a função renal e medicamentos que podem causar hospitalização (MUNIZ *et al.*, 2017).

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

Estes Critérios não constituem apenas listas de medicamentos a serem evitados em idosos, são ferramentas que auxiliam na detecção de eventos adversos e na prevenção de desfechos negativos, iatrogênicos e indesejados (OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Neste sentido, utilizou-se a metodologia ativa do tipo aprendizagem baseada em problemas (ABP) para reflexão acerca do tratamento medicamentoso ideal para tabagistas na terceira idade.

MATERIAIS E MÉTODO

No presente estudo, utilizou-se a metodologia ativa do tipo Aprendizagem Baseada em Problemas (ABP), durante as atividades do Programa Multidisciplinar de Tratamento do Tabagismo (PMTT) realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), na cidade de Campina Grande, Paraíba. Na observação do problema de saúde pública tabagismo estrategicamente se concebeu a assistência multidisciplinar resultante da parceria entre a Universidade Federal de Campina Grande, Universidade Estadual da Paraíba e Faculdade Maurício de Nassau.

De acordo com Macedo *et al.* (2018).

"a metodologia ativa tem uma concepção de educação crítico-reflexiva com base em estímulo no processo ensino-aprendizagem, resultando em envolvimento por parte do educando na busca pelo conhecimento. Na Aprendizagem Baseada em Problemas (ABP), o docente apresenta um problema próximo do real ou simulado elaborado por expertises na área do conhecimento, com

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

temas fundamentais que oportunizem o preparo do estudante para atuar na vida profissional".

Foram assistidos 41 idosos tabagistas, voluntários, no período de fevereiro a novembro de 2019, de ambos os sexos e idade igual ou superior a 60 anos, durante as sextas-feiras no turno da tarde para realização do tratamento da dependência à nicotina. O PMTT conta com equipes profissionais de Farmácia, Medicina, Odontologia, Psicologia, Nutrição e Educação Física. Os retornos dos tabagistas em tratamento ocorriam a cada 15 dias, durante 3 meses.

No primeiro momento, realizou-se explanação acerca das atividades desempenhadas por cada equipe do Programa Multidisciplinar de Tratamento do Tabagista (PMTT). No contexto do papel farmacêutico, durante exposição das atividades a serem desenvolvidas pela presente extensão universitária aos assistidos, foi esclarecimento acerca da dependência química à nicotina, principal substância do cigarro que atua como responsável a dependência química, como também a explicação do mecanismo de ação dessa substância sobre o Sistema Nervoso Central.

Após uma semana do primeiro encontro, os pacientes retornaram, foram iniciadas as anotações de informações por cada equipe do PMTT, necessárias para condução do acompanhamento dos tabagistas idosos. A equipe de farmácia traçou o perfil do paciente e foram solicitadas as prescrições medicamentosas aos idosos, que foram classificados de acordo com a classificação Anatômico Terapêutico Químico (*Anatomical Therapeutical Chemical- ATC*) e, posteriormente, ocorreram rodas de discussão, promovendo reflexão acerca dos Medicamentos Potencialmente Inapropriados (MPI) para

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

idosos e medicamentos que devem ser utilizados com cautela, utilizando-se como procedimento os Critérios de Beers atualizados em 2015. Estes critérios explícitos são instrumentos de avaliação e adequação da prescrição de medicamentos para idosos, portanto, consistem em uma lista que deve ser evitado pela população de idosos (MAGALHÃES; SANTOS; REIS, 2019).

A classificação ATC consiste em classificar os medicamentos em diferentes grupos de acordo com seus locais de ação e suas características terapêuticas e químicas (VIDOTTI, 2015).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram assistidos 41 idosos em sua totalidade, 68,3 e 31,7% eram do sexo feminino e sexo masculino, respectivamente. A menor procura por tratamento do tabagismo de indivíduos do sexo masculino corrobora com estudos e segundo Silva *et al* (2017) esse dado retrata a feminização da velhice (Tabela 1). Assim, uma maior sobrevida das mulheres idosas, ocorre possivelmente pelo fato destas procurarem mais por serviços de saúde em relação aos homens. Os indivíduos do sexo masculino, em especial, no Nordeste, vinculam-se a ideia propagada de serem fortes, cultura do machismo e mínima observação da Política do Homem.

A faixa etária das pessoas em tratamento de tabagismo foram entre 60 a 69 anos, responsabilizaram pelos (75,6%), seguidos pela faixa de 70 a 79 anos (19,5%) e 80 anos ou mais (4,9%). Este resultado assemelha-se ao estudo realizado por Sousa *et al* (2018) que demonstra a prevalência de idosos

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

jovens. Possivelmente os idosos de 60 a 69 anos buscam o serviço de saúde para tratamento em virtude de estarem sentindo o desgaste do organismo, serem alvos de solicitações por parte de familiares e possuírem melhores condições físicas de deslocamento.

Em relação ao estado civil foi observado: casado (a) e viúvo (a), em igual proporção (36,6%) cada, seguida de solteiro (a) (6%), divorciado (7,3%) e (4,9%) separado, corroborando com estudo de Luz *et al.* (2014) que apresentaram como maior frequência entre os idosos entrevistados, casados seguidos de viúvos. Acredita-se que o matrimônio se apresente como fator de proteção e cuidados em saúde.

Dos assistidos, 34,1% afirmaram ter o ensino fundamental incompleto, 19,5% tinham ensino superior completo, 17,1% o ensino fundamental completo, 14,6% analfabetos, 7,3% médio completo, 4,9% médio incompleto e 2,5% ensino superior incompleto. Portanto, 70,7% possuem um nível de escolaridade baixa, dessa forma Silva *et al.* (2017) considera esse dado preocupante, uma vez que maiores níveis de escolaridade contribuem diretamente para o processo de inclusão social. O maior número de anos de educação formal representa estímulo aos cuidados em saúde.

Quando abordado acerca da religião praticante, 65,8% são católicos, 22% evangélicas, 7,3% espíritas e 4,9% outras. A maioria dos assistidos declararam adotarem a religião católica, semelhante ao estudo realizado por Santos e Abdala (2014) na ESF de Capoeiruçu (Cachoeira-BA) que apresentou a prevalência de 60,2% de católicos. A religiosidade parece ter um papel importante na vida das pessoas idosas, ou seja, com o aumento da idade e os problemas relacionados à velhice,

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA
TERCEIRA IDADE

passam a recorrer a essa estratégia para superar essas adversidades (DIAS, PAIS-RIBEIRO,2018). Neste sentido, a maior inserção em religiões pode representar um aspecto importante nas políticas de saúde.

Tabela 1. Perfil socioeconômico dos tabagistas idosos

VARIÁVEIS	CATEGORIAS	N	%
Sexo	Feminino		68,3
	Masculino	28	31,7
		13	
Faixa etária	60-69	31	75,6
	70-79	8	19,5
	80 ou mais	2	4,9
Estado civil	Casado (a)	15	36,6
	Solteiro (a)	6	14,6
	Divorciado (a)	3	7,3
	Separado (a)	2	4,9
	Viúvo(a)	15	36,6
Escolaridade	Analfabeto (a)	6	14,6
	Fundamental	14	34,1
	incompleto	7	17,1
	Fundamental	2	4,9
	completo	3	7,3
	Médio incompleto	1	2,5
	Médio completo	8	19,5
	Superior incompleto		
Superior completo			
Religião	Católica	27	65,8

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA
TERCEIRA IDADE

	Evangélica	9	22
	Espírita	3	7,3
	Outras	2	4,9
Renda familiar (salários mínimos)	Até 2	33	80,5
	2-4	7	17,1
	5-9	0	0
	10-20	1	2,4
	Acima de 20	0	0

Fonte: O autor, 2020

Acerca da renda, 80,5, 17,1 e 2,4% afirmaram receber até 2 salários mínimos, 2 à 4 salários mínimo e 10 à 20 salários mínimos, respectivamente. No estudo de Luz *et al.* (2014) prevaleceu a renda de até 2 salários mínimos (79,7%), onde o autor constatou que a renda mensal dos idosos é relativamente baixa, mas condizente com a da maioria dos idosos do Brasil, predominando as aposentadorias e pensões como fontes de suas rendas.

Em relação ao uso de medicamentos pelos assistidos 31(75,6%) afirmaram fazer uso de medicamentos e 10(24,4%) não usam medicamentos. O percentual desse resultado se apresenta inferior aos estudos realizados por Sales, Sales e Casotti (2017) e Muniz *et al.* (2017) com 84% e 97% de idosos que utilizam medicamentos, respectivamente. Observa-se assim, padrões de consumo de medicamentos que refletem no perfil das doenças crônicas mais predominantes entre idosos.

Os medicamentos de uso contínuo utilizados pelos idosos totalizaram 101. E foram classificados por grupo

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

anatômico do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC), desses os utilizados para o sistema cardiovascular foram o que apareceram com mais frequência (45,5%), seguidos do grupo dos medicamentos que atuam no sistema nervoso (20,8%), e os que atuam no trato alimentar e metabolismo (15,8%) (Tabela 2). A prevalência do uso de medicamentos que atuam no sistema cardiovascular pode ser explicada pelo avanço da idade ou pelo fato de não ter se cuidado quando mais jovens, resultando na necessidade da farmacoterapia em idade avançada (SILVA *et al.*, 2012).

Tabela 2. Distribuição dos medicamentos utilizados pelos tabagistas idosos por grupo anatômico do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC).

Código-Grupo anatômico	N	%
C- Sistema cardiovascular	46	45,5
A- Trato alimentar e metabolismo	16	15,8
N -Sistema nervoso	21	20,8
B -Sangue e formação de órgãos	2	2
M- Músculo esquelético	3	3
H- Sistema hormonal	3	3
G - Sistema geniturinário e hormonal	3	3
D – Dermatológicos	1	1
R- Sistema respiratório	6	5,9

Fonte: O autor, 2020

Um trabalho realizado por Muniz *et al.* (2017) assemelha-se com os resultados deste estudo, demonstrando que os medicamentos que foram utilizados pelos idosos com mais frequência exerciam ação no sistema cardiovascular, trato

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

alimentar e metabolismo e também os que atuam no sistema nervoso.

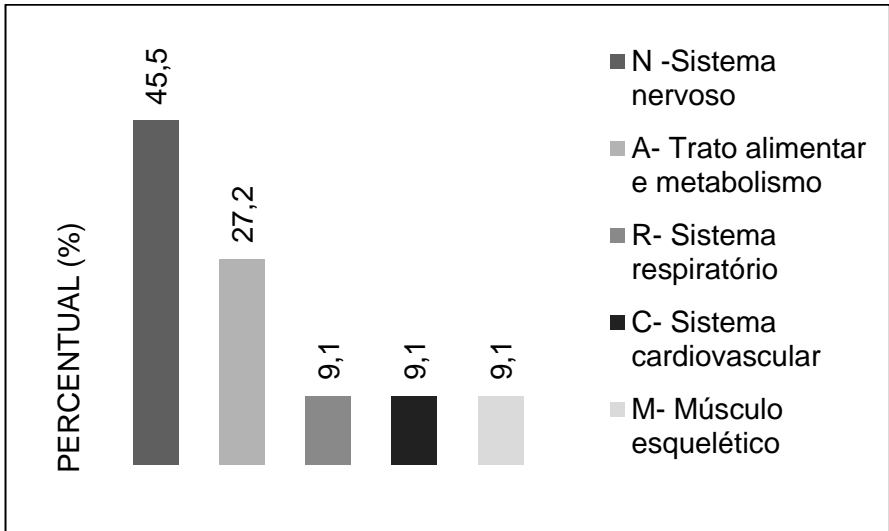
Em relação ao uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, de acordo com os critérios de Beers, foram encontrados cerca de 11(19,6%) medicamentos (Gráfico 1). Estes classificados por grupo anatômico do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC), prevalecendo medicamentos que atuam no sistema nervoso (45,5%), seguidos dos que atuam no trato alimentar e metabolismo (27,2%) e (9,1%), no sistema cardiovascular, sistema respiratório e músculo esquelético, respectivamente.

No estudo realizado por Marques et al. (2018) os MPI foram superiores, com 72,7% em relação ao uso desses medicamentos neste estudo. Segundo o autor os MPI para idosos é um problema de saúde pública e podem estar associados a eventos adversos como quedas, hospitalizações e até a morte. Considerando, assim, relevante a avaliação de prescrições e a realização de intervenções farmacêuticas para reduzir o número médio de medicamentos inapropriados e com isso diminuir os problemas com a farmacoterapia dos idosos prevenindo e controlando as doenças.

O farmacêutico assume papel importante no cuidado com o idoso, principalmente, no que se refere aos MPI, podendo auxiliar a equipe interprofissional fazendo a revisão da farmacoterapia e com isso diminuir as complicações que esses medicamentos podem trazer a essa população.

Gráfico 1- Distribuição dos Medicamentos Potencialmente Inapropriados para idosos por grupo anatômico do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC).

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE



Fonte: O autor, 2020

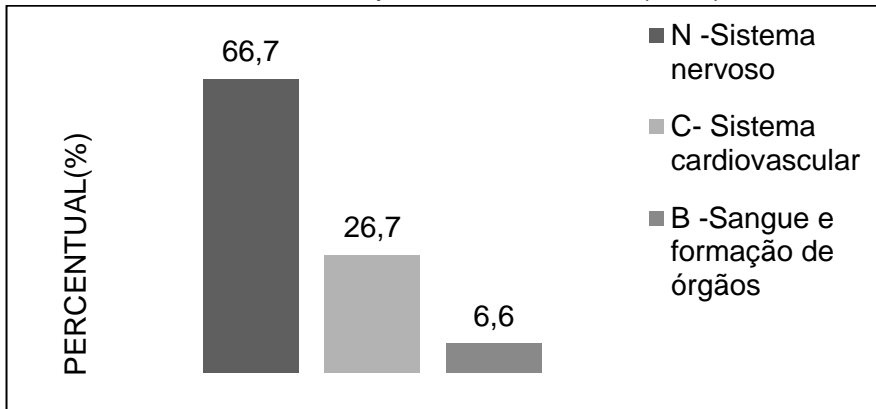
De acordo com os Critérios de Beers 2015, os medicamentos que devem ser utilizados com cautela por idosos encontrados neste estudo totalizaram 26,8% (Gráfico 2), sendo o grupo anatômico do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) mais frequente os medicamentos que atuam no sistema nervoso (66,7%), seguidos pelos que atuam no sistema cardiovascular (26,7%) e sangue e formação de órgãos (6,6%). Nosso resultado discorda do estudo realizado por Marques *et al.* (2018) que apresentou 65,9% de idosos com prescrições de medicamentos com cautela para idosos e a classe farmacológica mais comumente prescrita foram os diuréticos (42,5%).

Essa variação da classe farmacêutica pode ter acontecido devido às diferenças metodológicas, o uso de medicamentos que exercem função no sistema nervoso encontra-se associado ao tabagismo, ou seja, o tabagismo

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

pode levar a depressão ou a depressão pode levar ao tabagismo.

Gráfico 2- Distribuição dos medicamentos que devem ser utilizados com cautela para idosos por grupo anatômico do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC).



Fonte: O autor, 2020

Foi possível observar que os critérios de Beers são importantes para avaliar os MPI e possibilitar uma melhor descrição do perfil de utilização dos MPI e identificar os fatores associados, além de articular as relações entre profissionais para alcançar o objetivo desejado que é a qualidade de vida do paciente idoso (MAGALHÃES; SANTOS; REIS, 2019). Diante disso, o cuidado farmacêutico é bastante relevante no processo de revisão da farmacoterapia do idoso, reconhecendo as inconsistências medicamentosas e promovendo o uso adequado, seguro e racional de medicamentos (MACÊDO, 2020).

CONCLUSÕES

O envelhecimento populacional vem aumentando mundialmente. Juntamente com esse crescimento deve ser analisado a qualidade de vida dessa população, buscando alternativas para melhorar o cuidado com a saúde. Dentre elas, o acompanhamento farmacoterapêutico deve ser avaliado de acordo com os Critérios de Beers.

As modificações sofridas no decorrer da vida dos idosos fazem com que se apresentem como grandes consumidores de medicamentos. Neste sentido, a estratégia eficaz no tratamento de doenças deve ser a observação da relação risco-benefício do medicamento utilizado pelo paciente.

O presente estudo constatou um alto número de medicamentos de uso contínuo e apresenta como estratégia a utilização dos Critérios de Beers para preservação da saúde dos idosos durante o tratamento farmacológico.

Como limitação desta intervenção mostrou-se o número reduzido de assistidos. No entanto, pelos resultados encontrados, fica demonstrado que se faz necessário a implementação de maiores cuidados no tocante a farmacoterapia entre idosos.

Nesse contexto, mostra-se relevante o cuidado farmacêutico direcionado a população idosa, proporcionando-lhe a avaliação da farmacoterapia, buscando o benefício para a saúde e com isso poder contribuir para a qualidade de vida dos idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

BELTRAME, D. P. C. *et al.* Tabagismo em idosos: fatores associados e influência na hipertensão arterial sistêmica. *Saúde (Santa Maria)*, [S.L.], v. 3, n. 44, p. 1-15. Universidade Federal de Santa Maria. 10 jan. 2019

BRASIL. Lei nº 10741, de 1 de novembro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. Estatuto do Idoso. Brasília, 2003.

BRASIL. Portaria nº. 2528, de 19 de outubro de 2006. Aprova a Política Nacional de Saúde da Pessoa Idosa. Brasília: Diário Oficial da União, 19 out 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.

Departamento de Atenção Básica. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.

Política Nacional de Promoção da Saúde: PNPS: revisão da Portaria MS/GM nº 687, de 30 de março de 2006/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

DIAS, E. N.; PAIS-RIBEIRO, J. L. Espiritualidade e qualidade de vida de pessoas idosas: um estudo relacional. *Psic., Saúde & Doenças*, Lisboa, v. 19, n. 3, p. 591-604, dez. 2018.

FIOCRUZ. Fiocruz. Idosos e cigarro: pesquisa mostra perigosa relação.

2012. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/idosos-e-cigarro-pesquisa-mostra-perigosa-relacao#:~:text=Os%20resultados%2C%20publicados%20nos%20Cadernos,com%20o%20envelhecimento%20da%20popula%C3%A7%C3%A3o..>

Acesso em: 10 nov. 2020.

HENRIQUES, Luiz Carlos Lima. Proposta para redução do uso irracional de medicamentos em idosos: efeitos da poli farmácia. 2016. 43 f.

Monografia (Especialização) - Curso de Especialização em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, Juiz de Fora, 2016.

LOPES, Lázara Montezano; FIGUEIREDO, Tácia Pires de; COSTA, Soraya Coelho; REIS, Adriano Max Moreira. Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos em domicílio. *Ciência & Saúde Coletiva*, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 3429-3438, nov. 2016.

LUZ, Elizangela Pletsch da; DALLEPIANE, Loiva Beatriz; KIRCHNER, Rosane Maria; SILVA, Luiz Anildo Anacleto da; SILVA, Fhaira Petter da; KOHLER, Juliana; GOPINGER, Edinéia; CARLOT, Jessica Martinazzo. Perfil sociodemográfico e de hábitos de vida da população idosa de um município da região norte do Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 303-314, 2014.

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

MACEDO, Kelly Dandara da Silva; ACOSTA, Beatriz Suffer; SILVA, Ethel Bastos da; SOUZA, Neila Santini de; BECK, Carmem Lúcia Colomé; SILVA, Karla Kristiane Dames da. Active learning methodologies: possible paths to innovation in health teaching. Escola Anna Nery, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 1-9, 2 jul. 2018.

MACÊDO, Valber da Silva. CUIDADO FARMACÊUTICO ENTRE IDOSOS UTILIZANDO OS CRITÉRIOS DE BEERS. In: PACHÚ, Clésia Oliveira et al (org.). DINÂMICA DO USO DE DROGAS NO CICLO VITAL. Campina Grande: Crv, 2020. p. 315-331.

MAGALHÃES, Mariana Santos; SANTOS, Fabiana Silvestre dos; REIS, Adriano Max Moreira. Factors associated with the use of potentially inappropriate medication by elderly patients prescribed at hospital discharge. Einstein (São Paulo), Belo Horizonte, v. 18, p. 1-8, 22 out. 2019. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein.

MARQUES, Ana Emília Formiga; RUFINO, Maria do Desterro Meneses; SILVA, Patrícia Leite Carvalho e; GOMES, Francisca Mikaely Nogueira; ROLIM, Nathalie Ramos Formiga. ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA: UMA REFLEXÃO SOBRE O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA SAÚDE DO PACIENTE IDOSO NO BRASIL. Temas em Saúde, João Pessoa, v. 17, n. 3, p. 129-146, jun. 2017.

MARQUES, Gabrielle Ferreira Melo; REZENDE, Danielle Mayara Rodrigues Palhão de; SILVA, Iara Pereira da; SOUZA, Priscila Carolina de; BARBOSA, Suzi Rosa Miziara; PENHA, Ramon Moraes; POLISEL, Camila Guimarães. Polypharmacy and potentially inappropriate medications for elder people in gerontological nursing. Revista Brasileira de Enfermagem, [S.L.], v. 71, n. 5, p. 2440-2446, out. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tabagismo**. 2015. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2121-tabagismo>. Acesso em: 10 nov. 2020.

MIRANDA, Gabriella Morais Duarte; MENDES, Antonio da Cruz Gouveia; SILVA, Ana Lucia Andrade da. Population aging in Brazil: current and future social challenges and consequences. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, [s.l.], v. 19, n. 3, p.507-519, jun. 2016.

MUNIZ, Elaine Cristina Salzedas; GOULART, Flávia Cristina; LAZARINI, Carlos Alberto; MARIN, Maria José Sanches. Analysis of medication use by elderly persons with supplemental health insurance plans. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 374-386, maio 2017.

OLIVEIRA, Márcio Galvão; AMORIM, Welma Wildes; OLIVEIRA, Caroline Ribeiro Borja; COQUEIRO, Hérica Lima; GUSMÃO, Letícia Cruz; PASSOS, Luiz Carlos. CONSENSO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA TERCEIRA IDADE

POTENCIALMENTE INAPROPRIADOS PARA IDOSOS. *Geriatrics, Gerontology And Aging*, Salvador, v. 10, n. 4, p.168-181, set. 2017.

OPAS, Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa - Envelhecimento e saúde. 2018.

PNAD, Pesquisa nacional por amostra de domicílios: síntese de indicadores 2015 / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2016.

PRAXEDES, M.F.S; PEREIRA, G.C.S; LIMA, C.F.M; SANTOS, D.S.; BERHENDS, J.S. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos segundo os Critérios de Beers: Revisão sistemática. *Cien Saude Colet*, 2020.

REIS, Henry Pablo Lopes Campos e. ADEQUAÇÃO DA METODOLOGIA DÁDER EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM PÉ DIABÉTICO: ABORDAGEM EM ATENÇÃO FARMACÊUTICA. 2005. 280 f. Dissertação (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

SALES, Alessandra Santos; SALES, Marta Gabriele Santos; CASOTTI, Cezar Augusto. Perfil farmacoterapêutico e fatores associados à polifarmácia entre idosos de Aiquara, Bahia, em 2014*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.L.], v. 26, n. 01, p. 121-132, jan. 2017.

SAMUEL, J M. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal Of The American Geriatrics Society*, [S.L.], v. 63, n. 11, p. 2227-2246, 8 out. 2015. Wiley.

SANTOS, Neyde Cintra dos; ABDALA, Gina Andrade. Religiosidade e qualidade de vida relacionada à saúde dos idosos em um município na Bahia, Brasil. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, [s.l.], v. 17, n. 4, p.795-805, dez. 2014.

SILVA, Gilmar de Oliveira Barros; GONDIM, Ana Paula Soares; MONTEIRO, Mirian Parente; FROTA, Mirna Albuquerque; MENESES, André Luis Lima de. Uso de medicamentos contínuos e fatores associados em idosos de Quixadá, Ceará. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 386-395, jun. 2012.

SILVA, Anderson Lourenço da; RIBEIRO, Andréia Queiroz; KLEIN, Carlos Henrique; ACURCIO, Francisco de Assis. Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um inquérito postal. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 28, n. 6, p. 1033-1045, jun. 2012.

SILVA, Maysa de Oliveira et al. Trabalho, atividades de lazer e apoio familiar. *Rev Ter OcupUniv*, São Paulo, v. 28, n. 2, p.163-72, 2017.

SOUSA, Fabianne de Jesus Dias de; GONÇALVES, Lucia Hisako Takase; PASKULIN, Lisiane Girard Manganelli; GAMBA, Mônica Antar. Perfil sociodemográfico e suporte social de idosos na atenção primária. *Revista*

O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO IDEAL PARA TABAGISTAS NA
TERCEIRA IDADE

de Enfermagem Ufpe On Line, [s.l.], v. 12, n. 4, p.824-831, 4 abr. 2018.
Revista de Enfermagem, UFPE.

VIDOTTI, Carlos Cezar Flores. SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO
ANATÔMICO TERAPÊUTICO QUÍMICO (ATC). Infarma - Ciências
Farmacêuticas, [S.l.], v. 2, n. 6, p. 12-15, may 2015.

CAPÍTULO 3

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

Vitoria Raquel Soares Fernandes ¹

Ana Miquele Neves do Nascimento ¹

Dayanne Tomaz Casimiro da Silva ²

Gessenildo Pereira Rodrigues ²

¹ Graduandas do curso de Farmácia, Faculdade Rebouças de Campina Grande-PB (FRCG);

² Orientadores / Professores do curso de Farmácia, Faculdade Rebouças de Campina
Grande-PB (FRCG);

vitoriarachel56@gmail.com

RESUMO: O uso de plantas Medicinais é uma prática antiga, usada para tratar, curar e prevenir doenças. Com base na evolução história e o avanço no desenvolvimento de pesquisas, a fitoterapia é uma alternativa para o tratamento de diversas patologias, tais como a diabetes doença crônica caracterizada pelo aumento da glicemia no sangue. O objetivo desse estudo é analisar e discutir a eficácia de fitoterápicos e plantas medicinais como tratamento alternativo no diabetes e a importância desses fatores para o conhecimento social. A mesma caracterizou-se por revisão literária de estudos publicados nos últimos cinco anos (2015-2020), incluindo artigos nacionais e internacionais com os descritores: diabetes, fitoterápicos, plantas medicinais (diabetes and herbal medicines

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

and medicinal plant), tratamento da diabetes com fitoterápicos (Diabetes treatment with herbal medicines) e uso de plantas medicinais para diabetes (use of herbal medicines for diabetes). Desta busca foram encontrados 1267 artigos condizentes com o tema, onde 10 foram utilizados para discussão. Os dados desmontaram que as plantas medicinais e fitoterápico descritos no estudo proporcionam benefício para a redução dos níveis glicêmicos em pacientes diabéticos, sem efeitos adversos quando usado de forma correta de acordo com a orientação farmacoterapêutica, de modo que tais compostos e plantas podem apresentar-se como uma excelente alternativa ao tratamento da diabetes.

Palavras-chave: Fitoterapia, Plantas Medicinais, Diabetes Mellitus, Cuidados Farmacêuticos.

INTRODUÇÃO

A organização mundial de saúde (OMS) define diabetes como uma doença crônica que devido a uma produção insuficiente de insulina pelo pâncreas ou a uma incapacidade do organismo em dispor de modo eficaz a insulina produzida resultando na hiperglicemia . Contudo a insulina é um hormônio essencial sintetizado no pâncreas, responsável pela redução da glicemia no organismo ao proporcionar a passagem do açúcar do sangue para o interior da célula, onde será convertida em energia para manutenção das atividades vitais do corpo.

Essa síndrome, fundamenta-se na etiologia da doença, assim pode ser dividida em diabetes tipo 1 ou tipo 2, além de outros tipos específicos que pode decorrer de processos genéticos ou doenças associadas ao pâncreas (ADA, 2019). A diabetes tipo 1, é diagnosticada frequentemente em jovens e crianças, posto que, tem como fatores principais a genética e a

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

hereditariedade. Caracterizada pelo fato de que o pâncreas não produz insulina, devido ao ataque às células que são responsáveis pela produção desse hormônio. Já a diabetes tipo 2, é resultado da diminuição da secreção, desta forma, gerando incapacidade de sua produção ou defeitos de sua ação, resultando em hiperglicemias (FEDERATION, 2015), tendo como determinantes o excesso de peso, sedentarismo e histórico familiar.

O objetivo do tratamento da diabetes é reduzir os níveis de glicose no sangue, aliviar os sintomas e prevenir as complicações dessa patologia. O alcance de um bom controle metabólico intimamente está relacionado entre os serviços oferecidos e os parâmetros de controle da doença aqui compreendidos como adesão ao tratamento medicamentoso e não medicamentoso (SANTOS et al., 2020). Para pacientes com diabetes do tipo 1 é indicado a utilização de insulina por meio de seringas, canetas e sistema de infusão contínua, no que consiste no tratamento mais eficiente para pessoas com esse tipo morbidade. Entretanto para pacientes com diabetes do tipo 2, além do tratamento farmacoterapêutico, é requerida a prática de exercícios físicos, associados a uma dieta balanceada. Alguns fármacos antidiabéticos administrado por via oral são: o acarbose, fármaco inibidor da α -glicosidase, que tem por objetivo diminuir a velocidade de absorção de glicose no intestino (HOLMAN et al., 2017). Rosiglitazona e Pioglitazona, tiazolidinedionas, que consiste na sensibilização à ação insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e hepatócitos (CUSI, 2016). A metformina, biguanidas, que atuam aumentando a capacidade periférica de insulina e diminuindo a produção de glicose (ARODA, 2016), bem como a

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO glibenclamida, glimepirida e glipizida, sulfoniluréias, que promove a liberação de insulina a partir das células beta do pâncreas, (YU et al., 2018; WEI, 2018). A escolha do anti-hiperglicemiante vai depender das características patológicas apresentadas pelo paciente. Contudo, a insulina também pode ser utilizada para esse tipo de diabetes, quando o resultado do tratamento farmacoterapêutico via oral não for satisfatório.

Dessa forma, para se ter o controle da diabetes, tratamentos alternativos podem ser associados, aos tratamentos convencionais, como por exemplo, as plantas medicinais que têm sido utilizadas há anos por todo o mundo. Segundo a organização mundial da saúde (OMS) cerca de 80% da população mundial já fez uso de alguma planta medicinal para tratar alguma patologia ou sintoma. Progressivamente, estão sendo exploradas e são estudadas alguns tipos de plantas, principalmente aquelas, que associadas ao conhecimento popular, tem sido encontrado cada vez mais algumas espécies com fins terapêuticas. Visto que, as plantas podem exercer atividades hipoglicêmicas, principalmente por meio de sua capacidade de restaurar a função do tecido pancreático ao aumentar a produção de insulina, inibir a absorção intestinal de glicose ou facilitar metabólitos em processos insulino-dependentes (PATEL et al., 2012). Assim, essas plantas se tornaram favoráveis ao uso medicinal, sendo fontes de bioativos com ação farmacológica, e de interesse constante da indústria para o desenvolvimento de fitoterápicos como uma excelente alternativa associada a outros tratamentos. Contudo é de grande relevância destacar a necessidade de cuidados ao utilizar uma planta medicinal, pois nem sempre apresentam o efeito esperado podendo

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO ocorrer devido à forma inadequada de preparo ou ao fato da planta não possuir o princípio ativo para a ação desejada. Dessa forma, deve-se considerar a importância da realização de estudos farmacológicos que comprovem ou não os efeitos das plantas utilizadas pela população, a fim de que o uso proporcione os benefícios desejados para nossa saúde (DEFANI; OLIVEIRA, 2015)

Com todo o exposto, o presente capítulo tem por objetivo analisar e discutir a eficácia de fitoterápicos e plantas medicinais como tratamento alternativo no diabetes e a importância desses fatores para o conhecimento social, através de uma revisão da literatura.

MATERIAIS E MÉTODO

Foi realizada uma revisão sistemática exploratória da literatura, através de levantamentos em bases de dados eletrônicas científicas, como o PubMed, Science direct, SciELO e Google Scholar publicados ao longo dos últimos cinco anos (2015-2020) a nível nacional e internacional. Foram acessadas por dois pesquisadores entre os meses de setembro e outubro, com o uso dos seguintes descritores, no idioma inglês e português: diabetes, fitoterápicos, plantas medicinais (diabetes and herbal medicines and medicinal plant), tratamento da diabetes com fitoterápicos (Diabetes treatment with herbal medicines) e uso de plantas medicinais para diabetes (use of herbal medicines for diabetes).

Foram obtidos ao total de 1267 (mil duzentos e sessenta e sete) artigos científicos condizentes com o tema. A seleção das publicações foi iniciada por meio da leitura dos títulos e

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO resumos. Subsequentemente foram eliminados estudos que abordassem o tema de forma indireta e que não discute as questões importantes do pesquisador, trabalhos repetidos nas bases de dados, além de estudos como teses, dissertações e artigos de revisão. Também foram considerados os seguintes critérios de exclusão: artigos desatualizados, que fugiram do tema proposto e estudos repetidos. Obtendo-se ao fim um total de 10 (dez) artigos científicos que se encontravam no critério de inclusão e continham uma abordagem ampla sobre o estudo e discutiram a eficácia das plantas a partir de estudos in vitro e/ou in vivo e estudos experimentais clínicos randomizados e estudos observacionais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado da revisão da literatura, realizado por meio das análises de estudos científicos, teve como objetivo de compreender novos métodos alternativos para o controle de diabetes. Esses estudos são sumarizados na Tabela 1, onde são descritas as plantas medicinais utilizadas, bem como a origem do estudo analisado.

Tabela 1. Coleção dos nomes, componentes e localização das plantas medicinais apresentadas na literatura revisada.

Planta	Nome Popular	Constituintes Químicos	Local do Estudo
C.Sicyoides	Insulina vegetal, cipó-puçá, puçá	Esteróis, quinonas, compostos fenólicos, antocianinas, aminoácidos, alcaloides, saponinas, taninos	Brasil (2016).

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

<i>Aloe vera L.</i>	Aloés-de-curaçau, Babosa, Erva-babosa,	flavonóides, taninos, esteroides, aminoácidos, enzimas, saponinas, proteínas	Dangme West District, sul de Gana (2016).
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume.	Canela-de-ceilão, caneleira, caneleira-de-ceilão, quinino	Eugenol, safrol, felandreno, ácido cinâmico e taninos.	Irã (2018).
<i>Vernonia amygdalina</i>	Boldo, boldo-bahiano, boldo-goiano, alumã	Flavonóides, ácido Fenólicos, saponinas	Dangme West District, sul de Gana (2016).
<i>Scoparia Dulcis</i>	Tupiçaba, corrente roxa, ganha-aqui-ganha-acolá, vassourinha-cheirosa, vassourinha-miúda	Manitol, ácido betulínico, amelina, scoparina	Sri Lanka (2015).
<i>Solidago Chilensis</i>	Espiga-de-ouro, arnica-do-campo, arnica-silvestre, erva-de-lagarto, macela-miúda	ácidos fenólicos, flavonóides, saponinas	Brasil (2015).
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	Feno-grego	flavonóides, ácido malônico, vitamina A, proteínas, albuminas.	Mekelle, Norte da Etiópia (2019).

Fonte: Levantamento feito pelos autores.

Conforme Asase, Yohonu (2016), foi observado que uma parcela da população mundial, principalmente em países em

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

desenvolvimento dependem da Medicina tradicional como fonte de cuidados primários ou em conjunto com medicamentos convencionais. Contudo, foram realizados estudos etnobotânicos, com o objetivo de investigar a experiência tradicional dos curandeiros na utilização de ervas para o manejo de diabetes mellitus em Dangme West district no sul de Gana. Observou-se que cerca de 40% das plantas usadas possuíam efeitos hipoglicêmicos, onde 20 espécies de plantas pertencentes a 16 famílias que são utilizadas para o manejo de diabetes foram citadas, ganhando destaque *Vernoniaamygdalina*, *Aloe vera* e *Launaeataraxacifolia*.

Diversas espécies de plantas são utilizadas na terapêutica de enfermidades humanas, como a *Solidago chilensis Meyen*, conhecida popularmente como arnica brasileira, espécie nativa da América do Sul, e usada frequentemente para o tratamento de inflamações. De acordo com Schneider et al. (2015), foram realizados estudos experimentais em ratos com testes de tolerância à glicose oral, com o objetivo de observar os efeitos hipoglicêmicos e hipolipidêmicos dessa planta. Sendo assim, foram obtidos os seguintes resultados: ratos tratados com extrato hidroalcoólico 500 de *S. Chilensis* demonstraram diminuição dos níveis de glicose, além de um aumento significativo do conteúdo de glicogênio no fígado e no músculo sóleo. O extrato hidroalcoólico 250 inibiu especificamente a enzima maltase comparado com o grupo controle que receberam solução salina e apresentou redução significativa nos níveis de colesterol total.

Já segundo Martins et al. (2016), outra espécie como a *Cissus Sycioides*, que é uma das plantas que se destacam por ter a ação de diminuir a absorção intestinal de glicose, assim

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

como a produção de gliconeogênese hepática aumentando a sensibilidade do receptor insulínico. Contudo foram realizados testes com 20 camundongos fêmeas, onde cinco animais foram tratados com a infusão aquosa da planta na concentração de 40 g/L, como única fonte hídrica durante o período de 30 dias, e o segundo grupo com a mesma quantidades de animais foram tratados com uma infusão aquosa da planta na concentração de 20 g/L, como única fonte hídrica durante o mesmo período. Além de um grupo controle, no qual 10 (dez) animais receberam água no lugar da infusão aquosa da planta durante os 30 dias de tratamento. Foram obtidos resultados diferentes, onde a infusão aquosa de *C. sicyoides* teve o efeito protetor sobre a DM, pois a glicemia dos animais nessa dose se manteve baixa, já no grupo controle a glicemia ficou superior a 250 mg/dL, sendo assim, foram considerados diabéticos, entretanto ainda não se sabe o mecanismo exato de proteção dessa planta.

Com base no estudo realizado por Zare et al. (2018) foi investigado a casca da canela, analisando sua composição química, com o propósito de avaliar os efeitos hipoglicêmicos em pacientes com diabetes tipo 2. Foi observado que o extrato da canela, ativa os receptores quinase, fazendo com que não aconteça a desfosforilação do receptor da insulina, melhorando a sensibilidade da mesma, ocasionando um melhoramento no IMC e gordura corporal desses pacientes como benefícios significativos ao tratamento.

Nesses pontos apresentados, é primordial, observar o quão significativo é o efeito dessas plantas isoladas, no processo de redução dos níveis glicêmicos. Avaliar qual benefício pode haver, no melhoramento desses níveis, bem como de outros processos, quando em associações. Dessa

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

forma, em um outro estudo do tipo experimental de ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo, foram observados efeitos da terapia combinada com silimarina, Olíbano e urtiga no tratamento de diabetes tipo II. Nesse estudo foram selecionados 70 pacientes que em jejum, possuíam níveis de glicose de 150 a 180 mg/dL e hemoglobina glicosilada de 7,5% a 8,5% separados em dois grupos: pacientes que receberam medicamentos antihiperlipidêmicos orais alocados para administração da formulação fitoterápica mista (cápsula com preparado de ervas em mistura de olíbano 200 mg, silimarina 200 mg e urtiga 200 mg) ou pacientes que receberam placebo (cápsulas cheias com 600 mg de pó torrado). O regime de dosagem foi de uma cápsula três vezes ao dia antes das refeições, no período de 90 dias. Com isso, foram obtidos resultados positivos na terapia com formulação a base de plantas, visto que, foram observados efeitos hipoglicêmicos nos pacientes diabéticos, observados através da redução significativa no nível de glicose no sangue em jejum, hemoglobina glicosada e triglicerídeos. Entretanto, não apresentou nenhum efeito significativo de redução do colesterol ou da pressão arterial (KHALILI et al., 2017).

Outra planta como, *Scoparia dulcis*, é usada para produção de fitoterápicos em todo o mundo, comercializada como comprimidos e chás para pacientes com diabetes. Segundo Senadheera, Ekanayake, Wanigatunge (2015), estudos de ensaio clínico cruzado e randomizado foram realizados e observados os efeitos hipoglicêmicos dessa planta como preparo de mingau, onde houve a seleção de 37 pacientes residentes no distrito de Colombo, portadores de diabetes leve e moderado (FBG 126 - 300 mg/dL). Agrupados

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO aleatoriamente em teste (grupo 1, Scopariadulcis) e controle (grupo 2), cada paciente esteve no grupo de teste por três meses, aconselhado a consumir um pacote de mingau de scopariadulcis três vezes por semana substituindo o café da manhã e no grupo de controle por mais três meses, aconselhado para consumir um café da manhã normal. Nesse contexto foi apresentado os seguintes resultados: Ambos os grupos de teste (1 e 2) apresentou uma diminuição na hemoglobina glicosada em comparação com os respectivos grupos de controle, também foi observado que o mingau não teve efeito sobre as medições de colesterol e nenhuma toxicidade foi verificada na dose testada.

Já estudo realizado por Zarvanti et al. (2017), teve o intuito de analisar à eficácia de uma formulação polih herbal (PHF) que consiste em plantas com características hipoglicêmicas, como aloe vera Nigella sativa, Plantago psyllium, Silybum marianum e Trigonella foenum-graecum, para ajudar a controlar a diabetes em estágio avançados. O ensaio clínico foi realizado em 30 pacientes durante o período de 40 dias, onde observou-se eficácia na redução dos níveis de glicose sanguínea e lipídios séricos no tratamento de diabetes.

Huang et al. (2019), realizaram estudos experimentais randomizado duplo-cego e controlado por placebo com YH1, uma fórmula concentrada de extrato de plantas chinesas que combina Rhizoma Coptidis e Shen-Ling-Bai-Zhu-San, para verificação da eficácia e segurança dos grânulos de extrato de ervas concentrado como medicamento complementar em diabetes tipo 2 mal controlado. Sendo assim, foram selecionados 46 pacientes aleatoriamente designados 1:1 para o grupo YH1 ou placebo. O presente estudo indica que YH1,

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO juntamente com várias classes de agentes hipoglicemiantes orais, teve melhoria na ação hipoglicêmica e função das células beta em pacientes com sobrepeso e diabéticos.

Por fim, outra pesquisa discute como a *Trigonella foenum-graecum*, uma planta medicinal útil pertencente à família Fabaceae, pode ser promissora no tratamento da diabetes tipo II. Mediante estudos de modelos experimentais randomizado controlado, deu-se a seleção de 114 pacientes com diabetes recém-diagnosticados, com objetivo de analisar os Efeitos da solução em pó de sementes de feno-grego no perfil lipídico dos mesmos, onde foram divididos em grupo de tratamento (N=57) que consumiu 25 g solução de pó de semente de *Trigonella foenum-graecum* por via oral duas vezes ao dia durante um mês e o segundo grupo é o controle (N=57) que recebeu metformina. Portanto, o vigente estudo teve como resultado a melhoria do metabolismo lipídico em pacientes diabéticos, com redução significativa dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e aumento do HDL, após 8 semanas de tratamento também pode-se observar uma melhora significativa na glicemia. (GEBEREMESKEL; DEBEBE; NGUSE, 2019).

Além de aspectos práticos, é importante destacar que os estudos se delinearão de diversas localidades, conforme demonstra a tabela 1, o que se observa a globalização do benefício, da informação e da opção terapêutica para tratamento de pacientes diabéticos. É importante destacar que como método alternativo de tratamento, todas as plantas apresentadas, conforme estudo, demonstram eficiência em reduzir níveis glicêmicos e/ou melhorar a condição de outras morbidades, como por exemplo, influir nos níveis lipídicos.

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

Muitas dessas plantas tem sido usadas continuamente por muitos anos como aditivos alimentares, o que é benéfico, podendo ser utilizada como fonte na alimentação, e ter a sua associação à terapia convencional. No entanto, mais estudos são necessários para identificar mecanismos que envolvem efeito hipoglicemiantes, para conduzir a respostas mais concretas a respeito dessas ações.

CONCLUSÕES

Essa revisão literária evidenciou o uso de fitoterápicos e plantas medicinais como alternativa de tratamento para pacientes diabéticos, a literatura mostra que o uso desses compostos favorece a redução dos níveis glicêmicos juntamente com hábitos saudáveis, reavendo práticas culturais e conhecimentos etnobotânicos usados para melhoria da qualidade de vida dessa parcela da população com menor custo e acessibilidade.

Os trabalhos analisados utilizaram fitoterápicos e plantas medicinais tais como: *Solidagochilensis*, *Cissussicyoides*, canela, mingau de ervas feito de folha de *Scopariadulcis*, Solução de Pó de Sementes fenugreco(*Trigonella foenum-graecum* L.), formulação herbal composta por mistura de olíbano, silimarina urtiga e fitoterápico, que se mostraram eficazes como adjuvantes no tratamento da Diabetes reduzindo efeitos hipoglicemiantes. Portanto, a relevância desse estudo está em demonstrar a eficácia e segurança dos fitoterápicos e plantas medicinais descritos acima, que proporcionam benéficos sem efeitos adversos quando usado sob correta orientação farmacoterapêutica.

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADA. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. **Diabetes Care**, n. 42, p. S13-S28, 2019. doi: 10.2337/dc19-S002.
- ARODA, V.R.; EDELSTEIN, S. L.; GOLDBERG, R. B. et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 101, n. 4, p. 1754-1761, 2016. doi: 10.1210/jc.2015-3754.
- ASASE, A.; YOHONU, D. T. Ethnobotanical study of herbal medicines for management of diabetes melitus in dangme west district of southern Ghana. **J Herb. Med.**, v. 6, n. 4, p. 204-209, 2015. doi: 10.1016/j.hermend.2016.07.002
- CUSI, K.; ORSAK, B.; BRIL, F. et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. **Ann Intern Med.**, v. 165, n. 5, p. 503-315, 2016. doi: 10.7326/M15-1774.
- DEFANI, M. A.; OLIVEIRA, L. E. N. Utilização das plantas medicinais por diabéticos do município de Colorado (PR). **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 3, p. 413-421, 2015 - ISSN 1983-1870 - e-ISSN 2176-9206.
- FEDERATION, I. D. IDF Diabetes Atlas, Seventh Edition. Brussels, 2015. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>. Acesso em: 13 de outubro de 2020.
- GEBEREMESKEL, G. A., DEBEBE, Y. G., & NGUDSE, N. A. Antidiabetic Effect of Fenugreek Seed Powder Solution (*Trigonella foenum-graecum L.*) on Hyperlipidemia in Diabetic Patients. **J. Diabetes Res.**, v. 2019, p. 1-9, 2019. doi: 10.1155/2019/8507453.
- GHORBANI, A.; ZARVANDI, M.; RAKHSHANDEH, H. A Randomized Controlled Trial of a Herbal Compound for Improving Metabolic Parameters in Diabetic Patients with Uncontrolled Dyslipidemia. **Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug Targets**, v.19, n.7, p.107-1082, 2019. doi: 10.2174/1871530319666190206213420
- HOLMAN, R. R.; COLEMAN, R. L.; CHAN, J. C. N. et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet Diabetes Endocrinol.**, v. 5, n. 11, p. 877-886, 2017. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO

HUANG, Y. H.; CHEN, S. T.; LIU, F. H. et al. The efficacy and safety of concentrated herbal extract granules, YH1, as an add-on medication in poorly controlled type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. **PLoS ONE.**, v.14, n.8, p. e0221199, 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0221199.

KALLI, N., FEREYDOON ZADEH, R., MEHRZADI, S., HEYDARI, M., HUSEINI, H. F. Silymarin, Olibanum, and Nettle, a Mixed Herbal Formulation in the Treatment of Type II Diabetes: A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, v. 22, n. 4, p. 603-608, 2017. doi: 10.1177/2156587217696929

MARTINS, R. Avaliação do efeito protetor de cissus cicyoides em camundongos com diabetes induzido. **Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 2, p. 13-21, 2016.

PATEL, D. K.; KUMAR. R.; LALOO. D.; HELMALATHA, D. Diabetes mellitus: an overview on its pharmacological aspects and reported medical plants having antidiabetic activity. **Asian Pac. J. Trop. Biomed.**, v. 2, n. 5, p. 411-420, 2012. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60067-7.

SCHNEIDER, M et al. Hypoglycemic and hypolipidemic affects of *Solidago chilensis* in rats. **Revista Brasileira de Farmacognosia.**, v. 25, n. 3, p. 258-263, 2015. doi: 10.1016/j.bjp.2015.05.001.

SENADHEERA, S. P. A., EKANAYAKE, S., WANIGATUNGE, C. Anti-hyperglycaemic affects of herbal porridge made of *scoparia dulcis* leaf extract in diabetics - a randomized crossover clinical trial. **BMC Complem. Altern. M.**, V. 15, N. 1, P. 4-9, 2015. doi: 10.1186/s12906-015-0935-6.

SANTOS, A. L.; MARCON, S. S.; TESTON, E. F.; BACK, I. R.; LINO, I. G. T.; BATISTA V. C.; MATSUDA, L. M.; HADDAD, M. C. F. L. Adesão ao tratamento de diabetes mellitus e relação com a assistência na atenção primária. **REME – Rev. Min. Enferm.**, 2020, 14:e-1279. doi: 10.5935/1415-2762.20200008.

WEI, J. P.; WANG, Q. H.; ZHENG, H. J.; WEI, F. Research Progress on Non-Drug Treatment for Blood Glucose Control of Type 2 Diabetes Mellitus. **Chin. J. Integr. Med.**, v. 24, n. 10, p. 723-727, 2018. doi: 10.1007/s11655-018-2844-2.

YU, O.; AZOULAY, L.; YIN, U.; FILION, K. B.; SUISSA, S. Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. **Am. J. Med.**, v. 131, n. 3, 2018.

ZARE, R. et al. Efficacy of Cinnamon in Patients with Type II Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 549-556, 2018. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.003

ZARVANDI, M. et al. Safety and efficacy of a polyherbal formulation for the management of dyslipidemia and hyperglycemia in patients with advanced-

UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS COMO
TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DIABETES: UMA REVISÃO
stageof type-2 diabetes. **Biomed. Pharmacother.**, v.89, p. 69-75, 2017.
Doi:10.1016/j.biopha.2017.02.016.

CUIDADO FARMACÊUTICO



CAPÍTULO 4

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Herlanny Santana BEZERRA ¹

Mylenne da Silva BARROS ¹

Heivila Monique da Silva ALEXANDRE ¹

Júlio César Pinheiro Lúcio de OLIVEIRA ¹

Alinne Villar de ARRUDA ²

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ² Orientadora/Pós-Graduanda do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB)/UFPB.
herlanny.s.b@gmail.com

RESUMO: O cuidado farmacêutico é um modelo de prática que visa aperfeiçoar o uso de medicamentos e melhorar os resultados em saúde, sendo orientado para o paciente e não para o medicamento. O farmacêutico tem um papel cada vez mais abrangente na gestão das condições de saúde, principalmente em doenças crônicas como Diabetes Mellitus tipo 2, porém, ainda faltam evidências sobre como esse processo se dá no Brasil. Portanto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar os estudos realizados no Brasil que abordam a atuação do farmacêutico direcionada para pacientes diabéticos. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura buscando responder a seguinte questão norteadora “Qual é o papel atual do farmacêutico nos pacientes diabéticos no Brasil?”. A busca na literatura foi conduzida nas bases de dados SciELO, Bvs saúde e periódico capes, resultando em 1721 artigos, cujo número diminuiu para 1603 após a exclusão das duplicadas. Após a triagem restaram 15 artigos, sendo

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

eliminados 8 depois da leitura do texto completo. Dos 9 artigos incluídos na revisão, quatro estudos tiveram como primeiro objetivo avaliar a assistência farmacêutica propriamente dita, os outros possuindo finalidades principais diferentes. De acordo com os estudos que analisaram a inserção do profissional farmacêutico nos cuidados direcionados para diabéticos na atenção básica, houve diminuição significativa para parâmetros como HbA1c e glicemia de jejum.

Palavras-chave: Cuidado Farmacêutico. Atenção Farmacêutica. Diabetes.

INTRODUÇÃO

Desde o surgimento do movimento denominado “farmácia clínica”, iniciado em hospitais e universidades dos EUA na década de 1960, a farmacêutico vem se resignificando como profissional de saúde, área de atuação que tinha sido deixada de lado. De fato, as revoluções tecnológicas do século XX afetaram muitas profissões, e a industrialização em massa dos medicamentos converteu os farmacêuticos de manipuladores e conhecedores dos medicamentos a praticamente entregadores de caixas (HUDSON, 2017).

No entanto, diante já de altas taxas de morbimortalidade e hospitalizações relacionada a reações adversas e erros de administração de medicamentos, crescia a necessidade de prestar serviços de saúde e relacionados a farmacoterapia de forma mais completa e eficiente. Portanto, em um contexto que exigia a construção de modelos de cuidado em saúde que se adequassem às necessidades do paciente é que se desenvolvem as reflexões sobre o novo papel do farmacêutico diante da equipe de saúde e do paciente, com o conceito de

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA “Farmacêutico clínico” e, posteriormente, “Cuidado Farmacêutico”, em 1990 (CARTER, 2018; OMS, 2006).

O cuidado farmacêutico é construído, dessa forma, como um modelo de prática orientado para o paciente e não ao medicamento ou a doença, abrangendo os diferentes níveis de atenção à saúde, e perpassando desde o suporte à equipe de saúde até o cuidado direto ao paciente (ZELMER, 2017). O cuidado farmacêutico, hoje, pode ser definido como a contribuição desse profissional para o cuidado do indivíduo, visando aperfeiçoar o uso de medicamentos e melhorar os resultados em saúde (PCNE, 2020).

No Brasil, o cuidado farmacêutico é inserido no sistema de saúde a partir da promulgação de Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, com finalidade principal de promover o acesso aos medicamentos essenciais e o uso racional de medicamentos, garantindo sua segurança, eficácia e qualidade (BRASIL, 2015). O modelo de prática de cuidado farmacêutico, por sua vez, é especificamente o orientador dos serviços farmacêuticos destinados diretamente ao paciente, à família e a comunidade, dentre os quais estão incluídos: Educação em saúde, rastreamento em saúde, manejo de problema de saúde autolimitado, dispensação, conciliação de medicamentos, revisão e acompanhamento da farmacoterapia, gestão da condição de saúde e práticas integrativas e complementares (CFF, 2016).

Inúmeros Países Europeus, EUA, e Canadá, vivem resultados em saúde positivos com a consolidação desse modelo de prática, tanto no sistema terciário, quanto na atenção básica, em que o farmacêutico é inserido na equipe

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA multidisciplinar, além de prestar os serviços farmacêuticos clínicos (VAN-MILL & SCHULTZ, 2006; CFF, 2016). O farmacêutico tem um papel cada vez mais abrangente na gestão de condições de saúde, principalmente em doenças crônicas tais como diabetes, hipertensão, dislipidemia e asma, e revisões sistemáticas que sintetizam estudos sobre a eficácia do cuidado farmacêutico demonstram melhoras em parâmetros clínicos importantes como HbA1c, IMC, PAS e colesterol (EIKENHORST et. al, 2017; FAZEL et. al, 2017).

Dentre as doenças crônicas de maior prevalência na população encontra-se o Diabetes Mellitus (DM), um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia crônica devido à deficiência na produção ou ação da insulina, possuindo causas multifatoriais, incluindo predisposição genética e condições ambientais (MOINI et. al, 2019). De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), o Brasil ocupa o 5º lugar no ranking de países com mais pessoas acometidas com a doença, estimando-se que haja cerca de 16,8 milhões de brasileiros diabéticos atualmente, com previsão de crescimento para 26 milhões até 2045 (IDF, 2019). Além disso, a taxa de indivíduos diabéticos que desconhecem a doença de aproximadamente 50% (SBD, 2019;).

A qualidade de vida dessa população é significativamente menor (JING et al, 2019), além de possuírem maior frequência e duração de hospitalização (SCHNEIDER, 2016). Os serviços de saúde também são impactados de forma significativa, tanto em recursos humanos quanto financeiros, e o custo com a doença chegando a consumir 1,8% do PIB mundial (BOMMER et al., 2017).

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Grande parte do ônus atribuído ao diabetes é devido às complicações crônicas que se desenvolvem com a progressão da doença e afetam vasos de grosso e fino calibre. As complicações macrovasculares incluem Doença Arterial Coronariana (DAC) e Acidente Vascular Cerebral (AVC), e as microvasculares, retinopatia e nefropatia. Estudos mostram que a hiperglicemia crônica dobra o risco de doença cardiovascular, que possui uma prevalência de cerca de 32% nessa população (SBD, 2019; LAITERAPOONG, 2019).

Nesse contexto, a inserção do farmacêutico na equipe de saúde tem trazido impactos positivos para os pacientes diabéticos em diversas questões, tais como melhoria significativa da glicemia e HbA1c (FAZEL et. al, 2017), avanço de programas de educação em saúde para autocuidado (BUKSHSH et. al, 2018). Do ponto de vista econômico, comparando com os serviços usuais, existe uma redução expressiva no gasto por pessoa (WANG et al, 2016).

No Brasil, embora não tão bem consolidado como em outros países citados, o modelo de prática do cuidado farmacêutico está em crescente expansão, fazendo-se necessário conhecer e avaliar esse processo, visando seu aperfeiçoamento. É importante ressaltar, que o ministério da saúde coloca a linha de cuidado do DM como integral e longitudinal em todos os pontos, avaliando o paciente como um todo, com o farmacêutico integrado a equipe de saúde (BRASIL, 2013). Portanto, o objetivo desta revisão integrativa da literatura foi sintetizar os estudos realizados no Brasil que abordem a prestação de serviços de saúde pelo farmacêutico para pacientes diabéticos. Dessa forma, espera-se compreender as principais formas de atuação desse profissional direcionada à

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA população, bem como as necessidades e os desafios enfrentados.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada de modo sistemático e abrangente a partir da seguinte questão norteadora: “Qual é o papel atual do farmacêutico nos pacientes diabéticos no Brasil?”

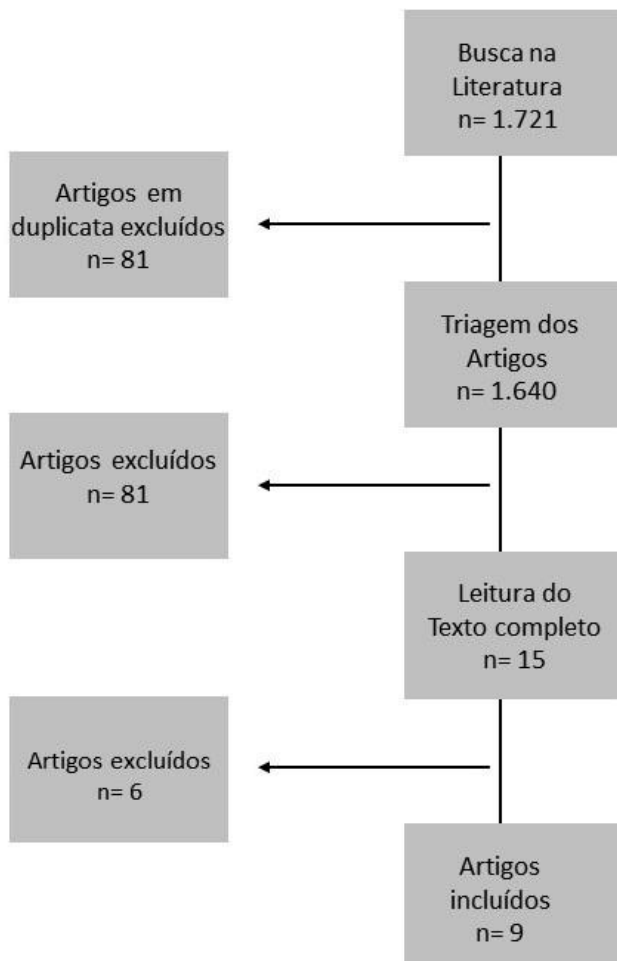
A busca na literatura foi realizada em outubro de 2020 nas bases de dados Electronic Library Online-SciELO, Biblioteca virtual em saúde e Portal de Periódicos Capes utilizando os descritores “Farmacêutico” e “diabetes” em português e inglês, sendo interligados pelo operador booleano “AND”. Os artigos identificados pela busca foram importados das bases de dados para o programa de auxílio ao desenvolvimento de revisões Rayyan QCRI, no qual foi realizado a triagem a partir da leitura de título e resumo.

Os critérios de inclusão utilizados foram: Estudos que abordavam a assistência farmacêutica; Participantes diabéticos; Artigos publicados nos últimos 5 anos; Artigos em português, inglês ou espanhol com estudos realizados no Brasil. Foram excluídos artigos que não possuíssem o texto disponível na íntegra, estudos com animais ou cultura de células, protocolos e revisões da literatura.

Após os artigos serem selecionados, foi realizada a leitura do texto completo, a fim dos dados serem extraídos e agrupados de acordo com as variáveis de interesse. Posteriormente, a análise qualitativa dos artigos foi feita, e os seus resultados apresentados de forma descritiva. A figura 1 sumariza as etapas de realização do trabalho.

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Figura 1. Etapas da realização da Revisão.



Fonte: Autores

RESULTADOS E DISCUSSÃO

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Dos 1721 artigos identificados pela busca na literatura, restaram 1640 após a remoção das duplicatas para triagem por título e resumo. Um total de 15 artigos foram selecionados para uma leitura completa, e avaliação deles resultou em 9 artigos elegíveis de acordo com os critérios de inclusão determinados. Dos 9 estudos incluídos, 1 foi um ensaio clínico randomizado (AGUIAR et. al, 2016), 2 foram coortes (CRUZ et. al, 2017; PEREIRA et. al, 2018), 4 foram estudos transversais (CORRER et. al, 2020; PINTO, et. al, 2018; RODRIGUES et. al, 2016; MELO et. al, 2017), 1 foi uma ECNR (AQUINO et. al, 2018) e 1 foi um estudo descritivo (MEIRELES et. al, 2015). Desses, 4 (55,5%) foram realizados no estado de São Paulo, 3 em Minas Gerais (33,3%) e 1 (11,1%) foi desenvolvido em municípios de diferentes estados Brasileiros.

Apenas 1 artigo incluído foi executado em um ambulatório hospitalar, todos os outros foram implantados no contexto da atenção primária. Na tabela 1 estão resumidas as características mais importantes dos estudos incluídos nesta revisão.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

Autor, Ano, Design	Objetivo	Abordagem	Principais resultados
Aguiar, et. al, 2016, ECR.	Avaliar o efeito de um modelo de assistência colaborativa médico-farmacêutica em pacientes	Um ECR em que o grupo intervenção passou por consultas farmacêuticas individuais	O grupo intervenção teve redução significativa em HbA1c (0,79 vs 0,16, p=0,010)

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO
BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

	com DM2 não controlado	por telefone ou presencialmente	comparando com o grupo controle, além de aumento nos índices de adesão.
Aquino, et. al, 2018, ECNR	Avaliar a eficácia de uma intervenção farmacêutica focada no empoderamento o farmacoterapêutico para pacientes com DM2	Encontros individuais entre o farmacêutico e o paciente a cada 15 dias durante 6 semanas com temas específicos determinados em cada encontro.	Houve uma diferença significativa na redução da mediana de HbA1c ($p=0,02$), bem como redução do colesterol total, glicemia de jejum, creatinina e pressão arterial ($<0,01$).
Cruz, et. al, 2017, Coorte	Descrever o histórico de medicamentos para mensurar fatores relacionados a erros de medicamentos	Estudos retrospectivos retirados de dados de prontuários de usuários hipertensos e diabéticos atendidos pela atenção básica	67,0% dos medicamentos prescritos incluíam pelo menos um risco, enquanto 65,9% apresentaram interações medicamentosas

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO
BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

<p>Correr, et. al, 2020, Transversal</p>	<p>Identificar em pessoas sem diagnóstico prévio de DM a frequência de glicemia na população Brasileira</p>	<p>Estudo transversal que tratou-se de um rastreamento realizado em 345 municípios do Brasil em farmácias comunitárias</p>	<p>18.4% das pessoas testadas possuíam hiperglicemia, e considerando o FINDRISC, 22.7% das pessoas testadas tinham alto risco de desenvolver DM2</p>
<p>Pereira, et. al, 2018, Coorte</p>	<p>Avaliar o desfecho clínico de pacientes com DM2 após alta de serviço de acompanhamento farmacoterapêutico por farmacêutico</p>	<p>Estudo de coorte retrospectiva que avaliou o grupo exposto e não exposto ao programa no fim dele e nos quatro anos após</p>	<p>O grupo exposto manteve os valores de HbA1c e de glicemia após a intervenção, <i>mas não perdeu pelos 4 anos</i></p>
<p>Rodrigues, et. al, 2016, Transversal</p>	<p>Caracterizar o uso de medicamentos pelos pacientes atendidos por um Programa de Extensão Multidisciplinar</p>	<p>Levantamento de dados pelo método DÁDER</p>	

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO
BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

<p>Meireles, et. al, 2015, Descritivo</p>	<p>Reestruturação do setor de assistência farmacêutica em unidade básica de saúde</p>	<p>Implantação de sistema informatizado nas farmácias da rede básica (Hórus – Ministério da Saúde), capacitação de funcionários do setor entre outros.</p>	<p>Diminuição de custos com incineração de medicamento s vendidos, Tiras de glicosímetros redirecionada s aos pacientes não contemplados , Economia de itens dispensados pela farmácia popular</p>
<p>Pinto, et. al, 2018, Transversal</p>	<p>Avaliar a compreensão da farmacoterapia em idosos atendidos em duas unidades básicas</p>	<p>Estudo transversal analítico, realizado por meio de entrevista estruturada ao paciente</p>	<p>Compreensão insuficiente da farmacoterapia foi alta.</p>
<p>de Melo, et. al, 2017, Transversal</p>	<p>Descrever e avaliar a inserção do farmacêutico na equipe multiprofissional na atenção primária</p>	<p>Estruturação de serviços farmacêuticos clínicos, tais como educação em saúde e atendimentos farmacêuticos</p>	<p>Redução de problemas relacionados a medicamento s e na melhoria da qualidade das prescrições médicas.</p>

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Fonte: Autores

Como apresentado na tabela acima, apenas quatro estudos tiveram como primeiro objetivo avaliar a assistência farmacêutica propriamente dita, os outros possuindo finalidades principais diferentes. Além disso, a maioria dos artigos incluíram pacientes sem considerar quaisquer comorbidades, com cinco deles direcionados a pacientes com diabetes.

De acordo com os estudos que analisaram a inserção do profissional farmacêutico nos cuidados direcionados para diabéticos na atenção básica, houve diminuição significativas para parâmetros como HbA1c e glicemia de jejum. Isso corrobora com outros estudos já realizados, como a revisão sistemática de Fazel, et. al (2017), a qual demonstra o impacto do cuidado farmacêutico para melhorar os parâmetros relacionados ao diabetes.

Aquino, et. al (2018), cuja a intervenção foi voltada para educação em saúde dos, além da promover melhora dos parâmetros bioquímicos apresentados, resultou em escores positivos de autocuidado e auto monitoramento significativamente maiores para o grupo que passou por atendimento farmacêutico. Isso evidencia a importância do farmacêutico nesse tipo de serviço também, pois maior conhecimento em diabéticos é associado com melhor controle glicêmico (CHAWLA, et. al, 2019).

Melo, et. al (2017), também avaliou a inclusão do farmacêutico na equipe de saúde, promovendo serviços clínicos, embora especificamente para pacientes com DM2. No entanto, inclusive para esses participantes, houve impactos

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA positivos para PRM, além do aumento da qualidade nas prescrições médicas.

O artigo de Meireles, et. al (2015), foi uma descrição do processo de reestruturação de farmácias da atenção básica em uma cidade do estado de São Paulo a partir dos seguintes pontos: Capacitação permanente dos funcionários da Assistência Farmacêutica, implantação de um sistema informatizado de Gestão da Assistência Farmacêutica, promoção da integração da farmácia com o resto da unidade, entre outras ações. Esse foi o único estudo que apresentou uma avaliação econômica, resultando em gastos com medicamentos incinerados por validade vencida diminuindo de R\$ 72.608,00 para R\$ 22.829,00 após um ano (Redução de 68,5%).

O estudo de Rodrigues, et. al (2016), caracterizou o uso de medicamentos por uma população atendida por um serviço multidisciplinar, utilizando-se do método DÁDER, e encontrou um grande número de potenciais interações medicamentosas, além de problemas relacionados a medicamentos (PRM). Ambos são associados a hospitalizações, visitas a emergência e maiores gastos com saúde (FREITAS, et. al, 2017).

Pinto, et. al, (2018) avaliou a compreensão da farmacoterapia para idosos atendidos em duas unidades básicas de saúde, utilizando-se de uma entrevista estruturada ao paciente. No geral, os participantes tiveram uma compreensão insuficiente da sua farmacoterapia, embora a metformina, um dos principais medicamentos usados para diabetes foi um dos medicamentos com o mais score de compreensão. Esse resultado de ser relacionado a uma das condições mais abordadas nas UBS, principalmente em programas multidisciplinares como o Hiperdia- Programa para

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA
melhoria do controle dos pacientes com Hipertensão Arterial e diabetes mellitus da estratégia da saúde da família.

Cruz, et. al (2017), por meio de dados retirados de prontuários de diabéticos e hipertensos atendidos em uma unidade básica de saúde relacionou inúmeros fatores relacionados a medicamentos. Um farmacêutico revisou os prontuários dos pacientes, encontrando riscos relacionados a medicamentos, principalmente interações medicamentosas (57,8%) e risco de quedas (12,9%). Várias terapias estavam duplicadas (11,9%), e isso é importante considerando a alta taxa de polifarmácia (54% da amostra). Na verdade, tanto a polifarmácia quanto diabetes e hipertensão foram associados aos riscos citados.

Correr et. al (2020) realizou um amplo projeto de triagem com a participação dos farmacêuticos em vários municípios Brasileiros, buscando conhecer a proporção de pessoas com hiperglicemia sem o diagnóstico prévio de diabetes mellitus. A farmácia comunitária (pública ou privada) é considerada um ambiente de saúde e tem mais capilaridade que qualquer outro serviço, além de ser obrigatório a presença do profissional farmacêutico, dessa forma, é evidente a razão da escolha dela para a realização da pesquisa.

Porém, ainda existe no Brasil um déficit enorme na promoção dos serviços farmacêuticos clínicos para pacientes diabéticos. Durante a entrevista realizada por Pinto, et. al, (2018), o profissional que foi menos citado por ter dado orientações de farmacoterapia foi o farmacêutico, atrás do médico e do enfermeiro. Inclusive, como mencionado acima, a maioria dos pacientes tinham baixo conhecimento s

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Estudos como Pinto, et. al, (2018) e Rodrigues, et. al (2016), apresentam bem a realidade da maioria das farmácias comunitárias das unidades básicas ou farmácias privadas, em que os serviços farmacêuticos clínicos não são realizados. No entanto, como é demonstrado aqui por estudos que avaliaram essa situação, a inserção do farmacêutico como parte atuante da equipe de saúde, traz impactos positivos para os pacientes com DM2. Um artigo interessante incluído foi o de Meireles, et. al, o qual descreve o processo de melhoria e organização da farmácia, e mesmo sem focar no cuidado farmacêutico especificamente, apenas aperfeiçoando a gestão e dando condição a esse profissional de trabalhar com a equipe de saúde, permite avanços em questões clínicas e econômicas.

Além disso, constatado pelo pequeno número de artigos que cumpriram os critérios de inclusão para essa revisão, há uma escassez de estudos que avaliem, no Brasil, os serviços farmacêuticos para pacientes diabéticos. Além disso, faltam estudos realizados em farmácias comerciais e consultórios, onde os serviços farmacêuticos clínicos já são realidade, e principalmente, faltam avaliações econômicas. No contexto da saúde pública atual, é cada vez mais necessário diminuir custos e manter a eficiência, e em diversos ambientes, o farmacêutico é associado a diminuição de gastos com saúde, inclusive em diabetes, como já mencionado (WANG et al, 2016)

CONCLUSÕES

Os artigos incluídos que avaliam os serviços farmacêuticos para pacientes com DM2 demonstram melhorias nos parâmetros clínicos estudados. Embora esse modelo de prática tenha o aval da legislação brasileira, bem como estudos

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA robustos e de qualidade que mostram o seu impacto positivo na prestação dos serviços de saúde em diversos países, no Brasil esse ainda não é um processo consolidado. Além disso, faltam ainda na literatura, estudos que permitam realizar uma avaliação mais completa do panorama atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, P.M. et. al. Pharmacist-physician collaborative care model for patients with uncontrolled type 2 diabetes in Brazil: results from a randomized controlled trial. **J Eval Clin Pract** . v. 24, n.1, p. 22-30, 2016
- AQUINO, J. A. et. al. Pharmacotherapeutic empowerment and its effectiveness in glycemic control in patients with Diabetes Mellitus. **Diabetes Metab Syndr**. v. 13, n. 1, p. 137-142
- BOMMER, C. et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. v. 5, n. 6, p. 423-430, 2017.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Cuidado farmacêutico na atenção básica. **Caderno V**. Brasília, 2015.
- BUKSH, A. et al. Effectiveness of pharmacist-led educational interventions on self-care activities and glycemic control of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. **Patient Preference Adherence**. v. 21. n. 12, p. 2457-2474.
- CORRER, C.J. et. al. Prevalence of people at risk of developing type 2 diabetes mellitus and the involvement of community pharmacies in a national screening campaign: a pioneer action in Brazil. **Diabetology & Metabolic Syndrome**. v.12, n.89, 2020
- CLOUET, F. et al. Type 2 Diabetes and Short Form 36- items Health Survey. **Diabetes Metab**. v. 27, n. 6, p. 711-717
- CARTER, B.L. Evolution of Clinical Pharmacy in the US and Future Directions for Patient Care. **Drugs Aging**. v. 33, n.3, p. 169-177, 2018
- CHAWLA, S.P.S. et. al, Impact of health education on knowledge, attitude, practices and glycemic control in type 2 diabetes mellitus. **J Family Med Prim Care**. v. 8, n.1, p.261-268, 2019.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: **contextualização e arcabouço conceitual**. Brasília, 2016.
- CRUZ, H.L. et. al. The utility of the records medical: factors associated with the medication errors in chronic disease. **Rev. latinoam. enferm**. v. 25, n. 0, p.2967-2967, 2017

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Comissão conjunta de farmacêuticos. **Pharmacist's patient care process**, 2014.

EIKENHORST, L.V.; TAXIS, K.; DIJK, L.V.; GIER, H. Pharmacist-Led Self-management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. **Front Pharmacol.** v. 14, n. 8, p. 891, 2017

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, SBD. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes: 2019-2020. São Paulo: A.C. Farmaceutica, 2019

FAZEL, M.T.; BAGALAGEL, A.; LEE, J.K. MARTIN, J.R.; SLACK, M.K. Impact of Diabetes Care by Pharmacists as Part of Health Care Team in Ambulatory Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. **Ann Pharmacother.** v. 51, n. 10, p. 890-907, 2017.

Freitas, G.R.M. et. al. Economic Impact of Emergency Visits due to Drug-Related Morbidity on a Brazilian Hospital. **Value in Health Regional Issues.** v. 14, p. 1-8, 2017

HUDSON, S.A.; McAnaw, J.J.; JOHNSON, B.J. The Changing Roles of Pharmacist In society. **leJSME**, v. 1, n. 1, p. 22-43, 2007

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Atlas. 9th ed. **International Diabetes Federation**; 2019.

JING, X. et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta analysis. **Health Qual Life Outcomes.** v. 16, n. 1, p. 189. 10.1186/s12955-018-1021-9

LAITEERAPONG, N. et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). **Diabetes Care.** v. 42, n. 3, p. 416-426.

MEIRELES, C.C. et. al. Gestão da Assistência Farmacêutica: implantação de controle, rastreabilidade e farmacoeconomia. **BIS, bol. Inst, Saúde.** v. 16, n. 0, p. 78-82, 2015

MELO, D.O. A contribuição do farmacêutico para a promoção do acesso e uso racional de medicamentos essenciais no SUS. **Ciênc. saúde coletiva.** v. 22, n.1, 2017

MOINI, J. et. al. Chapter 3 - Pathophysiology of Diabetes. In: MOINI, J. p. 25-43, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Developing pharmacy practice: A focus on patient care. **Handbook**-2006 edition.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE (PCNE). Pharmaceutical care definition. Position Paper on the definition of Pharmaceutical. **Expert consensus meeting in Berlin Care**, 2013.

PEREIRA, B. et. al. Avaliação da efetividade do acompanhamento farmacoterapêutico no controle do diabetes mellitus tipo 2 em longo prazo. **Clin. biomed.** v. 38, n. 3, p. 237-244, 2018.

PANORAMA ATUAL DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM DIABETES NO
BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

PINTO, I. et. al. Avaliação da compreensão da farmacoterapia entre idosos atendidos na Atenção Primária à Saúde de Belo Horizonte, MG, Brasil.

Ciênc. saúde coletiva. v. 21, n 11, 2016.

RODRIGUES, E.C.M. Estudo do uso de medicamentos em pacientes com diabetes e hipertensão do programa de extensão "Diabetes Mellitus" por meio da metodologia Dader. **Rev. Salusvita.** v. 35, n. 4, p. 489-503, 2016

SCHNEIDER, A.L. Diabetes and Prediabetes and Risk of Hospitalization: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Diabetes Care.** v. 39, n. 5, p. 772-779, 2016. doi: 10.2337/dc15-1335.

VAN- MIL, J.W.F.V.; SCHULZ, M. A. A Review of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy in Europe. **Health Highlights**, Vol. 7, No. 1, 2006

DIAGNÓSTICO



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

CAPÍTULO 5

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Walissioneide da Silva Caldas ¹

Ana Caroline Meneses Ferreira Veras ²

Viviane Silva Lima ³

Eunice Lopes da Silva ⁴

Fabíola Fialho Furtado Gouvêa ⁵

^{1,4} Graduanda do Técnico em análises clínicas, ETS/UFPB/

^{2 3} Mestranda do PPgPNSB, UFPB;

⁵ Orientadora/Professora do ETS/UFPB.

walissioneidecaldas@hotmail.com

RESUMO: A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma proliferação clonal de precursores linfóides anormais da medula óssea e corresponde a cerca de 80% das leucemias agudas na infância. Os sinais e sintomas mais recorrentes encontrados são: palidez, cansaço, petéquias, hematomas e infecções. O diagnóstico é feito através de exames como hemograma, mielograma e imunofenotipagem. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre as características clínicas laboratoriais e de diagnóstico da LLA em crianças e adolescentes. Um dos primeiros exames a ser realizado é o hemograma que tem por finalidade avaliar a composição sanguínea de forma quantitativa e qualitativa, porém apenas sinaliza a presença de algum distúrbio sem caracterizar que é uma LLA, no mielograma é possível identificar se o paciente é diagnosticado com leucemia, os

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

exames citogenéticos e moleculares ajudam a observar as modificações cromossômicas e genéticas das células e de imunofenotipagem e são realizados através de citometria de fluxo, é um método de diagnóstico importante para auxiliar no tratamento, prognóstico e acompanhamento da doença. Para realização do tratamento o mais utilizado é a quimioterapia. Diante do exposto, podemos concluir que a LLA é uma leucemia que afeta crianças e adolescentes e o seu diagnóstico é realizado através de diversos exames como hemograma, mielograma, citogenética e imunofenotipagem, sendo esses em conjuntos capazes de diagnosticar corretamente o tipo de leucemia.

Palavras-chave: Leucemia Linfóide Aguda. Câncer infantil. Exames laboratoriais. Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A LLA é uma neoplasia que corresponde em torno de 75% a 80% das leucemias agudas na infância, com prevalência entre 2 a 5 anos, havendo uma predominância em crianças do sexo masculino (COSTA et al., 2018).

Os sinais e sintomas mais recorrentes relacionados a LLA são: palidez, sendo justificada pela redução dos glóbulos vermelhos; cansaço e sonolência pela diminuição do número de plaquetas, podendo ser observado ainda: petéquias, hematomas e sangramentos prolongados; susceptibilidade a infecções, pela redução de glóbulos brancos (PERINI, 2016).

O diagnóstico da LLA às vezes pode se tornar um processo complexo, pois alguns sinais e sintomas são inespecíficos, e outros são semelhantes às patologias comuns da idade, como mononucleose infecciosa, coqueluche, doenças

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

virais, processos inflamatórios, artrite reumatoide juvenil e artralgia. O diagnóstico é realizado pelos sinais e sintomas relatados pelo paciente em conjunto com os achados laboratoriais para que se tenha uma precisão no tipo de LLA facilitando assim o tratamento correto (DANTAS et. al., 2015).

Um dos exames iniciais realizados é o hemograma que evidenciará as alterações sanguíneas como plaquetas, leucócitos e hemoglobina em valores abaixo da referência, caracterizando um achado importante nesse exame, a tríade leucêmica, sinalizando uma possível leucemia. (DUTRA et. al., 2020).

Outro exame indispensável é o mielograma, este por sua vez irá investigar se existem células leucêmicas na medula óssea, se for encontrado em torno de 20% de células imaturas linfoides, significa que o paciente está diagnosticado com leucemia (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

O diagnóstico e classificação das leucemias linfocíticas pode ser feito pelo conjunto de marcadores imunológicos expressos durante seu estágio de maturação, que são conhecidos como CDs através do exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo (COSTA et al., 2018).

O tratamento ocorre por meio de quimioterapia com combinação de medicamentos antineoplásicos, de acordo com protocolos de tratamento pré-estabelecidos, objetivando uma remissão completa do paciente. Porém, em alguns casos apenas a quimioterapia não possibilita a remissão, sendo assim necessária a realização do transplante de medula óssea (TMO) que vai promover a recuperação hematológica após o

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

tratamento com quimioterapia em altas doses (DANTAS et. al, 2015; CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou estudar as características laboratoriais e de diagnóstico da leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes a partir de uma revisão da literatura. Tendo em vista a necessidade de diagnósticos mais precisos e coesos para uma boa evolução do portador de LLA.

MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura, na qual foram utilizados os bancos de dados Scielo, Pubmed, Google acadêmico, no período de setembro de 2019 a setembro de 2020, utilizando como descritores: Leucemia Linfóide Aguda, Câncer infantil, Exames laboratoriais e Diagnóstico. A busca iniciou-se a partir do tema leucemia linfóide aguda e a posteriormente foram adicionados em modo avançado sintomas, sintomatologia, exames laboratoriais e diagnóstico. Os idiomas selecionados foram português e inglês. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos disponíveis na íntegra, com pesquisas realizadas em humanos, crianças e adolescente menores de 18 anos; estudos sobre exames laboratoriais e diagnóstico da LLA. Os critérios de exclusão foram estudos que não descreviam o sobre sintomas, exames laboratoriais e diagnóstico da LLA em crianças e adolescentes e estudos pré-clínicos realizados em animais e cultura de células. A análise e seleção dos artigos foi com base nos critérios de inclusão e exclusão, e se deu por três etapas: leitura dos títulos, resumos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

e do artigo na respectiva ordem, podendo ocorrer exclusão dos artigos em qualquer uma das etapas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Leucemia Linfoblástica Aguda

A leucemia é uma doença desencadeada na medula óssea, na qual originará as células sanguíneas, e essas podem ser de linhagens distintas, linfoides e mieloides, nesta, ocorre um aumento da quantidade de blastos, que irá comprometer as células normais e maduras (OLIVEIRA et.al, 2020). Podem ser divididas em agudas e crônicas, tais como: Leucemia Linfocítica Crônica (LLC); Leucemia Mielocítica Crônica (LMC); Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) e Linfocítica Aguda (LLA) (DUTRA et al., 2020).

A leucemia aguda aparece quando as células imaturas sofrem alterações e promovem comprometimento funcional, por se reproduzirem de maneira descontrolada com evolução rápida. Afetando, na maioria das vezes, as células imaturas e a produção das células sanguíneas (INCA, 2016).

A leucemia linfoblástica aguda é a transformação de uma célula progenitora linfoide imatura em uma célula maligna, que tem a capacidade de se expandir, com essa expansão vai formar clones de células progenitoras idênticas ao que ela produzia. Nos casos de LLA as células linfoides, há características que auxiliam no aparecimento de mutações espontâneas e outras alterações citogenéticas que facilitam a transformação maligna (ATIENZA, 2016).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Fisiopatologia da LLA

A LLA está associada a vários fatores de risco, pois não foi encontrada sua relação com um único fator, por isso, possui etiologia desconhecida. É uma doença multifatorial, onde podemos destacar os fatores: ambientais, infecciosos e genéticos (ATIENZA, 2016).

Algumas anomalias genéticas se relacionam com as leucemias agudas, devido a sua alteração cromossômicas, como o caso da ataxia-telangiectasia, trissomia do cromossomo 21, síndrome de Bloom e neurofibromatose tipo I. Nos fatores ambientais pode haver uma correlação a exposição à radiação ionizante. A Exposição a produtos químicos como benzeno e diversas outras propriedades, imunodeficiências, exposição a vírus são fatores que podem encadear a leucemia (ATIENZA, 2016; COSTA et al., 2018).

Classificação da LLA

A classificação segundo o grupo de pesquisa Franco-Americano-Britânico (FAB) subdividiu a LLA de acordo com estudos morfológicos, citogenéticos e de biologia molecular do referido aspirado de medula óssea (ATIENZA, 2016). Podendo observar a base no diâmetro das células, protuberância dos nucléolos e quantidade de citoplasma. Existe três subtipos de LLA, sendo o subtipo L1 o mais comum em crianças (DANTAS et. al, 2015).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Na L1 os linfoblastos são células pequenas, com contorno nuclear regular, homogêneos, sem nucléolos, sem basofilia. No subtipo L2 os blastos (10% dos casos), apresentam células de tamanhos diversos cujo citoplasma varia de tamanho e basofilia, heterogêneos, podendo apresentar nucléolos e irregularidades no contorno. Nos linfoblastos da L3 as são de formas células grandes se comparadas com as anteriores, possuem basofilia citoplasmática, apresentam na maioria dos casos o imunofenótipo B, que é considerada sendo uma forma mais agravante da patologia, e apresenta forma leucêmica do linfócito de Burkitt com blastos mais raros, compreendendo de 1 a 2% das LLA (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017 e DANTAS et. al,2015).

De acordo com os critérios adotados pela FAB, Teixeira (2017) relata que os critérios para a classificação morfológica foram baseados na coloração das células do sangue periférico, no aspirado de medula a partir do tamanho celular e nuclear; Observou-se a frequência de cada subtipo e a faixa etária idade que mais apareceu, assim foram classificadas como L1, L2 e L3 (quadro 1).

Quadro 1: Classificação morfológica (FAB) da LLA

Aspecto morfológico	L1	L2	L3
Características dos linfoblastos	Uniforme	Variável	Uniforme
Diâmetro celular	Pequeno	Grande	Grande
Quantidade de citoplasma	Escasso	Variável	Abundante

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Basófila citoplasmática	Moderada	Variável	Acentuada
Vacúolos	Raros	Raros	Proeminentes
Forma do Núcleo	Regular	Irregular	Regular
Nucléolos	Discreto	Proeminente	Proeminente
Crianças	85%	14%	1%
Adultos	31%	60%	9%

Fonte: adaptado de ZAGO, 2013.

Sintomas e Achados Clínicos Recorrentes

Com o acúmulo de células imaturas na medula óssea, na linhagem linfóide evidencia-se anemia, neutropenia e trombocitopenia, que formam a tríade leucêmica, muito importante para o diagnóstico (LEITE et al., 2007). Os sintomas são heterogêneos, podendo se alterar em cada caso, os mais evidenciados são: fadiga, letargia, dor óssea, artralgia e/ou artrite, diferentes graus de anemia, perda de peso, neutropenia, trombocitopenia, infiltração dos tecidos pelos blastos, palidez, pirexia, sangramento (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

Com o sistema imunológico comprometido pela doença algumas manifestações como desânimo, perda de peso, falta de apetite, podem surgir. Em casos mais graves da doença, pode aparecer aumento dos gânglios, inflamação dos testículos, vômitos, dor de cabeça, acometimento ocular, priapismo e síndromes compressivas medulares (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

Características Laboratoriais e Diagnóstico

Hemograma e Líquor

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

O hemograma é o exame inicial que avalia a composição sanguíneas de forma quantitativa e qualitativa. É formado pelo plaquetograma, leucograma e eritrograma. Na LLA pode-se observar anemia normocítica/normocrômica e trombocitopenia. Em relação aos leucócitos pode apresentar-se muito alto, normal ou diminuído. (DANTAS et. al,2015). O hemograma não realiza o diagnóstico, porém, a partir deste exame é possível observar indícios de importantes alterações (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

As células da série branca como os neutrófilos não segmentados (bastão, meta mielócito, mielócito e promielócito), linfócitos (linfócitos atípicos, células linfomatosas) e blastos (células imaturas leucêmicas) são identificados pelos analisador hematológico automatizados e verificados pelos métodos manuais através da observação de lâminas (DUTRA et. al, 2020).

Uma das características da LLA é o aumento das células jovens em um dos estágios da maturação celular. Um indicativo importante é o número de blastos (célula sanguínea imatura) na medula óssea e no sangue periférico, que interferir na produção das hemácias, plaquetas e glóbulos brancos. (COSTA et. al, 2018).

A leucometria, na maioria dos casos, está alterada, sendo superior a $100.000/\text{mm}^3$, no entanto $\frac{1}{4}$ dos relatos dos pacientes apresentam o valor abaixo de $4.000/\text{mm}^3$. Em alguns casos de leucocitose, os blastos podem aparecer em grande número e serem contados como leucócitos (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Segundo COSTA et. al (2018) ao analisar o esfregaço de sangue, deve-se fazer uma exposição morfológica das células encontradas, observando se há presença de blastos ou de outras anormalidades. O hemograma é um exame simples e rápido, porém não é suficiente para determinação da leucemia linfóide, sendo necessário para o diagnóstico, exames complementares de citogenética e imunofenotipagem.

O exame do líquido cefalorraquidiano deverá ser realizado no diagnóstico de todas as leucemias, para descartar o comprometimento inicial do SNC (ATIENZA, 2016), uma vez que em 5% dos casos pode-se evidenciar infiltração de blastos, mesmo sem sintomas neurológicos associados (BRUTUS; CARMO; SOARES, 2019).

Mielograma

O mielograma é o exame, no qual faz-se a análise da amostra de sangue proveniente da medula óssea, sendo retirado normalmente do osso esterno ou do íliaco, se houver um número maior ou equivalente a 20% de células imaturas da linhagem linfóide, significa que o paciente está leucêmico (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

A partir do mielograma é possível investigar o diagnóstico de doenças de etiologias diversas como: anemia, índices eritrocitários anormais, investigação de alterações na morfologia do sangue periférico, suspeita de infiltração por células metastáticas, investigação de doenças de armazenamento, entre outras doenças. E possui contra indicações como trombocitopenia grave, deficiência de fatores

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

da coagulação e infecção no local da punção (FONSECA, 2017). Na maioria dos portadores de LLA, no exame do mielograma a medula óssea está com intensa infiltração por linfoblastos, há uma substituição dos espaços adiposos e elementos medulares de normais por células leucêmicas (BRUTUS; CARMO; SOARES, 2019).

Citogenética

Os avanços nas técnicas e no conhecimento da biologia molecular nos últimos anos tornaram possível identificar quase 100% das anormalidades citogenéticas das células leucêmicas (ATIENZA, 2016). Os exames citogenéticos e moleculares ajudam a observar melhor as modificações cromossômicas e genéticas das células doentes, como o reconhecimento, a identificação, a tipificação de diversas etapas desta patologia (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

As mutações genéticas, característica das neoplasias sanguíneas, influenciam no desenvolvimento do câncer, estas podem contribuir para uma perspectiva positiva em relação ao prognóstico e a terapêutica a ser utilizada (COSTA et. al., 2020).

A combinação de citogenética juntamente com os métodos moleculares são importantes para identificar anomalias cromossômicas na leucemia aguda em crianças, nos casos de LLA, 5% estão relacionadas à genéticas, como Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Ataxia-telangiectasia, Síndrome de quebra de Nijmegen ou radiação ionizante. As alterações cromossômicas como hiperdiploidia com mais de 50 cromossomos nos blastos leucêmicos e a translocação dos

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

cromossomos 12 e 21 que correspondem a 50% dos casos em crianças, formam um bom prognóstico. No tocante ao mau prognóstico está relacionado a translocação t (9;22), identifica-se como Cromossomo Filadélfia (Ph) (DANTAS et al., 2015).

Sabe-se que existe uma correlação entre a imunofenotipagem e a citogenética nas neoplasias do tecido linfóide, pois há o reconhecimento da anormalidade das células tumorais, estes exames possuem sensibilidade e especificidade, pois permitem rapidez no processo de identificação de causa, e na maioria dos casos o diagnóstico é feito exclusivamente com base nos achados da imunofenotipagem (BRUTUS; CARMO; SOARES, 2019).

Citoquímica e Imunofenotipagem

A citoquímica é uma técnica de coloração que foi usada no passado, que auxilia na diferenciação da leucemia linfóide agudas (LLA) da Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Alguns corantes como o ácido periódico de Schiff (PAS), peroxidase ou o Sudan Black B eram utilizados para a identificação dos subtipos dessas leucemias. Atualmente o uso prático desta coloração foi substituído pelos métodos mais sofisticados de técnicas imunológicas, como a citometria de fluxo (FARIAS; CASTRO, 2004).

A classificação da imunofenotipagem foi determinada pelo *European Group for Immunophenotyping Leukemias* (EGIL), que analisa a representação imunofenotípica das células classificando a linhagem celular em B ou T a partir dos traços imunofenotípicos dos linfoblastos (CAVALCANTI; ROSA;

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

TORRES, 2017). Proporciona um diagnóstico com maior especificidade, através da técnica de citometria de fluxo (CMF), pois investiga a presença ou ausência de antígenos que se localizam na superfície ou no citoplasma celular (DANTAS et al., 2015).

O exame de imunofenotipagem por citometria de fluxo é um método diagnóstico muito importante para auxiliar no tratamento, prognóstico e acompanhamento da doença. Para realização dessa técnica é indispensável um painel de anticorpos monoclonais, criados para auxiliar no aspecto qualitativo e quantitativo, devido à alta sensibilidade e especificidade, proporcionando um diagnóstico hematopatológico rápido e preciso (COSTA et al., 2018).

Segundo e colaboradores (2018), as características imunofenotípicas e morfológicas são importantes pois determinam a classificação dos linfócitos em tipo B (80% dos casos) ou T (20% dos casos), e há algumas vantagens e desvantagens dessa técnica como descritos na tabela 1:

Tabela 1: Vantagens e Desvantagens da Imunofenotipagem por Citometria de fluxo.

Vantagens	Desvantagens
Análise diferencial de células normais e anormais em MO ou SP.	Variabilidade das expressões antigênicas.
Análise heterogênea e clonalidade das células malignas	Perda celular
Análise das amostras em único tubo	Material a fresco

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

Alto grau de especificidade e sensibilidade	Número considerável de células neoplásicas
Detecção de marcadores múltiplos em população de células diferentes	Manter as células em suspensão
Identificação objetiva de antígenos mutados	Falta de profissionais capacitados
Resultados rápidos	Elevado Custo

Fonte: Adaptado de COSTA et. al, 2018

A linhagem da célula B se subdivide em pró B, B-comum, pré-B e B-maduro. E a linhagem da célula T se subdivide-se em pré-T, T-intermediário e LLA T madura (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

Os linfoblastos que expressam os marcadores imunológicos são conhecidos como CDs (*cluster of differentiation*), são as moléculas marcadoras da superfície celular usadas para diferenciar os tipos de células. O painel de marcadores da fenotipagem das células pode mudar de um lugar para outro, no entanto, existem marcadores essenciais para a determinação da linhagem celular. Um painel mínimo foi desenvolvido pelo grupo Euroflow, este expressa o painel fenotípico para LLA-B expressa marcadores HLA-DR, TdT, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22c, CD79a/b, Kappa ou Lambda e IgM. Para a LLA-T expressa CD1a, CD2, CD4, CD45, CD45RA, CD99, HLADE, TCR $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$, CD3 Cit/Sm (COSTA, 2016).

Além dos exames específicos para o diagnóstico da doença, em pacientes com esta neoplasia, realiza-se outros exames para detecção da função hepática, renal, eletrólitos (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Fósforo), classificação sanguínea, provas

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

de coagulação, fator Rh, desidrogenase láctica (DHL), ácido úrico e exame de fezes (AMARAL; JUVENALE, 2020).

Nos quadros 2 e 3 podemos observar o modelo de diferenciação dos linfócitos B e T, com base nos estágios de maturação e desenvolvimento, utilizando a presença de antígenos na superfície celular para identificar os anticorpos monoclonais pela expressão de imunoglobulinas no citoplasma ou na superfície dos linfócitos (ATIENZA, 2016).

Quadro 2: Leucemia Linfoide Aguda das células B

SUBTIPO	Pré-B temprana	Pré-B	B comum	B madura
TdT	+	+	-	
HLADR	+	+	+	+
CD19	+	+	+	+
CD20		+	+	+
CD34	+			
CD10	+	+		
Igcitoμ		+		
IgCμ			+	
IgSμ			+	
kyλ			-	
CR2μ				+
koλ				+

Fonte: Adaptado de ATIENZA,2016

Na quadro 3 podemos observar os linfócitos T, com base nos estágios de maturação e desenvolvimento.

Quadro 3: Leucemia Linfoide Aguda das células T

SUBTIPO	Pré-T	T intermediária	T tardia	T maduro
----------------	--------------	----------------------------	-----------------	-----------------

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE
LITERATURA

TdT	+	+	±	
CD1	-	+		
CD2	±	+	+	
CD3	-	±	+	+
CD3cito	+			
CD4		+	+	+
CD5	-	+	+	+
CD7	+	+	+	+
CD8 y/o		+		
oCD8			+	+

Fonte: Adaptado de ATIENZA,2016

Tratamento

Várias combinações de medicamentos são usadas para o controle da doença, e a escolha do protocolo de tratamento é importante para que o paciente tenha remissão completa. Os principais protocolos da LLA consistem na: indução de remissão, tratamento preventivo, intensificação tardia e manutenção da terapia. Estas mesmas fases do tratamento são específicas para cada grupo de risco, sejam eles de alto ou baixo risco (CAVALCANTI; ROSA; TORRES, 2017).

O objetivo da indução é erradicar mais de 99% das células leucêmicas iniciais e restaurar a hematopoiese normal e a boa saúde, a remissão também inclui o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou de envolvimento extramedular. Na Intensificação (consolidação) é um tratamento intensivo após o final da indução, fazendo com que as células leucêmicas residuais resistentes reduzam durante ao tratamento de indução. A fase de manutenção é mantida por pelo menos dois anos, com reavaliações frequentes para a detecção de recaídas (ATIENZA, 2016).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Em alguns casos será utilizado o transplante de medula óssea (TMO) que vai promover a recuperação hematológica após o tratamento com quimioterapia em altas doses, o TMO pode ser utilizado com células do próprio paciente (autólogo) ou de um doador que foi selecionado através de testes de compatibilidade (alogenico) (DANTAS et. al., 2015).

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que a LLA é uma leucemia que afeta crianças e adolescentes e o seu diagnóstico é realizado através de diversos exames como hemograma, mielograma, citogenética e imunofenotipagem, sendo esses em conjunto capazes de diagnosticar corretamente o tipo de leucemia. E dessa maneira, possibilitar um tratamento correto aumentando assim a probabilidade de cura do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, Camilla Martin; JUVENALE, Michelangelo. Leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. *Brazilian Journal of health Review*, Curitiba, v. 3, n. 3, p.4770-4784, 2020.

ATIENZA, A. L. Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda. *Pediatr. Integral*. v. XX, n. 6, p.380–389, 2016.

BRUTUS, Josue Nelio; CARMO, Edson Júnior do; SOARES, Geraldo Majela. Diagnósticos da leucemia linfóide aguda: uma revisão de literatura. *BIUS-Boletim Informativo Unimotrisaúde* 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/BIUS/article/view/6876/4853>. Acesso em: 01 jul. 2020.

CAVALCANTE, M. S; ROSA, I. S. S; TORRES, F. Acute Lymphoid Leukemia And Its Main Concepts. *Revista científica da faculdade de educação e meio ambiente*. v. 8, n. 2. 2017.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

COSTA, R. S.; Diagnóstico diferencial das leucemias linfóides através da imunofenotipagem por citometria de fluxo: revisão. 2016.

COSTA, Reinan Sena da; FRANÇA, Luciana Souza de Aragão; PALUCH, Larissa Rolim Borges; TEIXEIRA, Helena Mariana Pitangueira; MELO, Ana Paula Castro. A INFLUÊNCIA DA CITOMETRIA DE FLUXO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS LEUCEMIAS LINFÓIDES [online], 2018, v. 11, n. 20, p. 21-31, Textura, Governador Mangabeira-BA. Disponível em:

<http://textura.famam.com.br/textura/issue/download/1/REVISTA%20TEXTURA>.

Acesso em: 01 jul. 2020.

DANTAS, G. K. S; SILVA, L. T. A; PASSOS, X. S; CARNEIRO, C. C. Diagnóstico Diferencial da Leucemia Linfóide Aguda em Pacientes Infante-Juvenis. Revista da Universidade Vale do Rio Verde. v. 13, n. 2, p. 3-18. 2015.

DUTRA, Robson Azevedo; ABRAHÃO, Camila Aparecida; LOPES, Flávia Mendes; ROCHA, Rafael Fernando Souza; ROSA, Siderleu Pires Junior. A importância do hemograma no diagnóstico precoce da leucemia. Revista Eletrônica Acervo Saúde [online], 2020, v.12(7), n. 3569. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/reas.e3529.2020>. Acesso em: 02 jul. 2020.

FARIAS, M. G; CASTRO, S. M. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. v. 40, n. 2, p.91-98. 2004.

HOSPITAL FERNANDO FONSECA. Serviço de Patologia Clínica Laboratório de Hematologia Máriam Calú. Mielogramas no HFF Casuística de 2012 a 2016. Hospital Fernando Fonseca, 2017. Disponível em <https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1876/1/Mielograma%20HFF.pdf>. Acesso em 07 jul. 2020.

LEITE, E. P; MUNIZ, M. T. C; AZEVEDO, A. C. A. C; SOUTO, F. R; MAIA, Â. C. L; GONDIM, C. M. F; BANDEIRA, F. M. G. C; MELO, R. A. M. Prognostic factors in children and adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant. v. 7, n.4, p. 413-421. 2007.

MINISTERIO DA SAUDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Ministerio da Saude. ABC do câncer: Abordagens básicas para o controle do Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

OLIVEIRA, Iago Martins; DUARTE, Luísa Ferreira de Castro David Duarte; PEREIRA, Luís Eliam Pereira; DAMASCENO, Adilson Donizeti. Leucemia linfoblástica aguda em felino: relato de caso. Rev. PUBVET. v.14, n.5, a561, p.1-6, 2020.

PERINI, G. Sinais e sintomas- LLA. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE). 2016. v. 8, n. 2, p. 151-164, 2017.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

TEIXEIRA, Ana Claudia Verão Souza. Leucemia linfóide aguda em pacientes infantil. Academia de ciência de tecnologia. 2017. Disponível em: http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_branca/leucemias_linfomas_mieloma/leucemias/51-Leucemia-linfoide-aguda-em-criancas.pdf /. Acesso em: 08 de jul. de 2020.

ZAGO, M. A; Falcão, R. P; Pasquini, R. Tratado de Hematologia. Atheneu, São Paulo. 2013.

ESTUDO DE DESENVOLVIMENTO DO FÁRMACO



CAPÍTULO 6

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Vera Lúcia Aquino Monteiro de FREITAS ¹

Jossiane do Prado LENZ ²

Myllena Lustosa Cabral GOMES ³

Natalia Diniz Nunes PAZOS ⁴

Alinne Villar de ARRUDA ^{4,5}

¹ Discente do Curso Técnico em Análises Clínicas, ETS/UFPB; ² Especialista em tomografia computadorizada com ênfase em PET/CT pela Instituição de Ensino Superior de Cuiabá (FAIPE); ³ Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; ⁴ Pós-Graduanda do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB), UFPB; ^{4,5} Orientadora/Pós-Graduanda do PPgPNSB/UFPB.
veraa.monteiro@hotmail.com

RESUMO: O consumo de frutas passou a ser amplamente recomendado devido aos seus benefícios para a saúde humana, porque estudos descrevem uma vasta quantidade de nutrientes e fitoquímicos presentes nas mesmas. Dentre as frutas que vem sendo estudadas destaca-se a *Spondias lutea* L. porque na literatura existem diversos estudos analisando seu potencial antioxidante e teor de fenólicos totais. Referências mostram uma correlação entre o conteúdo de ácidos fenólicos das frutas e sua ação antioxidante no combate aos radicais livres, pois esses podem contribuir com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e degenerativas. Desta forma a presente revisão vislumbra reunir informações sobre as espécies *Spondias lutea* L. (cajá) ou *Spondias mombin* L., bem como o perfil fenólico e a atividade antioxidante dos seus frutos, os quais podem proporcionar proteção ao organismo contra os radicais livres. Para isso foi realizado uma revisão bibliográfica

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

da literatura. De acordo com as informações dessa revisão e os resultados obtidos através dos achados na literatura torna-se relevante concluir que os extratos dos frutos do cajá tanto a polpa quanto a casca, apresentam valores significativos de fenólicos totais e atividade antioxidante, sendo assim podem ser considerados biologicamente ativos e quando associados a hábitos de vida saudáveis como a prática de atividades físicas trazem benefícios à saúde.

Palavras-chave: Fenólicos. Antioxidantes. *Spondias lutea* L.

INTRODUÇÃO

A preocupação da sociedade pela busca da qualidade de vida e bem-estar no consumo de alimentos com propriedades importantes têm sido cada vez mais presente na vida das pessoas, e com isso, cresce também a busca por consumo de alimentos funcionais. Atualmente o consumo de frutas e hortaliças na alimentação humana tem se tornado uma necessidade, em função dos seus nutrientes, bem como pelas suas necessidades terapêuticas, tais como fibras, vitaminas, minerais e compostos bioativos (FARIA *et al.*, 2016).

Os compostos bioativos, originados do metabolismo secundário de plantas, apresentam-se como contribuição importante e responsável na relação saúde-doença, especialmente por meio das substâncias antioxidantes, fitosteróis, polifenóis, lipídeos polinsaturados, e monoinsaturados encontrados amplamente nos vegetais. Dentre os compostos bioativos, destacam-se os polifenóis, que compreendem o maior grupo de compostos bioativos de plantas, e geralmente estão associados com a prevenção de doenças cardiovasculares. Os três maiores grupos de fenólicos da dieta são os flavonóides, ácidos

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA fenólicos e os polifenóis (taninos) (HITZ *et al.*, 2018; SCHAFRANSKI *et al.*, 2019).

Os compostos polifenóis fazem parte de mais de 8000 substâncias que possuem em comum uma estrutura com pelo menos um anel aromático, através do qual se ligam um ou mais grupos hidroxilo. Estas moléculas representam metabólitos secundários das plantas e estão geralmente, envolvidos na defesa contra as radiações ultravioleta, agressões por agentes patogénicos e proteção antioxidante contra radicais livres que são gerados (SCHAFRANSKI *et al.*, 2019).

Estes polifenóis podem exercer efeitos biológicos, nomeadamente, inibir a proliferação das células cancerígenas, a absorção do colesterol (CUTRIM, 2017), a modulação de diferentes enzimas, a interação de várias vias de transdução de sinal, regulação do ciclo celular e das funções das plaquetas (REZENDE, 2017). Esses radicais livres cujo elétron desemparelhado encontra-se centrado nos átomos de oxigênio ou nitrogênio são espécies reativas de oxigênio (ROS – *reactive oxygen species*) e, ainda, espécies reativas de nitrogênio (RNS – *reactive nitrogen species*) (CRUZ, 2017).

Os antioxidantes sintéticos são muito efetivos e muito estáveis, entretanto, o uso deles como aditivos é restrito em muitos países devido à possibilidade de causarem efeitos indesejáveis em enzimas dos órgãos humanos. Como resultado, há um grande interesse de se encontrar novos antioxidantes que sejam seguros e provenientes de fontes naturais (CUTRIM, 2017; FERNANDES, 2020).

Por sua vez, os antioxidantes naturais são aqueles que podem ser extraídos de vegetais e plantas, e apresentam como

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

vantagem o fato de serem menos tóxicos do que os antioxidantes sintéticos. Diante disso, as frutas, como boas fontes de antioxidantes naturais, podem ser mais efetivas e econômicas do que o uso de suplementos dietéticos na proteção do organismo contra os danos oxidativos, portanto, o seu consumo deve ser estimulado (HITZ *et al.*, 2018). Com isso, uma dieta rica em frutas, oferece inúmeras modificações metabólicas e fisiológicas no sentido da diminuição do estresse oxidativo, e conseqüentemente da inflamação, além de combater de forma favorável da expressão gênica, na função endotelial, na sensibilidade a insulina, perfil lipídico e pressão arterial, correlacionados com todo o sistema cardiovascular (URQUIAGA, 2017).

A tendência da década é o aumento no consumo de frutas, essas possuem fibras, vitaminas, minerais e antioxidantes. Estudos descrevem a função diferenciada que as mesmas exercem sobre o desenvolvimento e funcionamento ideal do organismo. Existe uma preocupação maior da população em relação à sua saúde, logo as frutas oferecerem substâncias com propriedades benéficas ao organismo (PEREIRA, 2017). Um dos pontos a se destacar é a sua capacidade antioxidante, que pode se difundir no corpo de modo a capturar os radicais livres produzidos em excesso que podem promover a degeneração dos tecidos, favorecendo o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, câncer, entre outras (NETO, 2018). O Brasil é um dos maiores produtores mundiais de frutas, ficando atrás apenas de alguns países como China e Índia. A região Nordeste, apesar do solo semiárido com restrição de água, possui boas condições de luminosidade, temperatura e

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

umidade relativa do ar, o que possibilita o cultivo de várias espécies frutíferas (VIDAL; XIMENES, 2016).

Um dos gêneros de frutas cultivadas na região é a *Spondias*, da família Anacardiaceae, que é composta por diversas espécies frutíferas de grande interesse econômico, destacando-se a espécie *Spondias lutea* L. ou *Spondias mombin* L., a qual neste estudo será tratado pelo nome da primeira que é conhecida vulgarmente na Amazônia como taperebá, nos Estados do sul como cajá-mirim e no Nordeste Brasileiro como cajá (NETO, 2019). Esses são utilizados no preparo de polpas, sucos, picolés, sorvetes, néctares e geléias com grande potencial de mercado.

Os frutos da cajazeira vem sendo utilizados na medicina popular e indústria farmacêutica devido ao seu potencial antioxidante. De acordo com alguns estudos esses frutos possuem potencial terapêutico podendo ser utilizados em casos de febre, apresentando também atividades antidiarréica, antidesintérica, antiblenorrágica e antihemorroidiária (CUTRIM, 2017). Além disso, demonstraram que o extrato das folhas da *Spondias lutea* L., contém taninos, propriedades antivirais e antifúngicas (FREITAS *et al.*, 2020).

No processo de maturação, esses frutos sofrem com alterações em sua forma como as características externas (aparência) e internas (composição química), que a partir da maturidade fisiológica, no seu processo desde a pré-maturação, maturação, amadurecimento e senescência (NETO, 2018).

Segundo Silva (2018), avaliando as características fisiológicas do “cajá manga” observou maior quantidade de atividade antioxidante obtida pelo extrato etéres e etanólicos pelo método

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

DPPH. Estudos realizados por Rezende (2017) demonstraram que o extrato hidroalcoólico liofilizado da casca da *Spondias lutea* L. induz vasorrelaxamento em anéis de artéria mesentérica de resistência de ratos, de maneira dependente de concentração e independente de endotélio vascular.

Neste contexto, a presente revisão vislumbra reunir informações sobre as espécies *Spondias lutea* L. (cajá) ou *Spondias mombin* L., bem como o perfil fenólico e a atividade antioxidante dos seus frutos, os quais podem proporcionar proteção ao organismo contra os radicais livres.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado como uma revisão bibliográfica da literatura. Para isso, as buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Periódico Capes, biblioteca virtual Scientific Electronic Library Online (SciELO), Public Medlineor Publisher Medline (PubMed), ScienceDirect, Bancos de Teses, Dissertações e Trabalhos de Conclusão de Curso de Universidades Públicas. Foram encontrados na busca 65 trabalhos, onde foram selecionados 29 e excluídos 36.

Para seleção dos trabalhos, foram considerados artigos publicados no período compreendido entre os últimos 5 anos (2015 a 2020), utilizando os descritores “*Spondias lutea* L.”, “*Spondias mombim* L.”, “atividade antioxidante”, “compostos fenólicos”, “DPPH”, “FRAP”, “radicais livres” separados e cruzados, tanto em português como em inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão para seleção dos materiais para o trabalho foram: o objetivo, o ano de publicação, o idioma e

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

resultados de pesquisas relevantes referente ao tema, os quais apresentassem em seus estudos compostos fenólicos, atividade antioxidante, seus benefícios a saúde e sua atuação no combate aos danos oxidativos causados pelos radicais livres.

Como critérios de exclusão foram descartados os materiais que não estavam de acordo com o período estabelecido ou que a qualquer momento durante a leitura do título, resumo ou texto não contribuíssem com o objetivo dos autores desse trabalho, e que fossem escritos em outra língua, que não a língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As espécies *Spondias lutea* L. ou *Spondias mombim* L.

O cajá pertence à família Anacardiaceae, que é constituída por aproximadamente 81 gêneros e 800 espécies. Estes gêneros são distribuídos em Anacardieae, Dobineae, Rhoeae, Semecarpeae e Spondiadeae. O nome científico da espécie abordada nesse trabalho de revisão, é *Spondias mombim* L., a qual possui o sinônimo de *Spondias lutea* L. (Brasil, 2020). Essas espécies são encontradas no Brasil em especial nas regiões Norte e Nordeste do país, mas a Flora do Brasil (2020), descreve sua ocorrência confirmada nas regiões Norte, Nordeste e Centro – Oeste, Sudeste e Sul.

A literatura traz informações desta espécie sobre seus parâmetros físico-químicos, no âmbito nutricional e funcional, que podem ser utilizados como premissas de qualidade para analisar as substâncias que estão presentes neste fruto, o qual

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

possui uma parcela de contribuição na dieta humana e para o desenvolvimento de novos produtos, dessa maneira esses descritos vislumbram possibilitar novas alternativas de atividade sustentável (SANTOS *et. al.*, 2018).

De acordo com Neves *et al.*, (2015) os frutos do cajá são do tipo drupa e apresentam entre 3 a 6 cm de comprimento, formato oval, cor variando do amarelo ao alaranjado, casca lisa, polpa pouco espessa de cor também variando do amarelo ao alaranjado e sabor agridoce, o peso do fruto varia em média de 9,25 a 40 g, e apresenta em média de 3,01 a 3,13 cm de diâmetro longitudinal, 3,50 a 3,81 cm de diâmetro transversal, e em relação à quantidade de massa fresca varia de 76,03 a 79,78 g com teor de umidade de 82,8 a 83,1%.

Estresse oxidativo proveniente de Radicais Livres

O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), presente nas células e a capacidade biológica para desintoxicar os intermediários reativos ou reparar os danos é denominado “estresse oxidativo”. Ele é um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O que geralmente é causado pela autoprodução de EROs, o que excede a capacidade de remoção dos radicais livres causando assim danos ao DNA. Alguns achados na literatura relatam que os radicais livres estão associados ao envelhecimento humano (PORSCH, 2019).

O estresse oxidativo é gerado constantemente no organismo humano resultado de uma variedade de eventos fisiológicos que acontecem, podendo ser atenuado ou agravado

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA provenientes dos comportamentos cotidianos como alimentação e estilo vida (PORSCH, 2019).

Esse processo de oxidação decorre da produção excessiva de radicais livres ou da insuficiente capacidade de remoção dos mesmos. Tal processo propicia a oxidação de biomoléculas com conseqüente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo de estruturas celulares em vários tecidos e órgãos, com alteração de suas funções vitais (JASPER, 2016).

Quando um radical livre não encontra nenhum outro radical para se ligar na tentativa de obter estabilidade, eles captam elétrons de outras moléculas saudáveis. A molécula que perdeu o elétron se transforma então em outro radical livre, iniciando-se uma reação em cadeia, que danificará muitas células, podendo ter caráter ilimitado, se não houver a intervenção dos antioxidantes. Este processo é chamado de oxidação, e provoca morte celular. Diante do exposto a alimentação atua de maneira favorável na prevenção do estresse oxidativo. Os antioxidantes podem ser produzidos pelo corpo ou absorvidos pela dieta, porque eles atuam neutralizando os radicais livres, nutrindo as células, gerando proteção de danos oxidativos e podendo prevenir doenças degenerativas (PORSCH, 2019; SILVINO *et al.*, 2017).

Atividade antioxidante

Existem na literatura diversos métodos para se determinar a atividade antioxidante nos alimentos, a respeito da relação entre as estruturas químicas dos compostos fenólicos e a

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

atividade antioxidante. Sabe-se que estes compostos existem na maioria em matrizes provenientes dos vegetais.

Assim, nesta revisão será investigado a atividade antioxidante da *Spondias lutea* L. através de achados na literatura referente aos métodos: captura do radical livre (DPPH), Determinação da Atividade Antioxidante Total pelo Método de Redução do Ferro (FRAP) a caracterização físico- química e fenólicos totais.

No estudo de Silvino *et al.*, (2017), foi avaliado a caracterização nutricional e funcional do fruto cajá, onde de acordo com suas metodologias foram encontrados: lipídios totais, proteínas, carboidratos totais, açúcares, açúcares redutores, fibras insolúveis, vitamina C (Ácido Ascórbico) e carotenoides.

Logo, esses achados em seu estudo corroboram com trabalhos descritos por diversos autores, onde os carotenoides e a vitamina C, fazem parte do grupo de flavonóides que possuem atividade antioxidante, esses apresentam propriedades de inativar os radicais livres, prevenir doenças cardiovasculares e degenerativas, podendo ser um dos fatores que pode proporcionar uma melhor qualidade de vida. (SILVINO *et al.*, 2017).

Atividade Antioxidante pela Captura do Radical Livre (DPPH)

Essa metodologia é determinada pela capacidade dos antioxidantes em seqüestrar o radical cromóforo estável 2,2-difenil-b-picrilhidrazil (DPPH). É um dos métodos mais utilizados entre os compostos com potencial antioxidante. O DPPH• é um radical livre, estável que possui uma cor púrpura e uma forte absorção. Os compostos antioxidantes presentes no

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

meio convertem o radical DPPH• em um produto molecular mais estável, através da doação de um elétron ou um hidrogênio.

A mudança de cor do púrpura (radical DPPH•) para amarelo pálido (DPPH reduzido), permite a determinação espectrofotométrica da atividade antioxidante (AKARA *et al.*, 2017). O percentual total de atividade antioxidante (%AAT), ou a atividade de eliminação de radicais livres, corresponde à quantidade de DPPH consumida pelo antioxidante. Essa porcentagem de atividade antioxidante é analisado utilizando a seguinte equação:

$$\% AAT = 100 \times \left(\frac{Abscontrol - Absamostra}{Abscontrol} \right)$$

Onde, *Abscontrol* é a absorbância da solução de etanol DPPH • radical, e *Absamostra* é a absorção da amostra, na presença do radical DPPH •.

Rezende (2015) em seu ensaio utilizou o Extrato Hidroalcoólico Liofilizado da *Spondia Lutea* L. (EHLSL) o qual apresentou um valor de 10,520 µg/mL (Tabela 1). Esse resultado foi expresso em EC50 (concentração de extrato em µg/mL capaz de reagir com 50% do radical presente na solução de DPPH), no qual quanto menor o valor do EC50, maior será a atividade antioxidante do extrato analisado.

Pereira (2017) em seus estudos verificou que o cajá, polpa e casca, apresentaram valores significativos de capacidade de captura do radical DPPH, com os valores da atividade antioxidante de ~ 65,0 µMTEAC/g para o extrato polpa de cajá e de ~60,0 µMTEAC/g para a casca do cajá (Tabela 1).

Além disso, em seu estudo o extrato da casca do cajá apresentou menor captura de radicais livres em relação ao

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

extrato da polpa ($p \leq 0,05$). O extrato apresentou atividade antioxidante, estimada por meio da análise da inibição dos radicais DPPH, mostrando que os frutos do cajá possuem potencial de combate a espécies reativas de oxigênio, com resultados comparáveis aos encontrados por outros autores. Assim, para análise de atividade antioxidante, o extrato da casca de Cajá demonstrou maior capacidade de inibição do radical DPPH, ou seja, melhor atividade antioxidante em relação à polpa fresca (PEREIRA, 2017).

Tabela 1. Resultados da atividade antioxidante da *Spondia lutea* L. obtidos pelos autores utilizando o método DPPH.

Amostra	Resultado	Autores
EHLISL	10,520 $\mu\text{g/mL}$ em EC50	REZENDE, 2015
Polpa	$\sim 65,0 \mu\text{MTEAC/g}$	PEREIRA, 2017
Casca	$\sim 60,0 \mu\text{MTEAC/g}$	PEREIRA, 2017

Fonte: Adaptado de REZENDE. 2015; PEREIRA. 2017

Determinação da Atividade Antioxidante Total pelo Método de Redução do Ferro (FRAP)

A determinação da atividade antioxidante total pelo Método de Redução do Ferro (FRAP) é descrito na literatura como o poder Antioxidante de Redução do Ferro, o ensaio do FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant*), é uma metodologia desenvolvida para determinar a redução do ferro em fluidos biológicos e soluções

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

aquosas de compostos puros. O método é baseado na capacidade de um antioxidante em reduzir o Fe^{3+} para Fe^{2+} , devido existir diferentes concentrações de compostos antioxidantes entre as frutas (BERTOTTI, 2019).

Brito (2018) por meio do método de FRAP, obteve em seu estudo a atividade antioxidante calculada em 2492,67 μM de trolox/g do sumo dos frutos de *Spondias mombin* L. (SFSm) (Tabela 2) o seu estudo fitoquímico antioxidante *in vitro* mostrou que o extrato etanólico de *Spondias mombin* L. contém classes de compostos bioativos de interesse nos processos de gastroproteção.

Almeida (2018) utilizando extrato das folhas secas da *Spondias purpúrea* obteve os seguintes resultados expressos em mmol de Trolox/g de 278,3 no extrato hexânico da *Spondias purpúrea* (EHSp), 982,5 no extrato de acetado de etila da *Spondias purpúrea* (EASp) e 702,8 para o extrato etanólico da *Spondias purpúrea* (EESp) (Tabela 2). O que demonstra em seu estudo um relevante potencial antioxidante para esse fruto. A diferença entre esses resultados pode estar associada ao método de obtenção das amostras.

Tabela 2. Resultados da atividade antioxidante da *Spondia lutea* L. e da *Spondia pupúrea* obtidos pelos autores utilizando o método FRAP.

Amostra	Resultado	Autores
SFSm	2492,67 μM de trolox/g	BRITO, 2018
EHSp	278,3 mmol de Trolox/g	ALMEIDA, 2018
EASp	982,5 mmol de Trolox/g	ALMEIDA, 2018

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

EESp	702,8 mmol de Trolox/g	ALMEIDA, 2018
------	------------------------	---------------

Fonte: Adaptado de BRITO. 2018; ALMEIDA. 2018

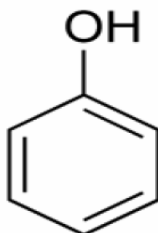
O processo de estresse oxidativo decorre da produção excessiva de radicais livres ou da insuficiente capacidade de remoção dos mesmos. Tal processo propicia a oxidação de biomoléculas com conseqüente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo de estruturas celulares em vários tecidos e órgãos, com alteração de suas funções vitais, diante do exposto as substâncias antioxidantes atuam combatendo o processo de estresse oxidativo (JASPER, 2016).

Fenólicos totais

Os fenólicos totais pertencem a uma classe de compostos que inclui uma diversidade de estruturas, a qual possuem no mínimo um anel aromático, com pelo menos um hidrogênio que é substituído por um grupo hidroxila (Figura 1) (CHEYNIER; HALBWIRTH, 2017). Estes são amplamente estudados porque conferem propriedades antioxidantes, e apresentam ação terapêutica e quando estudados podem ter utilidade para o desenvolvimento de fármacos. Um exemplo, é o ácido elágico que é um dos compostos presentes no cajá, e apresenta ação anti-inflamatória em doenças crônicas, tais como: diabetes, colite ulcerativa, Alzheimer e doença de Cronh's (DEROSA; MAFFIOLI; SAHEBKAR, 2016).

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS
LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Estrutura geral do composto fenólico.



Fonte: BROGNOLI. 2017

Estudos mostram que frutas tropicais possuem alto teor de polifenóis totais, dentre estas pode-se destacar o cajá, devido ao mesmo demonstrar uma proporção desses bioativos tanto na casca, bem como na polpa, como demonstrado em vários trabalhos (BATAGLION *et al.*, 2015). Como o cajá é um fruto com propriedades biológicas importantes, estudos que fazem análises das cascas podem ser significativos no âmbito funcional e ambiental, porque geralmente a casca desses frutos são desprezadas.

Bataglione e colaboradores (2015) realizaram a quantificação de várias espécies de frutas tropicais no Brasil e foi observado que o cajá apresentou uma maior quantidade de compostos fenólicos ($712,72 \pm 8,71 \mu\text{g/g}$ de polpa seca) do que foi encontrado nas seguintes espécies: açaí do Amazonas (*Euterpe precatória*) com $264,53 \pm 10,56 \mu\text{g/g}$ de polpa seca, no caju (*A. occidentale*) com $378,36 \pm 5,43 \mu\text{g/g}$ de polpa seca, na acerola (*Malpighia emarginata*) com $67,00 \pm 7,46 \mu\text{g/g}$ de polpa seca e no abacaxi (*Ananas comosus*) com $48,69 \pm 3,46 \mu\text{g/g}$ de polpa seca (Tabela 3).

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Rezende (2015) obteve em seu ensaio sobre o perfil fenólico do EHLIS os valores de $4909,0 \pm 0,4598$ mg Ác Gál/100g (Tabela 1). Melo e colaboradores (2016) quantificaram o teor de polifenóis totais em resíduos agroindustriais e identificaram uma concentração de $8,71 \pm 0,40$ mg EAG/g de semente liofilizada, demonstrando que esse resíduo poderia ser empregado como um subproduto da produção industrial (Tabela 1). Essa diferença pode estar associada ao método de obtenção das amostras, já que as amostra de Rezende 2015 se trata de um extrato hidroalcoólico liofilizado da casca da fruta, e os experimentos realizados por Melo e colaboradores (2016) as amostras foram obtidas através de uma extração de semente liofilizada da fruta.

Muitos estudos mostram uma correlação entre o conteúdo de ácidos fenólicos das frutas e sua ação antioxidante (CRUZ, 2017). Sendo assim, sugere-se a utilização da casca liofilizada da *Spondias lutea* L., apresenta potencial antioxidante podendo ser utilizada para consumo direto ou adicionado a formulações alimentares.

Tabela 3. Resultados da atividade antioxidante da *Spondia lutea* L. e outras espécies obtidos pelos autores utilizando o método de fenólicos totais.

Amostra	Resultado	Autores
Polpa seca do cajá	$712,72 \pm 8,71$ µg/g	BATAGLION <i>et al.</i> , 2015
Polpa seca do açai do Amazonas	$264,53 \pm 10,56$ µg/g	BATAGLION <i>et al.</i> , 2015
Polpa seca do caju	$378,36 \pm 5,43$ µg/g	BATAGLION <i>et al.</i> , 2015

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Polpa seca da acerola	67,00 ± 7,46 µg/g	BATAGLION <i>et al.</i> , 2015
Polpa seca do abacaxi	48,69 ± 3,46 µg/g	BATAGLION <i>et al.</i> , 2015
EHLSL	4909,0 ± 0,4598 mg Ác Gál/100g	REZENDE, 2015
Semente liofilizada do cajá	8,71 ± 0,40 mg EAG/g	MELO <i>et al.</i> , 2016

Fonte: Adaptado de BATAGLION *et al.* 2015; REZENDE. 2015; MELO *et al.* 2016

CONCLUSÕES

O consumo de alimentos de origem natural apresenta inúmeros benefícios para a saúde humana e vem sendo amplamente recomendado por especialistas, porque esses contêm uma variedade de nutrientes, apresentando compostos bioativos, como fenólicos com potencial antioxidante.

Uma dieta rica em antioxidantes auxilia no tratamento de doenças crônicas e degenerativas, além disso controlam EROs e outros oxidantes que são deletérios para o organismo. Desta forma, destaca-se o cajá o qual apresenta substâncias bioativas que foi objeto de estudo dessa revisão bibliográfica da literatura. Com os resultados obtidos pelos autores foi possível observar a importância das espécies *Spondias lutea* L. ou *Spondias mombim* L. devido suas atividades biológicas já comprovadas, principalmente porque a casca do fruto, que geralmente é um material descartado pela população, demonstrou valores consideráveis do teor de fenólicos totais e atividade antioxidante quando comparado a semente e polpa da *Spondias lutea* L. a outras espécies de vegetais.

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

De acordo, com os achados literários é possível propor o consumo da *Spondias lutea* L. (cajá) na dieta, porque ela pode ser utilizada como fonte de nutrientes e metabólitos secundários com potencial antioxidante e associado a hábitos de vida saudáveis trazem benefícios a saúde humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKARA, M. E. M. **Using Seismic Refraction to Map the Water Table Within A Glacial Setting In Central Illinois**. Master of Science. Department of Geography-Geology. Illinois State University, 2017.
- An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnean Society** 181: 1–20. 2016.
- BATAGLION, G. A. *et al.* Determination of the phenolic composition from Brazilian tropical fruits by UHPLC–MS/MS. *Food Chemistry*, [s.l.], v. 180, 46 p.280-287, ago. 2015. Elsevier BV.
- BERTOTTI, T. **Corema Album (L.) D. Don: Caracterização Físico-química, Capacidade Antioxidante In Vitro Em Ensaio De Dpph, Abts e Frap e Perfil De Ácidos Gordos Por Cromatografia Gasosa**. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Gestão da Qualidade e Segurança Alimentar. Escola Superior de Turismo e Tecnologia do Mar – Peniche Instituto Politécnico de Leiria. 2019.
- BRITO, S. A. **Avaliação da atividade antiulcerogênica das folhas e frutos de *Spondias mombin* L. (Anacardiaceae)**. 2018. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.
- BROGNOLI, Rafael. **Estudo da oxidação do fenol por plasma frio sob atmosfera de argônio**. 2017. 70 f. Dissertação (Mestrado em Química), Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.
- CHEYNIER, V.; HALBWIRTH, H. Polyphenols: Physicochemical and Biological Properties and Perspectives of Their Use in a Zero-Waste Society. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [s.l.], v. 65, n. 31, p.6343-6345, 3 jul. 2017. American Chemical Society (ACS).
- CRUZ, R. G. **Potencial de metabólitos da acerola (*Malpighia emarginata*) como antioxidantes em diferentes sistemas oxidativos mediados por radicais livres**. Tese apresentada para obter o título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Ciência e Tecnologia de Alimentos. Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz. Piracicaba, 2017.
- CUTRIM, E. S. M. **Avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante dos óleos essenciais de *Zingiber officinale* Roscoe (gingibre) e**

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Rosmarinus officinalis L. (alecrim) frente às bactérias patogênicas. Universidade Federal do Maranhão. Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química Industrial. Publicado em: 30 Janeiro de 2017.

DEROSA, G.; MAFFIOLI, P.; SAHEBKAR, A. Ellagic Acid and Its Role in Chronic Diseases. Advances **In Experimental Medicine And Biology**, [s.l.], p.473-479, 2016. Springer International Publishing.

FARIA, G. S. et al. Caracterização química da casca de jabuticaba (*Myrciaria jabuticaba*) liofilizada e sua aplicação em leite fermentado potencialmente simbiótico. **Jornal de Ciências Biomédicas e Saúde (JCBS)**, v. 2, n.1, p. 02-09, 2016.

FERNANDES, L. **Antioxidantes naturais para aplicação em alimentos.** 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Alimentos) – Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas, 2020.

FREITAS, R. F. D. et al. Avaliação “*in vitro*” da eficácia do extrato hidroalcoólico do cajá (*Spondias mombin* L.) e da graviola (*Annona muricata*L.) sobre microorganismos orais. **Brazilian Journal of Development**. Publicação: 10/09/2020.

HITZ, D. et al. AÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS NA ATEROSCLEROSE: UMA REVISÃO. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.19 n1, Jan. -Mar./2018-ISSN 1518-8361.

JASPER, A. S. **Marcadores de estresse oxidativo e anti-oxidantes em prematuros de mães com pré-eclampsia: relação com prognóstico neonatal no curto prazo.** Botucatu 2016. Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Página 13.

NETO, J. R. C. Aspectos de Qualidade de Frutos de Cajá-Mangueira: Uma Revisão. **Revista Científica Rural**, Bagé-RS, Volume 21, nº1, ano 2019 Submetido 13/05//2018. Aceito 24/09/2018.

PEREIRA, D. V. C.. **Composição fenólica e atividade antioxidante de cajá (*Spondias mombin*) nativo no Distrito Federal.** 2017. 35 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia)— Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

PORSCH, L., SIMAS, L. A. W., GRANZOTI, R. O. C. Estresse Oxidativo e o Seu Impacto No Envelhecimento: Uma Revisão Bibliografica. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, Vol. 2, N.2, maio 2019.

REZENDE, M. S. A. Análise Do Potencial Terapêutico De Produtos Naturais E/Ou Sintéticos Bioativos Sobre Doenças Cardiovasculares.

RELATÓRIO FINAL – PIBIC/CNPq/UFPB 2015.

REZENDE, M. S. A. **Atividades Hipotensora, Vasorrelaxante e Antioxidante do Extrato Hidroalcoólico Liofilizado da Casca da**

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSTOS FENÓLICOS DA SPONDIAS LUTEA L. (CAJÁ): UMA REVISÃO DE LITERATURA

Spondias Lutea L. (Cajá) em Ratos. Trabalho de conclusão de curso da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2017.

SANTOS, Everton Ferreira dos; ARAUJO, Rychardson Rocha de; LEMOS, Eurico Eduardo Pinto de; ENDRES, Laurício. QUANTIFICAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS EM FRUTOS DE UMBU (*Spondias tuberosa* Arr. Câm.) e CAJÁ (*Spondias mombin* L.) NATIVOS DE ALAGOAS. *Ciência Agrícola*, Rio Largo, v. 16, n. 1, p. 21-29, 2018.

SCHAFRANSKI, K. *et al.* Avaliação de compostos bioativos e atividade antioxidante de extratos de folhas de amoreira preta (*Morus nigra* L.) utilizando planejamento experimental. *Química Nova*, v. 42, n. 7, 2019.

SILVA, L. D. **Avaliação de compostos com atividade antioxidante de extratos de Açaí de Juçara (*Euterpe edulis* Mart.) e aplicação em sorvete diet.** Dissertação (Programa de pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos). Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2018.

SILVINO, R. C. de A. S. SILVA, G. C. T. da. SANTOS, O. V. dos. Qualidade Nutricional e Parâmetros Morfológicos do Fruto Cajá (*Spondias Mombin* L.). **Revista Desafios** – v. 04, n. 02, 2017.

SOARES, R. M. C. **Efeito da goma arábica como revestimento para prolongamento da vida pós-colheita do cajá (*Spondias mombin* L.).** 2016. Trabalho de conclusão de curso (Tecnólogo em Alimentos) - Universidade Federal de Paraíba, João Pessoa-PB, 2016.

SOUZA, T. M., Sá, C. C., FAVARO, E. T., CÓRDOBA, G. M. C., RAMOS, A. C. S., & Nobre, J. A. S. (2019). Análise comparativa entre o teor de cafeína informado no rótulo de suplementos para atletas em relação ao quantificado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). **RBNE - Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, São Paulo. v.13. n. 78 p.265-271. Mar./Abril.2019. ISSN 1981-9927.

Spondias in Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB4404>. Acesso em: 10 nov. 2020.

URQUIAGA, I. *et al.* Origen, componentes y posibles mecanismos de acción de la dieta mediterránea. **Revista de Medicina Chile**, [s.l.], v. 1, n. 145, p.85-95, fev. 2017.

VIDAL, M. F.; XIMENES, L. J. F. Comportamento recente da fruticultura nordestina: área, valor da produção e comercialização. **Caderno Setorial Etene**. ano 1, n. 2, outubro, 2016.

CAPÍTULO 7

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Igor Gabriel da Silva RAMALHO ¹

Vinícius da Silva MARREIRO ¹

Cinthia Rodrigues MELO ²

Micheline Freire DONATO ³

Margareth de Fátima Formiga Melo DINIZ ⁴

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ² Doutoranda do *PPGDITM/UFPB*; ³ Professora Visitante da PGPNSB/ DCF/ UFPB e Orientadora/Professora Visitante da PGPNSB/ DCF/UFPB; ⁴ Professora Titular do Departamento de Ciências Farmacêuticas e Orientadora vinculada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos DCF/CCS/UFPB

Igorgabriel0809@gmail.com.

RESUMO: nos dias de hoje, um agravante da saúde pública é o aumento nos casos de distúrbios neurológicos, com altas taxas de mortalidade e incapacitação de pessoas no mundo inteiro. Esses problemas vêm se tornando mais comuns devido a longevidade da população associada à senescência, o que resulta num aumento da prevalência de algumas doenças crônicas e progressivas, como as Doenças de Parkinson e Alzheimer. Outra condição com alta prevalência global é o câncer de cabeça e pescoço, que está entre os tipos de câncer mais comuns, com mau prognóstico e alta letalidade. Assim, a ciência busca a cada dia o aperfeiçoamento nas técnicas de tratamentos para esses problemas, levando em consideração que os métodos atuais nem sempre são efetivos e estão associados a vários efeitos colaterais. Logo, a isatina é introduzida como um protótipo de fármaco para o tratamento

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

desses distúrbios. Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi analisar as atividades da isatina e sua efetividade frente aos distúrbios neurológicos. Para isso, foram coletados artigos e dados de patentes em bases de dados nacionais e internacionais. Por fim, os resultados demonstram diversos efeitos benéficos, associados à baixa toxicidade, boa biodisponibilidade oral e permeabilidade à barreira hematoencefálica, indicando assim que a molécula e seus derivados são candidatos promissores no tratamento dos distúrbios neurológicos e tumores de cabeça e pescoço.

Palavras-chave: Isatina. Derivados sintéticos. Neuroproteção. Antioxidante. Antitumoral.

INTRODUÇÃO

Na atualidade, os distúrbios neurológicos vêm sendo uma das maiores causas de mortes e incapacidades de pessoas no mundo inteiro (FEIGIN et. al., 2019). A epilepsia, doença de Alzheimer, esclerose múltipla estão entre os distúrbios mais comuns presentes na população (WHO, 2016).

Esses problemas estão sendo mais evidenciados devido ao aumento na expectativa de vida da população mundial, fazendo com que aumente a prevalência de algumas doenças crônicas e progressivas, como os distúrbios neurológicos (WHO, 2020b).

Entre os mais comuns, destaca-se a epilepsia, uma doença que caracteriza-se por um comportamento elétrico anormal do cérebro, levando às convulsões, perda de consciência e comportamento incomum, que pode ser causada por diversos fatores, como a presença de tumores, manifestações genéticas, traumatismos cranianos, entre outros (OPAS, 2019).

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

A epilepsia afeta cerca de 50 milhões de pessoas no mundo todo, tendo um total de 5 milhões de novos casos anualmente e com a maior prevalência em países de baixa e média renda, sendo portanto um grave problema de saúde pública mundial (WHO, 2020).

Outra condição com uma alta prevalência global, incluindo o Brasil é o câncer de cabeça e pescoço, que está entre os tipos de câncer mais comuns, sendo os tratamentos de primeira escolha a realização de imunoterapia, radioterapia, quimioterapia, e em algumas situações o tratamento cirúrgico (KAIDAR-PERSON et. al., 2018).

Entre os tipos de câncer de cabeça, os tumores primários no Sistema Nervoso Central (SNC) compreendem cerca de 2% dos tumores primários e levam a óbito cerca de 7% das pessoas com câncer antes dos 70 anos de vida. A incidência total de tumores primários do SNC é aproximadamente 18,7 para 100.000 pessoas nos Estados Unidos, e 7 para 100.000 pessoas nos demais países do mundo (THEELER, et. al., 2012; VIGNESWARAN, et. al., 2015).

Epidemiologicamente, o tipo mais frequente de glioma em adultos é o glioblastoma, que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) corresponde ao grau IV, compreendendo 15% dos tumores primários do SNC e a 55% de todos os gliomas. A incidência de glioblastoma é de 3,19 para 100.000, com uma sobrevida máxima de 5 anos para menos que 5% dos casos (VIGNESWARAN, et. al., 2015).

O neuroblastoma é o tipo de tumor sólido extracraniano mais comum em crianças (NAKAGAWARA, et. al., 2018). É responsável por cerca de 10% dos tumores infantis e ocupa 15% das mortes infantis por câncer, acometendo geralmente as

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

idades entre 0 e 4 anos. São tumores que derivam de células progenitoras do sistema nervoso simpático, da linhagem simpato-adrenal (PARK, et. al., 2008). Os pacientes com esse tipo de tumor de alto risco, possuem um prognóstico ruim e os sobreviventes geralmente ficam com sequelas que os debilitam a longo prazo, durante o tratamento (RICHARDS, et. al., 2018).

Em complemento, há uma grande dificuldade na administração eficiente de agentes terapêuticos através da barreira hematoencefálica (BHE) e isso dificulta o tratamento de distúrbios do SNC (WANG, et. al., 2018). A ausência da permeabilidade na BHE continua a ser uma das principais causas de falhas no desenvolvimento de novas drogas para a maioria dos distúrbios do SNC, incluindo câncer, acidente vascular cerebral, autismo e doença de Alzheimer (WANG, et. al., 2017) Com isso, a busca por novos medicamentos contra neoplasias se tornou constante, devido ao aumento significativo no número de novos casos nos últimos anos (DA ROCHA, 2018). Nesse contexto, foi evidenciado um crescimento na produção de novas substâncias sintéticas com o intuito de promover um melhor tratamento para diversas doenças.

Outro impasse que dificulta o tratamento dos distúrbios neurológicos são os inúmeros efeitos colaterais ocasionados pelos medicamentos utilizados, como: ataxia, sonolência, distúrbios gastrintestinais e quedas de cabelo ou pelos. (CHEKE, et. al., 2018; INCA,2018) Além disso, uma preocupação para o tratamento desses distúrbios são suas altas taxas de mortalidade, principalmente quando se tratando dos tumores, como exemplo os gliomas, com taxa de mortalidade superior a 80% (INCA, 2020).

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Portanto, há um interesse contínuo na busca de novos agentes terapêuticos que possuam permeabilidade à BHE e causem menos efeitos tóxicos associados ao seu uso. Dessa forma, a isatina é inserida como um forte aliado no tratamento dos distúrbios neurológicos, tendo em vista que esse composto apresenta uma baixa toxicidade, boa biodisponibilidade oral, atravessa a BHE e oferta uma série de atividades promissoras, tanto para o SNC, quanto para o organismo como um todo, sendo alguns dos efeitos antioxidante (YASUDA et al., 2016), antitumoral, antiproliferativo (XU; HOU et al., 2016) e anticonvulsivante (CHEKE, 2018). Além do que, alguns derivados de isatina que apresentam efeitos farmacológicos significativos, podem ser obtidos através de reações simples, como a reação de Morita- Baylis- Hilman (MBH), o que é interessante para um candidato à fármaco (LIMA-JUNIOR et al., 2018).

Com base no grave problema de saúde pública acerca dos distúrbios neurológicos, além da alta letalidade dos cânceres de cabeça e pescoço, o presente estudo traz como problemática o levantamento na literatura científica e bancos de patentes nacional e internacional, do uso da isatina e seus derivados como alvo promissor no tratamento desses distúrbios relacionados ao SNC e ao câncer a partir de uma breve revisão sobre o tema.

MATERIAIS E MÉTODO

Na presente revisão foram utilizados artigos publicados nos últimos 5 anos (2016 a 2020). Foram realizadas consultas nas bases de dados dos portais acadêmico-científicos Scielo, Science Direct, Pubmed e Google Acadêmico, utilizando os descritores em inglês: isatin AND epilepsy; isatin AND central nervous system; isatin AND neuroprotection; isatin AND biological effects; synthetic isatin derivatives; isatin AND antitumor effect. A partir destes, os critérios de inclusão foram artigos originais e de revisão, com ênfase em sua relevância sobre o tema e os resultados apresentados; artigos completos e disponíveis online; artigos com palavras-chave no título e escritos em língua inglesa ou portuguesa.

A busca por registros e depósitos de patentes foi realizada nos bancos de patentes de domínio público nacional, o INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial); europeu, o Espacenet (European Patent Office); e americana, o Google Patents também considerando os últimos cinco anos. No INPI foram utilizados os descritores em português “isatina”; câncer; distúrbios neurológicos, neuroproteção. Nos bancos de patentes internacionais os descritores utilizados foram os mesmos citados para os artigos. Todos os resultados da busca de patentes foram incluídos para a análise, todavia apenas os registros de prospecção como produto e uso, excluindo os registros de processos, foram usados na descrição detalhada da invenção. Todas as buscas foram realizadas entre os meses de julho a outubro de 2020.

Para os gráficos foi utilizado o programa Microsoft Excel.

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados com base nas buscas realizadas nos bancos de dados acadêmicos (figura 1A) demonstraram 15 achados no Scielo; Pubmed, 551 ; Science Direct, 7851 ; Google acadêmico, 27535. Nos bancos de patentes (figura 1B) Google Patents, 9152; INPI, 06 e Espacenet, 2558 achados.

Tabela 1. Resultados das buscas relacionando descritores e palavras-chave utilizados com as respectivas bases de dados. (A) Bancos acadêmico-científicos; (B) Bancos de patentes.

A. Bancos acadêmico-científicos

	Scielo	Pubmed	Science Direct	Google Acadêmico
Isatin	30	653	1559	11400
Isatin AND Derivatives	12	368	4040	11100
Isatin AND Biological effects	3	100	2007	8670
Isatin AND Central nervous system	0	9	417	1060
Isatin AND Neuroprotection	0	12	67	596
Isatin AND Neurodegenerative diseases	0	4	263	1760
Isatin AND Anticholinesterase effect	0	4	33	238
Isatin AND Antitumor effect	0	47	684	3030
Isatin AND Glioma	0	0	42	336
Isatin AND Neuroblastoma	0	5	158	374
Isatin AND Epilepsy	0	2	140	371

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

B. Bancos de patentes

	Espacenet	Google Patents	INPI
Isatin	1570	4736	6
Isatin AND Biological effects	416	1375	0
Isatin AND Central nervous system	128	399	0
Isatin AND Neuroprotection	16	89	0
Isatin AND Neurodegenerative diseases	72	181	0
Isatin AND Anticholinesterase effect	0	65	0
Isatin AND Antitumor effect	154	1195	0
Isatin AND Glioma	86	573	0
Isatin AND Neuroblastoma	74	340	0
Isatin AND Epilepsy	42	199	0

Fonte: Pesquisa direta. 2020

Isatina e Derivados

A isatina (figura 1) é um composto endógeno que apresenta um núcleo estável, o núcleo indol. É um composto heterocíclico bastante utilizado por químicos para introdução de grupos farmacofóricos para desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico (MELIS *et al.*, 2017; XU *et al.*, 2017).

O núcleo indol é uma molécula heterocíclica, bicíclica plana, aromática, encontrada em diferentes compostos biologicamente ativos. O anel benzeno liga-se por meio de 2 e 3 posições ao anel pirrol contendo nitrogênio. É um composto passível às reações de substituição eletrofílica, sendo o seu núcleo uma peça-chave no desenvolvimento de novas drogas (SRAVANTHI; MANJU, 2016).

Diversas moléculas têm sido sintetizadas a partir da isatina. Estudos mostram que os seus derivados têm apresentado atividades importantes, como antioxidante, anticonvulsivante, analgésica, antipsicótica, sedativa, antiviral,

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

antiinflamatória (OZGUN *et al.*, 2016), antimalárica (THAKUR *et al.*, 2018), antibacteriana (GUO *et al.*, 2019), anti-HIV (LI *et al.*, 2018). Como também têm sido promissores no tratamento de doenças neurodegenerativas (OZGUN *et al.*, 2016), contra o câncer (DESAI *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018) e tuberculose (JIANG, *et al.*, 2018).

Moléculas derivadas da isatina com o grupo 3-hidroxi-oxindole-2-onas 3-substituídos têm apresentado diferentes atividades promissoras, e por isso tem sido explorada por pesquisadores (BRITO *et al.*, 2019; TIWARI *et al.*, 2018). Sendo usadas como antioxidante (YASUDA *et al.*, 2016), antivirais, antibacteriana, anticâncer, anti-HIV (KUMAR *et al.*, 2016), antidiabetes, anti-reumatismo (MOGHADDAM; JALAL; ZERAATKAR, 2017).

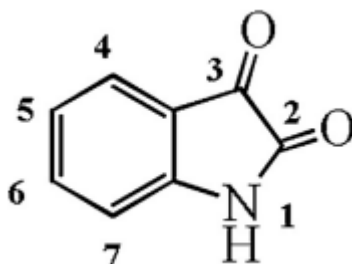
Dentre as diferentes formas de reação para obtenção de derivados de isatina, tem-se a reação de Morita- Baylis- Hilman (MBH). Que durante muitos anos foi ignorada pelos químicos, mas atualmente, constitui uma das mais úteis e populares reações de ligação carbono-carbono. Por meio desta, cria-se um centro quiral, no qual permite as sínteses de moléculas multifuncionais, e estas podem ser chamadas de Adutos de Morita-Baylis-Hilman (AMBH) (PELLISSIER, 2017).

LIMA-JUNIOR (2016) descreve a atividade citotóxica de trinta e quatro adutos de MBH. Dentre estas, destaca o composto 2- (3-hidroxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il) acrilonitrila também chamada por CH₃ISACN. Este aduto possui um rendimento de 99% e é obtido em um curto tempo de reação (20-45 minutos) e se mostra como sólido marrom. LIMA-JUNIOR (2016) ainda destaca em seu trabalho que o derivado de isatina CH₃ISACN apresentou resultados significativos

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS quando exposto à linhagem de células humanas leucêmicas (HL-60), como indutor de apoptose.

Desta forma, os derivados de isatina como CH₃ISACN, apresentam atividades farmacológicas promissoras, sendo de suma importância que sejam realizados mais estudos farmacológicos e toxicológicos.

Figura 1. Estrutura química da isatina com seu núcleo indol heterocíclico.



Fonte: XU *et al.*, 2017

Isatina e derivados no tratamento da epilepsia

Em um estudo realizado por KHAJOUEI e col. (2018) foram desenhados e sintetizados 12 derivados à base da isatina e suas atividades foram investigadas por indução de crises convulsivas por eletrochoque máximo e pentilenotetrazol (PTZ) em camundongos. Esses compostos exibiram uma notável atividade protetora em ambos os modelos de convulsão. Além disso, um baixo nível de toxicidade também foi observado para todos os derivados testados. Todos os derivados metoxilados mostraram atividade anticonvulsivante significativa no modelo

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

de ME. Alguns dos compostos também demonstraram atividade antiepiléptica potente contra a indução por PTZ, sem necessitar de altas doses de isatina e tendo efeito com doses entre 30 e 100 mg/kg.

Outro estudo utilizando semicarbazonas de isatina mostrou a atividade anticonvulsivante quando testadas no modelo de convulsão induzida pelo PTZ em ratos. Além disso, mostraram baixa toxicidade em animais a partir da avaliação pelo teste de atividade motora pelo *rotarod*. Isso sugere que esses derivados da isatina foram eficientes na atividade neuroprotetora nesse modelo de convulsão (DIVAR et. al., 2017).

Entre as perspectivas de derivatizar as posições N1, C2 e C3, junto com a substituição no anel aromático, as modificações sintéticas possíveis para a isatina são quase infinitas. Assim, a isatina mostra-se como uma forte candidata para novas moléculas derivadas com atividades anticonvulsivante e neuroprotetora (CHEKE et al., 2018).

Isatina e derivados no tratamento de tumores

Trabalhos demonstrando a atividade antitumoral com diferentes derivados sintéticos da isatina estão sendo desenvolvidos por alguns grupos de pesquisa. Um estudo utilizando a isatina (1 *H*-indol-2,3-diona), mostrou uma boa atividade antitumoral devido ao seu efeito evidenciado na inibição da proliferação tumoral, indução da apoptose e redução de metástase, tanto nos modelos *in vitro* quanto em modelos *in vivo*, mostrando o quão promissora é essa molécula (ZHUO et. al., 2020).

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Os resultados do uso da isatina, quando testada contra células de neuroblastoma de humanos (SH-SY5Y) revelaram que o composto aumentou consideravelmente o número de células na fase G1 do ciclo celular e reduziu proporcionalmente a quantidade de células na fase S. Esses resultados sugeriram que a isatina causou uma parada significativa da fase G1 nessas células de linhagem. Outro efeito notado foi a diminuição do potencial de migração celular dessas células (XU; HOU et al., 2016).

Medvedev (2018) em seu estudo, observou o efeito apoptótico da isatina em um estudo *in vitro* utilizando células de neuroblastoma SH - SY5Y. Foi verificado, que na dose de 50 μ M, a isatina reduziu significativamente os níveis da proteína antiapoptótica Bcl-2, além disso também diminuiu o fator de crescimento entotelial vascular (VEGF). Em seguida, esses efeitos da isatina foram reproduzidos no modelo *in vivo*, utilizando camundongos xenoenxertados, no qual foram tratados durante 21 dias e o resultado obtido foi semelhante ao estudo *in vitro*.

Alguns derivados da isatina mostraram atividade contra os tipos de câncer com resistência à apoptose. Estes que geralmente são não responsivos aos atuais agentes quimioterápicos. Os resultados indicaram que a maioria desses compostos sintetizados apresentaram eficácia contra células sensíveis e resistentes à apoptose, indicando seu potencial para superar a resistência à apoptose. (EVDOKIMOV et al., 2017).

Diversas patentes foram depositadas com foco na atividade antitumoral contra diferentes tipos de câncer e/ou linhagens tumorais. Dentre essas, pode-se citar a patente

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

intitulada “COMPLEXOS METÁLICOS COM COMPOSTOS INDÓLICOS, OXINDÓLICOS E SEUS DERIVADOS IMÍNICOS, PROCESSOS PARA SUA OBTENÇÃO, SUAS ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS COMO AGENTES ANTITUMORAIS, USO DESSES COMPLEXOS E DERIVADOS NA FORMULAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE TUMORES E MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE TUMORES” (PI 0600985-9 A, publicada em 27/11/2007), que é caracterizada por tratar-se da preparação, identificação e verificação da atividade biológica de substâncias sintetizadas, a partir de compostos indólicos, oxindólicos, como por exemplo a isatina, e diferentes aminas metaladas com cobre ou outros metais essenciais como ferro, zinco, vanádio, cobalto, níquel, magnésio ou manganês em culturas de células tumorais humanas (como exemplo, promocíticas U937 e neuroblastomas SH SY5Y). Alguns desses compostos apresentaram atividade antiproliferativa e apoptótica nas culturas de células utilizadas, atuando em diferentes fases do ciclo celular, em concentrações variáveis de 10 a 50 $\mu\text{mol/L}$, que indicaram potencial aplicação como eficientes agentes antitumorais (FERREIRA et. al., publicada em 27/11/2007).

Dos achados em bancos de patentes utilizando o descritor “Isatin AND antitumor effect”, o nacional INPI não apresentou resultado e os internacionais Espacenet com 154, e Google Patents com 1195 (tabela 1B). Assim, no futuro esses derivados podem ser usados como um ponto de partida para o desenvolvimento de agentes ativos contra diferentes tipos de câncer associados ao baixo prognóstico com os tratamentos atuais.

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Isatina e Doenças Neurodegenerativas

Alguns trabalhos vêm mostrando a prospecção de derivados da isatina no tratamento de doenças neurodegenerativas. Em um estudo que teve como objetivo sintetizar alguns derivados com potencial inibitório da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA). Foram produzidos 12 derivados (nomeados de A a L) e a avaliação *in vitro* da atividade colinesterásica foi realizada utilizando o modelo de Ellmann com modificação. Foi observado que a maioria dos derivados mostrou boa atividade anticolinesterásica, sendo o produto J com 85% e o F com 94% de atividade inibitória da BChE, revelando o potencial desses derivados contra a DA (NOSHI et. al., 2016).

Um outro trabalho utilizando outros derivados da isatina também verificou que essas substâncias testadas no modelo de Ellmann apresentaram um potente efeito inibitório da AChE e BChE, e com maior seletividade para a AChE. Logo, podem ser utilizados com boas perspectivas para a mudança do tratamento da DA (RIAZIMONTAZER et. al., 2019).

Num estudo não-clínico *in vivo*, Medvedev e colaboradores (2018), utilizaram a isatina em modelo de doença de Parkinson (DP) em ratos. O parkinsonismo experimental foi induzido com a neurotoxina 6-hidroxi-dopamina, e o uso da isatina na dose de 100 mg/kg foi capaz de inibir a enzima monoamina oxidase endógena, em especial a MAO-B, e como efeito agudo inibiu as rotações induzidas pela apomorfina, modelo clássico para avaliação de DP em animais. Além disso, a isatina diminuiu consideravelmente as deficiências

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

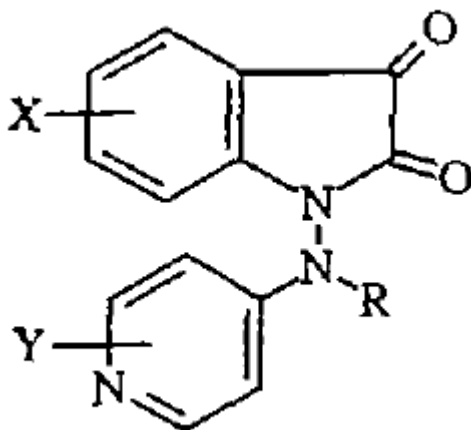
locomotoras de animais com DP induzido pelo vírus da encefalite japonesa.

As mitocôndrias são organelas celulares alvo de várias neurotoxinas causando, inclusive, os sintomas da DP. O sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), que é responsável pela degradação de várias proteínas, inclusive as mitocondriais, é alvo de alguns medicamentos para o tratamento da DP. Num estudo utilizando a isatina como substância neuroprotetora foi mostrada sua eficiência na diminuição das manifestações da DP induzida pela neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Além disso, após 2 horas da administração da isatina, foi demonstrado que a mesma influenciou no perfil das proteínas mitocondriais ubiquitinadas, sendo assim, uma substância com boa ação neuroprotetora e potencial anti-parkinsoniano (BUNEEVA et. al., 2018).

Ainda nesse contexto, foram encontradas algumas patentes de invenção depositadas ou concedidas contendo a isatina e/ou derivados com alto potencial de prospecção como agentes neuroprotetores. Uma delas intitulada “DERIVADOS DE ISATINA COMO INIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASE E ANALGÉSICOS” (PI 9708655-0 A), caracterizada por conter compostos específicos úteis (figura 2) para tratamento na disfunção da memória por comprometimento da função colinérgica e para analgesia; composições farmacêuticas compreendendo esses compostos e processos para fabricação e utilização desses (SHIMSHOCK, publicada em 03/08/1999).

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

Figura 2. Compostos derivados da isatina protegidos pela patente de invenção PI 9708655-0 A, com base na estrutura abaixo, sendo R o hidrogênio, alquila de C1-C6 ou hidróxi-alquila de C1-C6; X o hidrogênio, hidróxi, alcóxi de C1-C6 ou fenil-alcóxi de C1-C6 ou -O (C=O)NR¹R²; e Y e hidrogênio ou halogênio.



Fonte: SHIMSHOCK, publicada em 03/08/1999

Outra patente, intitulada “N-(1,2,3-TRIAZOLMETIL)-3-HIDROXI-3-ARILOXINDOLES QUIRAIS NÃO-RACÉMICOS PT109598 (A)”, foi caracterizada pela síntese catalítica assimétrica de novos n- (1,2,3-triazolmetil)- 3-hidroxi-3-ariloxindoles quirais a partir de precursores derivados da isatina, com aplicação como inibidores biológicos em especial na DA (BURKE & MARQUES, depositada em 26/02/2018).

As patentes citadas são exemplos dos achados nos bancos de patentes internacionais Espacenet (72) e Google Patents (181) com o descritor “Isatin AND neurodegenerative

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS
disease”, que apontam o quão promissor é o desenho de novas moléculas com aplicação no tratamento dessas desordens.

CONCLUSÕES

No presente estudo foi evidenciada a importância do desenvolvimento de novos tratamentos para os distúrbios neurológicos e os tumores de cabeça e pescoço, os quais apresentam uma baixa responsividade aos tratamentos padrões atuais e diversos efeitos colaterais associados. Dessa forma, neste trabalho fica evidente que a isatina e os seus derivados sintéticos mostraram-se como compostos promissores e por apresentarem atividades farmacológicas interessantes, associadas à baixa toxicidade e boa permeabilidade da BHE. Portanto, mais estudos e novos compostos derivados da isatina podem ser desenvolvidos na esperança de obter-se futuros fármacos anticonvulsivantes, neuroprotetores e antitumorais mais potentes, eficazes e seguros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRITO, Vinicius BM et al. Synthesis, anti-proliferative activity, theoretical and ¹H NMR experimental studies of Morita–Baylis–Hillman adducts from isatin derivatives. **Molecular Diversity**, v. 24, n. 1, p. 265-281, 2020.
BUNEEVA, Olga et al. The effect of neurotoxin MPTP and neuroprotector isatin on the profile of ubiquitinated brain mitochondrial proteins. **Cells**, v. 7, n. 8, p. 91, 2018.
BURKE, et al. (17 de julho de 2018). Patente N° PT109860A
CHEKE, Rameshwar S. et al. ISATIN: New Hope Against Convulsion. **Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents)**, v. 18, n. 2, p. 76-101, 2018

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

DESAI, Dhimant H. et al. Inhibition of melanoma development by Isatin analogs. 2018.

DIVAR, Masoumeh et al. Anticonvulsant activity of some semicarbazone and thiosemicarbazone derivatives of isatin on PTZ induced seizure. **Journal of Innovations in Applied Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 3, p. 4-14, 2017.

FEIGIN, Valery L. et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 5, p. 459-480, 2019.

FERREIRA, et al.(27 de novembro de 2007). Patente N° PI0600985-9A
GUO, H. Isatin derivatives and their anti-bacterial activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 164, p. 678-688, 2019.

JIANG, D.; et al. Isatin derivatives with potential antitubercular activities. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, n. 6, p. 1263-1279, 2018.

KAIDAR-PERSON, et. al. Precision medicine in head and neck cancer. **Drug Resistance Updates**, v. 40, p. 13-16, 2018.

KHAJOUEI, Marzieh Rahmani et al. Synthesis and evaluation of anticonvulsant activity of (Z)-4-(2-oxoindolin-3-ylideneamino)-N-phenylbenzamide derivatives in mice. **Research in pharmaceutical sciences**, v. 13, n. 3, p. 262, 2018.

KUMAR A.; et al. Catalyst-Free Synthesis of 3-Aryl-3-hydroxy-2-oxindole Derivatives by Using Water as the Solvent: Experimental and DFT studies. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 5, p.1334-1344, 2016.

LI, W et al. Synthesis and In Vitro Anti-Tumor, Anti-Mycobacterial and Anti-HIV Activities of Diethylene-Glycol-Tethered Bis-Isatin Derivatives. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 36, p. 10250-10254, 2018.

LIMA-JUNIOR C.G, et al. Synthesis, Cytotoxic Activity on Leukemia Cell Lines and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Studies of Morita-Baylis-Hillman Adducts. **Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 7, p.602-612, 2016.

MEDVEDEV, Alexei et al. Isatin, an endogenous nonpeptide biofactor: A review of its molecular targets, mechanisms of actions, and their biomedical implications. **BioFactors**, v. 44, n. 2, p. 95-108, 2018.

MELIS, C.; et al. Isatin: a privileged scaffold for the design of carbonic anhydrase inhibitors. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 32, n. 1, p. 68-73, 2017.

MOGHADDAM, M.N; JALAL, R; ZERAATKAR, Z. Synthesis and antiproliferative and apoptosis-inducing activity of novel 3-substituted-3-hydroxy-2-oxindole compounds. **In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal**, v. 54, n. 1, p. 61-70, 2018.

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

NAKAGAWARA, A. et al. Neuroblastoma. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 48, n. 3, p. 214-241, 2018.

NOSHI, Shahana et al. Synthesis and Estimation of Enzyme Inhibitory Activity of Isatin Derivatives. **Biomedical Letters**, v. 2, n. 1, p. 49-52, 2016.

OZGUN, D.O.; et al. Inhibitory effects of isatin Mannich bases on carbonic anhydrases, acetylcholinesterase, and butyrylcholinesterase. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 31, n. 6, p. 1498-1501, 2016.

PARK, J. R.; EGGERT, A.; CARON, H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. **Pediatric clinics of North America**, v. 55, n. 1, p. 97-120, 2008.

PELLISSIER, H. Recent developments in the asymmetric organocatalytic Morita– Baylis– Hillman reaction. **Tetrahedron**, v. 73, n. 20, p. 2831-2861, 2017.

RIAZIMONTAZER, E. et al. Design, synthesis and biological activity of novel tacrine-isatin Schiff base hybrid derivatives. **Bioorganic chemistry**, v. 89, p. 103006, 2019.

RICHARDS, R.M; SOTILLO E.; MAJZNER, R.G. CAR T Cell Therapy for Neuroblastoma. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2380, 2018.

SHIMSHOCK, et al.(03 de agosto de 1999). Patente N° PI9708655-0A SRAVANTHI, T.V.; MANJU, S. L. Indoles—a promising scaffold for drug development. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, p. 1-10, 2016.

THAKUR, R.K.; et al. Synthesis and antiplasmodial activity of glyco-conjugate hybrids of phenylhydrazono-indolinones and glycosylated 1, 2, 3-triazolyl-methyl-indoline-2, 3-diones. **European journal of medicinal chemistry**, v. 155, p. 764-771, 2018.

THEELER, Brett J. et al. Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults. **Neurology**, v. 79, n. 18, p. 1917-1926, 2012.

TIWARI, K.N.; et al. Catalyst-free synthesis of 3-substituted-3-hydroxy-2-oxindoles by reaction of isatin and cyclic enaminone in water. **Synthetic Communications**, v. 48, n. 23, p. 2965-2972, 2018.

VIGNESWARAN, Krishanthan; NEILL, Stewart; HADJIPANAYIS, Costas G. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. **Annals of translational medicine**, v. 3, n. 7, 2015.

WANG, Ying I.; ABACI, Hasan Erbil; SHULER, Michael L. Microfluidic blood–brain barrier model provides in vivo-like barrier properties for drug permeability screening. **Biotechnology and bioengineering**, v. 114, n. 1, p. 184-194, 2017.

WANG, Jiabing et al. Design, synthesis and QSAR study of novel isatin analogues inspired Michael acceptor as potential anticancer

ISATINA E DERIVADOS COMO CANDIDATOS PROMISSORES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS

compounds. **European journal of medicinal chemistry**, v. 144, p. 493-503, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OPAS/OMS). **Mais da metade das pessoas com epilepsia na América Latina e no Caribe não recebem tratamento**. 2018. Disponível em:

<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5857:mais-da-metade-das-pessoas-com-epilepsia-na-america-latina-e-no-caribe-nao-recebem-tratamento&Itemid=839>. Acesso em: 04 out 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neurologia e Saúde pública**. 2020b. Disponível em: < who.int/mental_health/neurology/en/> Acesso em: 04 out 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **What are neurological disorders?** 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/>> . Acesso em: 04 out 2020.

XU, Z.; et al. Isatin hybrids and their anti-tuberculosis activity. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 2, p. 159-167, 2017.

YASUDA, D.; et al. Preparation and antioxidant/pro-oxidant activities of 3-monosubstituted 5-hydroxyoxindole derivatives. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 59, n. 3, p. 165-173, 2016.

ZHUO, Huijun et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 1, 5-disubstituted isatin derivatives as antitumor agents. **Medicinal Chemistry Research**, p. 1-11, 2020.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal da Paraíba pelo ensino gratuito e de excelência; ao Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos e ao Laboratório de Ensaio Toxicológicos, pela estrutura e suporte à pesquisa; a CAPES e ao CNPq pelo fomento aos projetos e bolsas de estudo.

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

CAPÍTULO 8

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

João Manoel de Sousa SILVA ¹

Ana Beatriz de Oliveira REIS ¹

Emanuel Pereira SILVA ¹

Maria Nielly Santos CELESTINO ²

Flávia Negromonte Souto MAIOR ³

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFCG; ² Graduanda do curso de Enfermagem, UFCG; ³
Orientadora/Professora da Unidade Acadêmica de Saúde/CES UFCG.
jhon.manuh@hotmail.com

RESUMO: O câncer é uma patologia caracterizada pelo crescimento desordenado, expansivo e infiltrativo de células mutadas em um determinado tecido ou órgão. Esta patologia surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades. Alguns dos tipos de tratamentos atuais mais utilizados na terapia contra o câncer são o tratamento farmacológico, o tratamento radioterápico e a imunoterapia anticâncer, tendo ainda o farmacológico um grande destaque dentro deste arsenal terapêutico. Contudo, células cancerígenas possuem mecanismos próprios que as levam a desenvolver resistência à fármacos, fazendo-se assim necessário o desenvolvimento de novas drogas antineoplásicas. Para o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, as ferramentas biotecnológicas associadas aos métodos de química medicinal,

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

como por exemplo, o docking molecular, ganham papel destacado no desenvolvimento de novas moléculas. Este trabalho tem como objetivo discutir sobre o uso de ferramentas virtuais no desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos. Pôde-se encontrar várias ferramentas virtuais utilizadas para desenvolvimento de novas drogas anticâncer, tais como o banco de dados de proteínas PDB, os softwares AutoDock, Molegro Virtual Docker, AutoGrid, MGL, Virtual Drug, DNA duplex, Schrodinger, Q-site, GOLD 5.216 e Spartan'14. Ao final deste trabalho, podemos visualizar a grande importância e a aplicabilidade das ferramentas virtuais na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos anticâncer.

Palavras-chave: Docking molecular. Drogas antineoplásicas. Câncer.

INTRODUÇÃO

Como definição, o câncer compreende um grupo de mais de 100 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células que possuem a capacidade de disseminar-se entre os tecidos e órgãos adjacentes à estrutura afetada inicialmente no ser humano (BATISTA; MATTOS; SILVA, 2015).

Esta patologia é caracterizada pelo crescimento desordenado, expansivo e infiltrativo de células mutadas em um determinado tecido ou órgão. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (BRASIL, 2019).

Resultando em uma infinidade de doenças que podem afetar potencialmente qualquer parte do corpo, as células cancerosas patológica e incontrolavelmente se multiplicam e

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

metastatizam, fazendo com que indivíduos, antes sadios, passem a adoecer, podendo uns resistirem, outros não (MCMULLIN, 2016).

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, de uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que a princípio são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células normais em células cancerosas (BRASIL, 2019).

Porém, atualmente, se diagnosticado cedo, existem dispostos vários tipos e subtipos de tratamentos que permitem que o indivíduo com câncer tenha uma expectativa de vida maior em relação aos tempos mais remotos. Alguns dos tipos de tratamentos atuais mais utilizados na terapia contra o câncer são: o tratamento farmacológico, tratamento radioterápico, imunoterapia, imunoterapia e cirurgia..

Quanto ao tratamento farmacológico, existem hoje muitas classes de fármacos empregados na quimioterapia contra o câncer, alguns fase específicos onde atuam em determinada fase do ciclo celular, enquanto outros são fase não-específicos, que geralmente atuam em estruturas celulares pré-estabelecidas. Porém, como células cancerígenas possuem capacidade de desenvolver resistência à fármacos, faz-se necessário o desenvolvimento de novos medicamentos mais eficazes e específicos.

Contudo, como fala Guido et al. (2008a), o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é complexo, longo

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

e de alto custo, tendo suas raízes profundamente ligadas às inovações científicas e tecnológicas.

Deste modo, pode-se observar que é interessante que sejam otimizados os métodos de desenvolvimento de novos medicamentos no que diz respeito à redução de custos, uma vez que o decorrer do desenvolvimento destes se mostra caro.

Para o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, um fator decisivo e de grande importância em relação ao tempo e dificuldade durante essa marcha é o conhecimento prévio de estruturas de alvos biológicos, bem como rotas bioquímicas envolvidas na doença que se deseja estudar, pois assim pode-se otimizar todo o processo de P&D de medicamentos. Diante desse complexo paradigma, as ferramentas biotecnológicas associadas aos métodos de química medicinal ganham papel destacado no desenvolvimento de novas moléculas com atividade biológica (GUIDO, 2010).

As estratégias em química medicinal têm avançado de maneira significativa, contribuindo para o processo de P&D para a descoberta de candidatos a novos fármacos (SOUZA; ANDRICOPULO, 2019). Através destas estratégias, podem-se obter moléculas com atividade biológica já conhecidas e elucidadas, bem como propriedades de perfil biofarmacológico conhecido e bem definido.

O processo de descoberta de fármacos emprega diversas ferramentas e abordagens modernas com potencial de aumentar significativamente o número de inovações farmacêuticas (MALUF; GUIDO; OLIVA, 2015).

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Diante dos fatos apresentados, faz-se evidente a importância do desenvolvimento de novas drogas anticâncer, bem como uso de ferramentas virtuais no processo de pesquisa e desenvolvimento dos mesmos. Esta importância é caracterizada pela diminuição de gastos com o processo de desenvolvimento de novos medicamentos, pois, como pode-se ver, as ferramentas virtuais de P&D de fármacos permitem que os testes, antes guiados no escuro, agora possam ser realizados com substâncias estruturalmente conhecidas e com sua atividade elucidada. Além da questão de gastos, outra variável que estas ferramentas permitem otimizar é o tempo.

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão integrativa sobre o uso de ferramentas virtuais na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos anticâncer, na base de dados Scielo, no período entre 2015 e 2020.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa qualitativa da literatura científica que possibilita o contato com artigos científicos sobre o assunto, de modo a proporcionar uma discussão teórica sobre o objeto de estudo (PEREIRA et al., 2020).

Para desenvolvê-lo, realizou-se uma busca eletrônica na base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Periodicos.capes. Foi feita a leitura de 13 artigos para o desenvolvimento dos resultados e discussão, dos quais 11 foram escolhidos como relevantes para o desenvolvimento deste trabalho. No total, este trabalho conta com 24 referências.

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

O critério de inclusão foi o trabalho discutir sobre a contribuição das ferramentas virtuais no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos anticâncer, já o critério de exclusão foi o trabalho não trazer esta discussão.

Como pergunta-guia deste trabalho, foi utilizada a seguinte indagação: “Como, quais e de que maneira ferramentas virtuais podem estar contribuindo com o desenvolvimento de novas drogas anticâncer?”

A busca foi realizada durante o mês de outubro de 2020, nas línguas portuguesa e inglesa. Foram utilizados os descritores “docking molecular”, “Câncer”, bem como seus respectivos nomes em inglês “docking study”, “Cancer” com ou sem a utilização do operador booleano “AND”.

Em relação a periodicidade dos artigos, nos resultados e discussão, foram incluídos artigos da literatura dos últimos 5 anos, para que este trabalho pudesse apresentar resultados e definições atuais, e também procurando seguir as normas de desenvolvimento do mesmo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aqui serão abordados os resultados encontrados sobre a contribuição das ferramentas virtuais e seu papel como facilitador no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos anticâncer, citando os programas utilizados, bem como a finalidade destas de acordo com cada trabalho.

Quadro 1. Relação dos autores/ano e dos respectivos títulos dos artigos utilizados nos resultados e discussão.

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

AUTORES/ANO	TÍTULO DO ARTIGO
FIOROT et al. (2019)	Synthesis, Molecular Modelling and Anticancer Activities of New Molecular Hybrids Containing 1,4-Naphthoquinone, 7-Chloroquinoline, 1,3,5-Triazine and Morpholine Cores as PI3K and AMPK Inhibitors in the Metastatic Melanoma Cells
SHANKARAI AH et al. (2018)	Synthesis of New 1,2,3-Triazol-naphthalimide/phthalimide Conjugates via 'Click' Reaction: DNA Intercalation and Cytotoxic Studies
NARA; GARLAPATI (2018)	Design, Synthesis and molecular docking study of hybrids of quinazolin-4(3H)-one as anticancer agents
BHOLE. ZAMBARİ; BONDE (2018)	Effective potential studies for some new hybrid molecules for their activity against prostate cancer
CHAVES et al. (2018)	<i>In vitro</i> Analysis of the Interaction between Human Serum Albumin and Semi-Synthetic Clerodanes
MORADI- AFRAPOLI et al. (2018)	Cytotoxic activity of abietane diterpenoids from roots of <i>Salvia sahendica</i> by HPLC-based activity profiling
BAHENA et al. (2017)	<i>In silico</i> , Synthesis and Biological Investigations of Pyrrolo[3,4-C]Pyrrole Hydroxamic Acid Derivatives as Potential Anticancer Agents
MISHRA et al. (2017)	Isolation and identification of cytotoxic compounds from a

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

	fruticoselichen <i>Roccella montagnei</i> , and it's in silico docking study against CDK-10
AZEREDO; SALES; FIGUEIROA- VILLAR (2017)	Synthesis, Three-Dimensional Structure, Conformation and Correct Chemical Shift Assignment Determination of Pharmaceutical Molecules by NMR and Molecular Modeling
SILVA et al. (2016)	Interaction of β -Carbolines with DNA: Spectroscopic Studies, Correlation with Biological Activity and Molecular Docking
ISAACSON et al. (2015)	Carcinogenic nitrosamines in traditional beer as the cause of oesophageal squamous cell carcinoma in black South Africans

Fonte: Autoria própria, 2020.

Fiorot et al. (2019), em seu estudo, realizou docking molecular, utilizando as enzimas PI3Ky e AMPK para encontrar ligantes, moléculas inibidoras das enzimas PI3Ky e AMPK em células de melanomas. Retiraram as enzimas do banco PDB. Em seguida, utilizaram o software Autodock Vina para discriminar os compostos falso-positivos de positivos. Os resultados obtidos nos estudos de docking permitiu os autores avaliar a conformação farmacofórica de drogas de controle dentro do local de ligação das enzimas. Portanto, foi possível analisar quais aminoácidos resíduos são importantes para as interações de energia estabelecidas entre a enzima e os ligantes, bem como o tipo de interação (van der Waals, eletrostática, ligação de hidrogênio, entre outros). Os resultados

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

positivos preliminares de docking levaram os autores a prosseguirem com os testes biológicos, que mostraram a diminuição da viabilidade de células de melanoma devido a inibição das duas enzimas de interesse.

Neste estudo, pode-se observar a importância das ferramentas utilizadas no que diz respeito a obtenção de moléculas verdadeiramente positivas, o que contribui para a otimização do tempo que os pesquisadores gastam no escuro, como também possibilita seguir os experimentos com um maior nível de confiança, uma vez que sabe-se quais moléculas são ativas e quais não.

Shankaraiah et al. (2018) realizaram docking molecular, utilizando DNA duplex, em busca de possível ação citotóxica por interação entre o DNA e novos conjugados 1,2,3-triazolo-naftalimida/ftalimida. Procuraram elucidar se houve interação entre as drogas testadas com DNA. Como resultado, o estudo de docking permitiu aos pesquisadores confirmar que os compostos possuíam eficácia como agentes de interação com o DNA.

Como já foi citado neste estudo, o câncer é uma doença de origem substancialmente genética, ou seja, tem sua origem a partir de uma alteração no DNA. O estudo supracitado utiliza a molécula de origem do câncer (o DNA) como alvo, e com estas ferramentas, consegue elucidar que os compostos analisados possuem de fato interação com o DNA.

Nara; Garlapati (2018) utilizaram a técnica de docking molecular, tendo a estrutura da enzima PI(3)k como alvo, obtida do banco de dados PDB. Estudos de encaixe foram executados pelo software Molegro Virtual Docker (MVD) program-mer11

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

para o total entendimento do encaixe dos derivados de quinazolinona utilizados no estudo experimental. O MVD realizou acoplamento de ligante flexível, de modo que a geometria ideal do ligante será determinada durante o encaixe. Ao final, os resultados do docking indicaram que a atividade anticâncer dos compostos do título não é devido à inibição da enzima PI(3)K, eliminando assim este possível mecanismo de ação, possibilitando mais pesquisas em busca dos verdadeiros alvos dos compostos.

Este estudo nos permite ter uma visão diferente dos demais: através dos testes, os pesquisadores conseguem eliminar um mecanismo de ação pré-esperado por estes. Este resultado é importante pois através deste, os pesquisadores podem seguir com suas investigações buscando o real mecanismo de ação das substâncias analisadas, podendo após isto realizar um melhoramento da interação do ligante com o alvo biológico.

Bhole; Zambare; Bonde (2018) realizaram estudos de modelagem molecular afim de avaliar atividades de novos híbridos frente ao câncer de próstata. Para tal, utilizaram o site de modelagem Schrodinger (versão 15.3), e as Proteínas (Hsp) 70 e 90 foram obtidas de Brookhaven Banco de dados de proteínas (RCSB-PDB). Posteriormente, após retirada de interferentes das estruturas das proteínas, estas foram submetidas ao programa Q-site para determinar os locais ativos dentro da estrutura da proteína. Para o docking molecular, compostos eram encaixados na grade projetada no módulo. O encaixe foi realizado com ligantes flexíveis e a proteína. Todos os resultados foram baseados em 10 conformações para cada

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

molécula no modo de precisão padrão. Os resultados obtidos na simulação permitiram aos pesquisadores elucidar que as interações entre o ligante e os resíduos foram apresentadas na forma de ligação H, forças de van der Waals e as ligações pi, o que lhes permitiram visualizar como os compostos se ligam aos seus alvos.

O conhecimento de como as moléculas ligam-se aos seus alvos é muito importante, pois a partir disto, podem ser feitas alterações estruturais que facilitem ou inibam determinada ligação, podendo ativar ou inibir determinada enzima.

Chaves et al. (2018) efetuaram um estudo a fim de oferecer uma explicação de nível molecular sobre a capacidade de ligação a HSA aos dois agentes anticancerígenos potenciais em pesquisa (MHDCTN e PHDCTN). Para tal, foram realizados estudos de docking molecular, utilizando os programas GOLD 5.2.16 para o encaixe e o programa Spartan'14 para construir as estruturas dos ligantes. Os resultados de docking molecular sugerem ligação de hidrogênio e interações hidrofóbicas como as principais forças de ligação para a associação HSA: MHDCTN e HSA: PHDCTN, o que os permite realizar alterações na estrutura de moléculas, conservando a região de ligação molécula-alvo.

Moradi-Afrapoli et al. (2018), dentre seus objetivos, procuraram também identificar o possível mecanismo de ação citotóxico dos metabólitos da Sálvia analisados. O encaixe molecular foi feito para todos os ligantes no espaço de trabalho do software AutoDock vina. O sitio ativo da ATP quinase foi considerada usando a posição cristalográfica do ligante. O

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

mecanismo de ligação e as interações relacionadas de quatro ligantes foram investigados. Como resultado, os mecanismos possíveis de citotoxicidade de componentes de *S. sahendica* investigada *in silico* pela abordagem de docking molecular apontam para o local de ligação quinase / ATP de Src tirosina quinase.

Bahena et al. (2017) tiveram como objetivo investigar a potencial atividade anticâncer de derivados de ácido hidroxâmico pirrolo[3,4-C]pirrol. Para tal, resolveram calcular e comparar a interação de SAHA e os outros três novos derivados de ácido hidroxâmicos pirrolo[3,4-c]pirrol no local de ligação dos HDACs. A análise de docking molecular foi realizada usando o software Molegro Virtual Docker (MVD). Ao final dos experimentos, os pesquisadores relataram que os ensaios biológicos concordaram com a previsão do estudo de docking, onde o docking se mostra mais uma vez eficiente em pesquisa de novas drogas anticâncer.

Mishra et al. (2017) tiveram como um de seus objetivos realizar um estudo *in silico* de compostos de *Rocella montagnei* contra a enzima CDK-10. Para tal, utilizaram o software de encaixe autodock 4.2 para realizar simulação de docking molecular entre CDK-10 e os compostos isolados de *R. montagnei* juntamente com doxorrubicina. Sobre a ligação dos dois constituintes pesquisados (ácido evernínico e ácido roccélico) à proteína, foram elucidadas todas as interações que ocorrem entre os ligantes e o sítio ativo da enzima, possibilitando um conhecimento completo da ligação molécula-alvo, o que permite futuros desenhos moleculares partindo de farmacóforos bem elucidados.

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Azeredo; Sales; Figueiroa-Villar (2017) realizaram um estudo da capacidade potencial de alguns compostos para interagir com alvos biológicos selecionados. Para tal, foi executado acoplamento com AutoDock Vina. A interação de um dos compostos foi selecionada para DNA, e foi observado que este composto é um intercalado apropriado ao DNA, podendo vir a ter ação citotóxica. Isto mostra que o uso de docking também é muito importante para determinar a capacidade dos compostos de interagir com alvos biológicos, um processo que também confirma sua capacidade como agentes farmacológicos.

Silva et al. (2016) se propuseram a determinar a interação das β -carbolinas com o DNA. Para tal, uma de suas etapas foi o estudo computacional. As ferramentas utilizadas foram MGL 1.5.4 com AutoGrid 4 e AutoDock 427 para configurar e realizar cálculos de encaixe cego entre as moléculas e a sequência de DNA. A sequência de DNA (CGCGAATTCGCG) 2 dodecâmero (PDB ID: 1BNA) foi obtido a partir do Protein Data Bank.²⁸ DNA (como molécula rígida) e derivados β -carbolina (como ligantes flexíveis). Estudos realizados por docking molecular foram consistentes com os outros resultados e, portanto, reforçam a proposta de que a interação de alcaloides β -carbolina com o DNA será o mecanismo biológico de ação preferida desses compostos.

Esta pesquisa nos mostra mais uma atribuição das ferramentas virtuais de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos: sua possibilidade de função como um teste adicional confirmatório que, a partir dos resultados obtidos, auxilia na elucidação de mecanismos de ações, assim como de

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

melhoramento de moléculas, juntamente com outros testes, como por exemplo, os testes biológicos *in vitro* ou *in vivo*, bem como outros testes que sucedem estes.

Isaacson et al. (2015) em seu trabalho, se propuseram a avaliar a ligação de N-nitrosaminas em carcinoma humano. Todos os cálculos foram realizados online em www.dockingserver.com, hospedado pela Virtual Drug Ltd, Hungria. Estudos quantitativos de docking molecular foram realizados para determinar o grau de interação N-nitrosamina-S100A2 e a afinidade das N-nitrosaminas para a proteína S100A2. Através dos estudos computacionais, conseguiram confirmar que o complexo é estável e sua formação é favorecida. Estes complexos NPYR /S100A2 representou ser resultante das várias energias intermoleculares, que são outros parâmetros que o docking molecular permite analisar.

Quadro 2. Relação das ferramentas virtuais encontradas nos estudos e seus respectivos autores.

FERRAMENTA(S) UTILIZADA(S)	AUTORES/ANO
PDB e Autodock	Fiorot et al., 2019
DNA duplex	Shankaraiah et al., 2018
PDB e Molegro Virtual Docker	Nara; Garlapati, 2018
Schrodinger, PDB e Q-site	Bhole; Zambare; Bonde, 2018
GOLD 5.216 e Spartan'14	Chaves et al., 2018
AutoDock	Moradi-Afrapoli et al., 2018
Molegro Virtual Docker	Bahena et al., 2017
AutoDock	Mishra et al., 2017

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

AutoDock	Azeredo; Sales; Figueiroa-Villar, 2017
MGL, Autogrid, AutoDock e PDB	Silva et al., 2016
Virtual Drug	Isaacson et al., 2015

Fonte: Autoria própria, 2020.

Como vimos, são várias as possibilidades que as ferramentas virtuais nos permitem realizar: desde o planejamento de fármacos com base em sua estrutura-alvo, que elimina uma pesquisa baseada na tentativa-erro, até planejamento com base na estrutura de ligantes existentes, seja ele endógeno, natural ou sintético, podendo inclusive otimizá-los também de maneira virtual.

CONCLUSÕES

Ao final deste trabalho, podemos visualizar a grande importância da existência e aplicabilidade das ferramentas virtuais na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos anticâncer. Estes aparatos tecnológicos nos permite otimizar tempo, esforço e dinheiro, tríade esta que antigamente pairava sobre P&D de medicamentos, pois todos os testes eram realizados no método tentativa-erro, onde os experimentos eram guiados de forma “cega”.

Hoje, pode-se desenvolver novas drogas já com sua toxicidade e mecanismo de ação pré-estabelecidos, graças à estes grandes ramos que vem crescendo, que são a quimioinformática e a bioinformática, que nos permite ter um alvo de ação prévio, bem como planejar uma molécula para

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

atuação com alto grau de seletividade para determinada estrutura.

Após a pesquisa e posterior levantamento de informações, pôde-se concluir que este trabalho obteve êxito no que diz respeito ao objetivo inicial, que consistia em realizar um levantamento sobre o uso de ferramentas virtuais na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos anticâncer, na base de dados Scielo, no período entre 2015 e 2020, e ao fim, mostrar a importância do uso destas técnicas, bem como os benefícios que elas trazem junto consigo na P&D de medicamentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZEREDO, Sirlene de; SALES, Edijane; FIGUEROA-VILLAR, José. Synthesis, Three-Dimensional Structure, Conformation and Correct Chemical Shift Assignment Determination of Pharmaceutical Molecules by NMR and Molecular Modeling. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 975-984, 2016. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20160248>.
- BAHENA, Luis; CERVANTES, Carlos; SOTO-ARREDONDO, Karla J; MARTÍNEZ-ALFARO, Minerva; ZARCO, Natanael; GARCÍA-REVILLA, Marco A.; ALCARAZ-CONTRERAS, Yolanda; TIRADO, Lourdes Palma; VÁZQUEZ, Miguel A.; ROBLES, Juvencio. In silico, Synthesis and Biological Investigations of Pyrrolo[3,4-C]Pyrrole Hydroxamic Acid Derivatives as Potential Anticancer Agents. **Journal Of The Mexican Chemical Society**, México, v. 4, n. 61, p. 297-308, 13 mar. 2017.
- BATISTA, Delma Riane Rebouças; MATTOS, Magda de; SILVA, Samara Frizzeira da. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Enfermagem da UFSM**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.499-510, 1 out. 2015. Universidade Federal de Santa Maria. <http://dx.doi.org/10.5902/2179769215709>.
- BHOLE, Ritesh P; ZAMBARE, Yogesh B; BONDE, Chandrakant G. Estudios efectivos de potencial para algunas nuevas moléculas híbridas para su actividad contra el cáncer de próstata. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 133-144, 14 set. 2018. Editorial de la Universidad de Granada. <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i3.7378>.

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **Como surge o câncer?** 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20surge%20a%20partir,s%C3%A3o%20inativos%20em%20c%C3%A9lulas%20normais..> Acesso em: 04 set. 2020.

BRASIL. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **O que é câncer?** 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 03 set. 2020.

CHAVES, Otávio; ECHEVARRIA, Áurea; ESTEVES-SOUZA, Andressa; MACIEL, Maria; NETTO-FERREIRA, José. In vitro Analysis of the Interaction between Human Serum Albumin and Semi-Synthetic Clerodanes. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 1786-1795, 2018. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20180054>.

FIOROT, Rodolfo; WESTPHAL, Regina; LEMOS, Bárbara; ROMAGNA, Rodrigo; GONÇALVES, Paola; FERNANDES, Maruska; FERREIRA, Carmen; TARANTO, Alex; GRECO, Sandro. Synthesis, Molecular Modelling and Anticancer Activities of New Molecular Hybrids Containing 1,4-Naphthoquinone, 7-Chloroquinoline, 1,3,5-Triazine and Morpholine Cores as PI3K and AMPK Inhibitors in the Metastatic Melanoma Cells. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 1-14, 2019. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20190096>.

GUIDO, R. V. C. et al. Virtual screening and its integration with modern drug design technologies. *Curr. Med. Chem.*, v.15, n.1, p.37-46, 2008a.

GUIDO, Rafael V. C.. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas**. Estudos Avançados, São Paulo, v. 24, n. 70, p.81-98, 2010.

ISAACSON, Charles; MOTHOB, Pride; HALE, Martin; TOMAR, Lomas Kumar; TYAGI, Charu; KUMAR, Pradeep; CHOONARA, Yahya Essop; ALTINI, Mario; PILLAY, Viness. Carcinogenic nitrosamines in traditional beer as the cause of oesophageal squamous cell carcinoma in black South Africans. **South African Medical Journal**, [S.L.], v. 105, n. 8, p. 656-658, 21 set. 2015. South African Medical Association NPC. <http://dx.doi.org/10.7196/samjnew.7935>.

MALUF, Fernando Vasconcelos; GUIDO, Rafael Victório Carvalho; OLIVA, Glaucius. **Estudos estruturais e de química medicinal aplicados às enzimas da via glicolítica de protozoários: enolase de Plasmodium falciparum e gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase de Trypanosoma cruzi**. 2015. Universidade de São Paulo, São Carlos, 2015.

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

MCMULLIN, Juliet. Cancer. **Annual Review Of Anthropology**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 251-266, 21 out. 2016. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-anthro-102215-100217>.

MISHRA, Tripti; SHUKLA, Shipra; MEENA, Sanjeev; SINGH, Ruchi; PAL, Mahesh; UPRETI, Dalip Kumar; DATTA, Dipak. Isolation and identification of cytotoxic compounds from a fruticose lichen *Roccella montagnei*, and it's in silico docking study against CDK-10. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 724-728, nov. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2017.07.006>.

MORADI-AFRAPOLI, Fahimeh; SHOKRZADEH, Mohammad; BARZEGAR, Fatemeh; GORJI-BAHRI, Gilar; ZADALI, Reza; EBRAHIMI, Samad Nejad. Cytotoxic activity of abietane diterpenoids from roots of *Salvia sahendica* by HPLC-based activity profiling. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 27-33, jan. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2017.11.007>.

NARA, Sukanya; GARLAPATI, Achaiah. Diseño, síntesis y estudio de acoplamiento molecular de híbridos de quinazolinona-tiazolidin-4-onas como agentes anticancerígenos. **Ars Pharmaceutica (Internet)**, [S.L.], v. 59, n. 3, p. 121-131, 14 set. 2018. Editorial de la Universidad de Granada. <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i3.7360>.

PEREIRA, A.S; SHITSUKA, D. M; PARREIRA, F. J.; SHITSUKA, R. **Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFMS. Disponível em: https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1, 2018.**

SHANKARAIHAH, Nagula; KUMAR, Niggula; TOKALA, Ramya; GAYATRI, Bulusu; TALLA, Venu; SANTOS, Leonardo. Synthesis of New 1,2,3-Triazol-naphthalimide/phthalimide Conjugates via 'Click' Reaction: dna intercalation and cytotoxic studies. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 1-8, 2018. Sociedade Brasileira de Quimica (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20180111>.

SILVA, Marina M.; SAVARIZ, Franciele C.; SILVA-JÔNOR, Edeílido F.; AQUINO, Thiago M. de; SARRAGIOTTO, Maria Helena; SANTOS, Josué C. C.; FIGUEIREDO, Isis M.. Interaction of β -Carbolines with DNA: spectroscopic studies, correlation with biological activity and molecular docking. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], p. 1558-1568, 2016. Sociedade Brasileira de Quimica (SBQ). <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20160035>.

SOUZA, Anacleto Silva de; ANDRICOPULO, Adriano Defini. **Estudos em quimioinformática baseados na estrutura do ligante e do receptor de candidatos a agentes antichagásicos**. 2019.

O USO DE FERRAMENTAS VIRTUAIS NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS ANTICÂNCER: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA

AGRADECIMENTOS

Ao final deste trabalho, gostaria de agradecer, primeiramente a Deus, por ter me dado discernimento, paciência e perseverança para que eu pudesse terminar o mesmo.

Adicionalmente, gostaria de agradecer a contribuição de todos os meus co-autores na divisão de autoria, e rendimento de mais obras para nós. E por fim, agradecer especialmente à minha orientadora, Flávia Negromonte Souto Maior, pela sua paciência e por ter aceitado me orientar, sou muito feliz por ter sua orientação em mais um trabalho.

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS
PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CAPÍTULO 9

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS
MEDICINAIS PARA O MANEJO DA
DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Mariana Freire Caetano de FIGUEIREDO ¹

Rafaelly Lins de Lima SANTOS ¹

Mathania Silva de Almeida REZENDE ²

Islania Giselia Albuquerque ARAÚJO ³

¹ Graduandas do curso de Farmácia, UFPB; ² Pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, UFPB; ³ Orientadora/Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas/UFPB.
marianafreireCF@hotmail.com

RESUMO: A disfunção erétil (DE) é um distúrbio multifatorial bastante comum que tem efeitos negativos sobre a atividade sexual e reprodutiva do homem, sendo considerada um problema de saúde pública que afeta milhões de homens em todo o mundo. Estudos demonstram que algumas alterações na estrutura cavernosa, como a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), a diminuição do relaxamento do músculo liso e os baixos níveis de testosterona, estão envolvidas diretamente no desenvolvimento da DE. Atualmente, o tratamento de primeira linha para a DE são os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (IPDE-5s), no entanto muitos pacientes não respondem apropriadamente à essa farmacoterapia. Dessa forma, visando à busca por novas alternativas terapêuticas, investigou-se o potencial farmacológico de algumas plantas medicinais para o manejo e tratamento da DE. Para isto, foi realizada uma revisão bibliográfica. Os estudos foram escolhidos segundo critérios de

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

elegibilidade, os quais incluem estudos com palavras-chave no título, idioma e estudos que abordassem as atividades das plantas medicinais desse estudo na DE. A presente revisão demonstrou que as plantas *Tribulus terrestris*, *Lepidium meyenii*, *Eurycoma longifolia*, *Kaempferia parviflora*, *Panax ginseng*, *Rubus coreanus*, *Pedaliium murex*, *Chlorophytum borivillianum* e *Musa paradisiaca* possuem efeitos benéficos para parâmetros relacionados à função sexual e, portanto, podem ser consideradas como possíveis alternativas terapêuticas para o manejo e tratamento da DE.

Palavras-chave: Disfunção erétil. Produtos naturais. Plantas medicinais. Função erétil.

INTRODUÇÃO

Em vários lugares do mundo, os produtos naturais vêm ganhando destaque devido às suas potenciais aplicações para o manejo e tratamento de doenças (OBOH et al., 2018). Nesse sentido, diversas plantas medicinais têm se tornado foco de intenso estudo com a finalidade de descoberta de novos medicamentos, bem como para avaliar se seus usos tradicionais são sustentados por efeitos farmacológicos (MALVIYA et al., 2016).

Várias plantas têm sido comumente utilizadas para a melhoria do desempenho sexual masculino na medicina tradicional em diferentes países e culturas (BORRELLI et al., 2018). O interesse da população no desenvolvimento de suplementos naturais a partir de plantas ocorre, provavelmente, devido à sua potência significativa, disponibilidade imediata e baixo custo (CHEN et al., 2019).

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A disfunção sexual (DS) em homens é um problema clínico muito comum (LOTTI, 2018). No entanto, a DS não é uma única doença, mas sim todo o processo de atividade sexual para os homens, incluindo a ereção peniana. A disfunção erétil (DE) é uma das doenças mais prevalentes e mal tratadas na DS (CHEN et al., 2019).

A função sexual é um importante índice de qualidade de vida, de maneira que a presença de DE implica impacto negativo e significativo nas interações sociais, bem-estar emocional, físico, psicológico e sexual de homens em todo o mundo (SEID et al., 2017). Além disso, pode também afetar diretamente os relacionamentos, uma vez que as parceiras vivenciam menor satisfação sexual correlacionada ao grau de DE do parceiro (KESSLER et al., 2019).

A DE é definida como a incapacidade de alcançar e/ou manter ereção suficiente para permitir desempenho sexual satisfatório (NIH, 1993). Estima-se que aproximadamente 322 milhões de homens serão afetados em todo o mundo até 2025 (GONG et al., 2017). A etiologia da DE é multifatorial, e homens que apresentam fatores de risco cardiovasculares, como diabetes, hipertensão, dislipidemia, doença arterial coronariana, bem como sedentarismo, possuem maior risco para o desenvolvimento da doença (MULHALL et al., 2018).

Além disso, historicamente, a DE tem sido considerada uma doença associada ao avanço da idade, em que a maioria dos homens desenvolve sinais e sintomas depois dos 65 anos. Entretanto, estudos demonstraram uma ocorrência crescente de DE em homens com menos de 40 anos de idade (NGUYEN et al., 2017). Dessa forma, trata-se de uma enfermidade que pode estar presente desde a adolescência, principalmente

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

quando síndromes metabólicas, diabetes ou doenças cardiovasculares já acometem o indivíduo (KOUIDRAT et al., 2017).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica referente a algumas plantas medicinais que apresentam atividade na função sexual, tais como: *Tribulus terrestris*, *Lepidium meyenii*, *Eurycoma longifolia*, *Kaempferia parviflora*, *Panax ginseng*, *Rubus coreanus*, *Pedaliium murex*, *Chlorophytum borivillianum* e *Musa paradisiaca*, com a finalidade de investigar o potencial farmacológico dessas plantas para o manejo e tratamento da DE.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do estudo, foi realizado um levantamento bibliográfico, referente ao tema proposto, através da pesquisa em bases de dados do portal periódico CAPES, Science Direct, PubMed e Google Acadêmico.

Os critérios de inclusão foram: estudos com palavras-chave no título, idioma e estudos que abordassem as atividades das plantas medicinais desse estudo na DE. Foram considerados como critérios de exclusão os estudos que não estivessem relacionados ao tema e que fossem escritos em outra língua, que não a língua portuguesa e inglesa.

Os descritores utilizados, em diferentes combinações na consulta, foram os nomes científicos das plantas medicinais *Tribulus terrestris*, *Lepidium meyenii*, *Eurycoma longifolia*, *Kaempferia parviflora*, *Panax ginseng*, *Rubus coreanus*, *Pedaliium murex*, *Chlorophytum borivillianum* e *Musa*

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

paradisiaca, assim como “produtos naturais e disfunção erétil”, “disfunção sexual”, “tratamento da disfunção erétil”, “plantas medicinais e disfunção erétil”, e “corpo cavernoso”, tal como seus correspondentes em inglês.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiologia da ereção peniana

O pênis é formado por três unidades de tecidos eréteis, que são dois corpos cavernosos localizados dorsalmente, e um corpo esponjoso localizado ventralmente (YUH; SHINDEL, 2017).

O estado de flacidez do pênis é mediado pela inervação autônoma simpática, pela atuação da noradrenalina, que promove contração tônica do músculo liso das trabéculas cavernosas e vasoconstrição das artérias dos corpos cavernosos, diminuindo assim o suprimento sanguíneo para os seios cavernosos (CAMPBELL-WALSH, 2012).

No entanto, quando ocorre estimulação sexual mecânica ou psicológica, a inervação autônoma parassimpática é ativada e a resposta erétil é então iniciada através da liberação de neurotransmissores nas células musculares lisas cavernosas, incluindo a liberação de vários neurotransmissores dos terminais nervosos cavernosos e células endoteliais, como o óxido nítrico (NO) e a acetilcolina (ACh) (BEHR-ROUSSEL et al., 2005; BAUMANN et al., 2017).

A ereção peniana envolve mecanismos neurogênicos, psicogênicos e hormonais, de modo que o NO é apontado como o principal mediador no relaxamento do músculo liso dos corpos

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

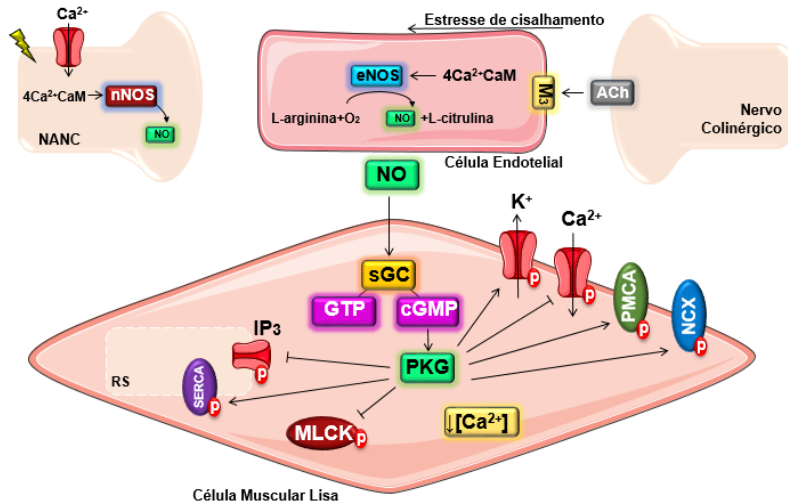
cavernosos (MUSICKI et al., 2016). Durante a estimulação sexual, o NO é formado após a ativação neural, onde é liberado a partir de fibras nervosas não-adrenérgicas não-colinérgicas (NANC), e pelo endotélio em resposta à ACh (Figura 1). Após sua síntese, o NO se difunde pela membrana das células musculares lisas cavernosas e ativa o seu receptor, a ciclase de guanilil solúvel (sGC), que catalisa a conversão de trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) (BARASSI et al., 2017; YAFI et al., 2016). O cGMP é um mensageiro secundário que ativa a proteína quinase dependente de cGMP (PKG), provocando a abertura de canais de K^+ , inibição dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, sequestro de Ca^{2+} para o retículo sarcoplasmático, aumento da atividade da Ca^{2+} -ATPase na membrana, ativação do trocador Na^+/Ca^{2+} (NCX) e inibição da quinase de cadeia leve da miosina (MLCK), diminuindo a concentração de Ca^{2+} intracelular e a formação subsequente do complexo cálcio-calmodulina, impedindo assim a fosforilação da cadeia leve da miosina (MLC), tendo como resultado o relaxamento do músculo liso, vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo e ereção peniana (YAFI et al., 2016; MOSTAFA, 2016). Todo esse processo é revertido à medida que o cGMP é hidrolisado à monofosfato de guanosina (GMP) pela fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5) (YAFI et al., 2016).

Atualmente, o tratamento oral de primeira linha para a DE são os inibidores da PDE-5 (IPDE-5s), que são a sildenafil, tadalafila e vardenafila. Devido à inibição da PDE-5, o cGMP não é degradado, ocorre um aumento de sua concentração, provocando mecanismos que vão levar à diminuição do Ca^{2+} intracelular e a desfosforilação da cadeia leve de miosina,

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

resultando no relaxamento do músculo liso, levando à ereção (SARRIS et al, 2016). Dessa forma, são eficazes no tratamento da DE (MOSCHOS; NITODA, 2016). Porém, o seu uso prolongado pode causar efeitos colaterais, como dor de cabeça, dor muscular, visão turva e comprometimento da função hepática ou renal (ZHANG et al., 2019). Além disso, a maioria dos pacientes respondem bem aos IPDE-5s, no entanto cerca de 30% a 35% dos homens com DE não respondem a essa terapia farmacológica (GAO et al., 2017).

Figura 1. Representação esquemática do relaxamento do músculo liso dos corpos cavernosos mediado pelo NO.



Fonte: REZENDE, 2020.

Estudos mostram que pacientes que apresentam DE tem mais dano endotelial que aqueles sem DE (CHEN et al., 2019). Fatores como o aumento do estresse oxidativo pode

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

levar à depleção de NO, e isso ocorre devido a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), que contribui para o comprometimento do relaxamento cavernoso nitrérgico e dependente do endotélio ao diminuir a biodisponibilidade de NO. Dessa forma, alterações na síntese ou biodisponibilidade do NO podem favorecer o estado de contração cavernosa e, em consequência, o desenvolvimento da DE (SILVA et al., 2016).

Além disso, os hormônios andrógenos são considerados os principais reguladores do desenvolvimento e da fisiologia do pênis (YAFI et al., 2016). A testosterona é um hormônio esteroidal indispensável e o andrógeno mais importante para a libido e a espermatogênese (CHEN et al., 2019). Níveis reduzidos de testosterona sérica foram implicados na etiologia da DE, no entanto o mecanismo não foi totalmente elucidado (YAFI et al., 2016).

Plantas medicinais para o manejo e tratamento da disfunção erétil masculina

Tribulus terrestris

Tribulus terrestris, também conhecida como “gokshura”, é uma planta herbácea pertencente à família Zygophyllaceae, oriunda do sul da Europa, da Ásia e da África, bem como do norte da Austrália (SANAGOO et al., 2019.). As folhas da planta são utilizadas na medicina tradicional chinesa para o tratamento de várias condições médicas, incluindo distúrbios reprodutivos masculinos (ABARIKWU et al., 2020). Além disso, na Índia, as frutas são utilizadas na prática ayurvédica para o tratamento da

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

infertilidade, impotência, DE e baixo libido. Os extratos da planta também são utilizados para controlar os sintomas de baixos níveis de testosterona (ROAIAH et al., 2016). Os resultados de um estudo indicam que a planta pode ser útil em casos leves a moderados de DE (ZHU et al., 2017).

As atividades farmacológicas da planta relacionadas à fertilidade e à função sexual se devem à presença de saponinas esteroidais, sendo a protodioscina a saponina mais predominante (ROAIAH et al., 2016). A estrutura da protodioscina é semelhante à estrutura da desidroepiandrosterona (DHEA), que está envolvida na produção de testosterona (ROAIAH et al., 2016). Ao converter testosterona em di-hidrotestosterona (DHT) através da enzima 5- α redutase, a protodioscina estimula as células de Sertoli e induz a proliferação de células germinativas e também o crescimento de túbulos seminíferos (ABARIKWU et al., 2020). Além disso, outro estudo demonstrou que as saponinas brutas extraídas têm a capacidade de reduzir o conteúdo de EROs nos corpos cavernosos e reduzir o estresse oxidativo (ZHANG et al., 2019).

Lepidium meyenii

Lepidium meyenii (*Lepidium peruvianum* é um sinônimo), também conhecida como “maca”, é uma planta peruana da família Brassicaceae que tem sido amplamente utilizada como um complemento alimentar e um medicamento tradicional. (ZHANG et al., 2019; WANG et al., 2019). Estudos realizados mostram que a maca possui muitas bioatividades, dentre elas a

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

melhoria da função sexual, aumento da fertilidade, e melhoria nos parâmetros espermáticos (ZHANG et al., 2019).

Vários compostos com importância farmacológica e nutricional presentes nas raízes e folhas da maca incluem polissacarídeos não amiláceos, polifenóis, alcalóides, malamedas, macaenos, macamidas, glucosilatos e hidantoínas. Esses compostos isolados ou em combinação na planta demonstraram promover a saúde reprodutiva, bem como possuir capacidade neuroprotetora, antioxidante, antifadiga, antiviral, antimicrobiana, anticâncer, hepatoprotetora, antiosteoporose, antidismnésia e imunorreguladora (WANG et al., 2019).

A presença de glucosinolatos e macamidas permite que a planta proteja as células do estresse oxidativo (TAFURI et al., 2019). Além disso, acredita-se que as macamidas e os macaenos, bem como frações lipídicas extraíveis da planta são capazes de atuar diretamente no trato reprodutivo, afetando o equilíbrio antioxidante-oxidante para aumentar a qualidade do sêmen (ABARIKWU et al., 2020). A ação afrodisíaca da planta foi demonstrada em ratos e camundongos com DE, sendo, provavelmente, atribuída à ação de alcanidas e macamidas isoladas e identificadas nas raízes (TAFURI et al., 2019).

Eurycoma longifolia

Eurycoma longifolia, também conhecida como “tongkat ali”, é uma espécie tropical da família Simaroubaceae oriunda de países do sudeste asiático como o Vietnã, Malásia e Indonésia. (EZZAT et al., 2019). Tem sido amplamente utilizada na medicina tradicional devido às suas propriedades

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

afrodisíacas (MALVIYA et al., 2016). A decocção das raízes da planta produz uma mistura de ervas que é tradicionalmente utilizada para aumentar a atividade sexual e a fertilidade (ABARIKWU et al., 2020). Além disso, estudos realizados revelaram que os extratos aquosos das raízes parecem ser capazes de aumentar a ereção peniana em ratos e em humanos (TEE et al., 2017).

Ensaio clínico realizado demonstraram o potencial da euricomanoa, o principal quassinóide presente no extrato da raiz da planta, para melhorar o nível de testosterona sérica e no tratamento da DE, de modo que apresentou utilidade no manejo de doenças relacionadas à deficiência de androgênio (ABARIKWU et al., 2020; REHMAN et al., 2016). Nesse sentido, sabendo-se que os baixos níveis de testosterona podem desencadear a DE, esse constituinte mostrou ser capaz de melhorar a esteroidogênese de testosterona nas células de Leydig ao inibir a conversão da testosterona em estrogênio, reação catalisada pela enzima aromatase. Além disso, pode envolver também a inibição da enzima fosfodiesterase, resultando em aumento nos níveis de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) necessário para conduzir a esteroidogênese para a regulação positiva da síntese de testosterona (ABARIKWU et al., 2020).

Kaempferia parviflora

Kaempferia parviflora é uma planta nativa da Tailândia, Malásia, Sumatra e Ilha de Bornéu, pertencente a família Zingiberaceae. Na Tailândia, é também conhecida como “ginseng tailânde” ou “gengibre preto” (STEIN et al., 2018). Os

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

rizomas da planta são tradicionalmente utilizados para o tratamento de várias condições, incluindo DE, úlceras, gota, inflamação, cólica, abscessos, alergia e osteoartrite (CHEN et al., 2018; ELHENNAWY; LIN, 2017). Além disso, os extratos da planta são tradicionalmente utilizados para o tratamento da hipertensão (STEIN et al., 2018).

Os constituintes da planta chamados metoxiflavonas mostraram um efeito inibitório sobre a PDE-5. Um estudo realizado mostra que uma metoxilação na posição 5 em 7-metoxiflavonas desempenha um papel importante nesse efeito, uma vez que o composto 5,7-dimetoxiflavona (DMF) exibiu uma atividade inibidora potente quando testado *in vitro*. Devido ao DMF ter sido identificado como um importante mediador da inibição da PDE-5 e no vasorrelaxamento foi sugerido que ele pode ser considerado uma opção no desenvolvimento de inibidores da PDE-5 para o tratamento da DE (CHEN et al., 2018; STEIN et al., 2018).

Outro estudo demonstrou que, em ratos de meia-idade, a administração oral crônica de um extrato etanólico da planta aumentou a produção de NO nos vasos sanguíneos, induzindo uma menor resposta vascular à fenilefrina e a um aumento do relaxamento vascular induzido por acetilcolina. Nesse sentido, como as doenças cardiovasculares e a DE estão interligadas ao nível do endotélio vascular, os benefícios da *K. parviflora* são promissores para apoiar a saúde erétil (STEIN et al., 2018).

Panax ginseng

Panax ginseng é uma planta que pertence a família Araliaceae, tradicionalmente usada no continente Asiático, em

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

países como Coreia, China e Japão. Devido aos seus efeitos promotores da saúde, tem sido comumente utilizada para melhorar o desempenho nas relações sexuais, de modo que é o ingrediente mais usado em suplementos masculinos para DE (SRIVATSAV et al., 2020 ; SO et al., 2018). A planta contém compostos biologicamente ativos conhecidos como ginsenosídeos, que são uma classe de glicosídeos esteroides e saponinas triterpênicas. Acredita-se que os mecanismos relacionados à utilização de *P. ginseng* no tratamento da DE envolvem várias vias (LEE et al., 2017).

Estudos mostram que os constituintes bioativos presentes na planta aumentam a atividade da sintase de NO endotelial (eNOS), promovendo a liberação de NO endotelial, exercendo assim um efeito direto na DE através da promoção da ereção peniana mediada pelo relaxamento das células musculares lisas dos corpos cavernosos (LEE et al., 2017; SRIVATSAV et al., 2020). Além disso, facilitam o fluxo sanguíneo para os corpos cavernosos do pênis (SRIVATSAV et al., 2020). A planta também tem a capacidade de melhorar fatores de riscos cardiovasculares, tais como hipertensão, hiperlipidemia e hiperglicemia, que são considerados fatores de risco na DE (LEE et al., 2017).

Rubus coreanus

Rubus coreanus, popularmente chamada de “bokbunja”, é uma planta pertencente à família Rosacea. É uma espécie de framboesa preta nativa da Coréia do Sul, Japão e China (LEE et al., 2016). Comumente é utilizada para a fabricação de vinho, além de ser utilizada também para o tratamento da DE,

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

espermatorreia, enurese noturna, ataque de asma e doenças alérgicas (ABARIKWU et al., 2020).

Em um estudo experimental realizado com tecido de corpo cavernoso isolado do pênis de coelhos brancos, foi observado que os frutos roxo-avermelhados fermentados foram mais eficazes no relaxamento do músculo liso que os frutos verdes, além de aumentar os níveis de testosterona e a contagem dos espermatozoides. Isso, provavelmente, se deve ao conteúdo rico em antocianinas presentes nos frutos roxo-avermelhados, que agem através da modulação positiva da via NO-cGMP (ABARIKWU et al., 2020). Além disso, a planta apresenta um alto teor de compostos chamados polifenóis, possuindo uma excelente atividade antioxidante (LEE, et al., 2016).

Pedaliium murex

Pedaliium murex, pertencente à família Pedaliaceae, é tradicionalmente encontrada no Sul da Índia, Sri Lanka, México, Ceilão e África tropical. A planta é usada localmente pra tratar impotência em homens, espermatorreia, gonorreia e disúria. Além disso, é o principal constituinte das formulações ayurvédicas para melhorar os níveis de testosterona e o desempenho sexual em homens (ABARIKWU et al., 2020).

Vários estudos relatam que a *P. murex* apresenta atividades antiulcerogênica, nefroprotetora, hipolipidêmica, antiproliferativa, antiinflamatória, antimicrobiana, antioxidante e afrodisíaca. A fração de acetato de etila presente nos frutos da planta tem atividade potente de eliminação de radicais livres e,

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

portanto, apresenta alta capacidade antioxidante (CHAUDHARY; KAUSHIK, 2017).

Além disso, estudos com o extrato etanólico da planta, demonstraram a presença de diosgenina, uma saponina que pode ser convertida em testosterona e outros hormônios sexuais, e que é estruturalmente semelhante à DHEA, que está envolvida na produção de testosterona (ABARIKWU et al., 2020; ROAIAH et al., 2016). Nesse sentido, concluiu-se que o extrato etanólico produziu um efeito significativo no comportamento sexual e nos níveis séricos de testosterona (MALVIYA et al., 2016). Além disso, foi relatado que o extrato etanólico aumentou a liberação de NO (MALVIYA et al., 2016).

Chlorophytum borivilianum

Chlorophytum borivilianum, conhecida localmente como “safed musli”, é uma erva medicinal indiana que pertence à família Liliaceae que é amplamente utilizada como afrodisíaco, e é considerada uma alternativa ao “viagra” (MALVIYA et al., 2016; SHARMA et al., 2017). Além disso, a planta também apresenta as atividades: antiviral, anticâncer, antioxidante, antidiabética, antiestresse, antimicrobiana, hipolipemiante, hipocolesterêmica, anti-inflamatória e imunomoduladora (SHARMA et al., 2017).

As raízes dos tubérculos da planta têm sido utilizadas há muito tempo para preparar um tônico nutritivo para fraqueza sexual e, atualmente, também são utilizadas na prática ayurvédica (DAS et al., 2016). Em um estudo realizado, observou-se que o extrato aquoso de raízes secas de *C. borivilianum* em ratos demonstrou uma significativa ação

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

afrodisíaca e aumento da libido, bem como vigor sexual e excitação sexual (MALVIYA et al., 2016).

Musa paradisiaca

Musa paradisiaca, também conhecida popularmente como “banana-da-terra”, é uma planta tropical nativa da Índia que pertence à família Musaceae (MALVIYA et al., 2016). A planta fornece benefícios em problemas cardiovasculares e metabólicos, doenças infecciosas, alergias e na cicatrização de feridas (ALABI et al., 2017). Além disso, foi relatado que a fruta desta planta foi supostamente usada como afrodisíaco (MALVIYA et al., 2016).

Em um estudo realizado, foram avaliados os efeitos da administração oral do extrato aquoso da raiz de *M. paradisiaca* sobre os parâmetros de função testicular de ratos machos e foi observado que o extrato da planta estimulou o funcionamento testicular normal, bem como exibiu propriedades androgênicas, uma vez que aumentou a concentração de testosterona testicular (MALVIYA et al., 2016).

Quadro 1. Plantas medicinais com efeitos promissores na função erétil

Família	Espécie	Principais efeitos	Referências
Zygophyllaceae		Estimula as células de Sertoli; induz proliferação de células	ABARIKWU et al., 2020

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS
PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

	<i>Tribulus terrestris</i>	germinativas e o crescimento de túbulos seminíferos; reduz estresse oxidativo	ZHANG et al., 2019
Brassicaceae	<i>Lepidium meyenii</i>	Melhora a função sexual; aumenta a fertilidade; melhora os parâmetros espermáticos; ação antioxidante; ação afrodisíaca	ZHANG et al., 2019 TAFURI et al., 2019 ABARIKWU et al., 2020
Simaroubaceae	<i>Eurycoma longifolia</i>	Ação afrodisíaca; aumenta a atividade sexual e a fertilidade; melhora a esteroidogênese de testosterona	MALVIYA et al., 2016) ABARIKWU et al., 2020
Zingiberaceae	<i>Kaempferia parviflora</i>	Inibição da PDE-5; aumento da produção de NO nos vasos sanguíneos	CHEN et al., 2018; STEIN et al., 2018
Araliaceae	<i>Panax ginseng</i>	Aumento da atividade da NOS; facilita o fluxo sanguíneo para os corpos cavernosos;	LEE et al., 2017 SRIVATSAV et al., 2020

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS
 PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA:
 UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

		melhora fatores de risco da DE	
Rosacea	<i>Rubus coreanus</i>	Eficaz no relaxamento do músculo liso; aumenta os níveis de testosterona e a contagem dos espermatozoides; ação antioxidante	ABARIKWU et al., 2020 LEE, et al., 2016
Pedaliaceae	<i>Pedaliium murex</i>	Melhorar os níveis de testosterona; ação antioxidante; aumento da liberação de NO	ABARIKWU et al., 2020 CHAUDHARY; KAUSHIK, 2017 ROAIAH et al., 2016 MALVIYA et al., 2016
Lililaceae	<i>Chlorophytum borivilianum</i>	Ação antioxidante; ação afrodisíaca; aumento da libido, vigor sexual e excitação sexual	SHARMA et al., 2017 MALVIYA et al., 2016
Musaceae	<i>Musa paradisiaca</i>	Estímulo do funcionamento testicular normal; aumento da concentração de testosterona	MALVIYA et al., 2016

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fonte: Elaboração própria. 2020

CONCLUSÕES

A presente revisão demonstrou que as plantas medicinais *Tribulus terrestris*, *Lepidium meyenii*, *Eurycoma longifolia*, *Kaempferia parviflora*, *Panax ginseng*, *Rubus coreanus*, *Pedaliium murex*, *Chlorophytum borivilianum* e *Musa paradisiaca* possuem efeitos benéficos para parâmetros relacionados à função sexual, podendo ser consideradas como possíveis alternativas terapêuticas para o manejo da DE, uma vez que o tratamento farmacológico atual com IPDE-5s nem sempre é eficaz para todos os homens. No entanto, mais estudos devem ser realizados para aprofundar o conhecimento sobre os possíveis mecanismos de ação para tais efeitos e atividades, bem como para o desenvolvimento de medicamentos seguros e eficazes para o manejo e tratamento de qualidade nos pacientes com a doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABARIKWU, S.O. et al. Plants in the management of male infertility. **Andrologia**, v. 52, n. 3, p. e13509, 2020.
- ALABI, A. S. et al. Effects of unripe *Musa paradisiaca* on the histochemistry of the testis and testosterone levels in adult albino rats. **Nigerian Journal of Physiological Sciences**, v. 32, n. 1, p. 105-108, 2017.
- BARASSI, A. et al. Levels of l-arginine and l-citrulline in patients with erectile dysfunction of different etiology. **Andrology**, v. 5, n. 2, p. 256-261, 2017.
- BAUMANN, F. et al. Erectile dysfunction - overview from a cardiovascular perspective. **Vasa**, v. 46, n. 5, p. 347-353, 2017.
- BEHR-ROUSSEL, D. et al. Erectile dysfunction: an early marker for hypertension? A longitudinal study in spontaneously hypertensive

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

- rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 288, n. 1, p. R276-R283, 2005.
- BORRELLI, F. et al. Herbal dietary supplements for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **Drugs**, v. 78, n. 6, p. 643-673, 2018.
- CAMPBELL-WALSH. **Urology**. Editor: Alan J. Wein 2012.
- CHAUDHARY, G.; KAUSHIK, N. Phytochemical and pharmacological studies in *Pedalium murex* L. **Phytochemistry Reviews**, v. 16, n. 5, p. 921-934, 2017.
- CHEN, D. et al. *Kaempferia parviflora* and Its Methoxyflavones: Chemistry and Biological Activities. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.
- CHEN, L. et al. Male sexual dysfunction: a review of literature on its pathological mechanisms, potential risk factors, and herbal drug intervention. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 112, p. 108585, 2019.
- DAS, S. et al. Standardised extract of safed musli (*Chlorophytum borivillianum*) increases aphrodisiac potential besides being safe in male Wistar rats. **Andrologia**, v. 48, n. 10, p. 1236-1243, 2016.
- ELHENNAWY, M. G.; LIN, Hai-Shu. Dose-and time-dependent pharmacokinetics of apigenin trimethyl ether. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 118, p. 96-102, 2018.
- EZZAT, S.M. et al. Rho-Kinase II Inhibitory Potential of *Eurycoma longifolia* New Isolate for the Management of Erectile Dysfunction. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, 2019.
- GAO, L. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms with an increased risk of erectile dysfunction. **Asian journal of andrology**, v. 19, n. 3, p. 330, 2017.
- GONG, B. et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. **International Urology and Nephrology**, v. 49, n. 10, p. 1731-1740, 2017.
- KESSLER, A. et al. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. **BJU International**, v. 124, n. 4, p. 587-599, 2019.
- KOUIDRAT, Y. et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 9, p. 1185-1192, 2017.
- LEE, H. W. et al. Ginseng for erectile dysfunction. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 5, 2017.
- LEE, Ji-Hye et al. Antiviral effects of black raspberry (*Rubus coreanus*) seed and its gallic acid against influenza virus infection. **Viruses**, v. 8, n. 6, p. 157, 2016.
- LOTTI, F.; MAGGI, M. Sexual dysfunction and male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 5, p. 287-307, 2018.

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MALVIYA, N. et al. A review of the potential of medicinal plants in the management and treatment of male sexual dysfunction. **Andrologia**, v. 48, n. 8, p. 880-893, 2016.

MOSCHOS, M.M.; NITODA, E. Pathophysiology of visual disorders induced by phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. **Drug design, development and therapy**, v. 10, p. 3407, 2016.

MOSTAFA, T. Useful implications of low-dose long-term use of PDE-5 inhibitors. **Sexual medicine reviews**, v. 4, n. 3, p. 270-284, 2016.

MULHALL, J.P. et al. Predictors of erectile function normalization in men with erectile dysfunction treated with placebo. **The journal of sexual medicine**, v. 15, n. 6, p. 866-872, 2018.

MUSICKI, B. et al. Transnitrosylation: A factor in nitric oxide-mediated penile erection. **The journal of sexual medicine**, v. 13, n. 5, p. 808-814, 2016.

NGUYEN, H.M.T.; GABRIELSON, A.T.; HELLSTROM, W.J.G. Erectile dysfunction in young men—a review of the prevalence and risk factors. **Sexual Medicine Reviews**, v. 5, n. 4, p. 508-520, 2017.

NIH Consensus Development Panel on Impotence. NIH Consensus Conference. Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83–90.

OBOH, G.; ADEBAYO, A.A.; ADEMOSUN, A.O. Phenolic-rich extracts of *Eurycoma longifolia* and *Cylicodiscus gabunensis* inhibit enzymes responsible for the development of erectile dysfunction and are antioxidants. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 29, n. 6, p. 689-696, 2018.

REHMAN, S.U.; CHOE, K.; YOO, H.H. Review on a traditional herbal medicine, *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali): its traditional uses, chemistry, evidence-based pharmacology and toxicology. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 331, 2016.

ROAIAH, M. F. et al. Pilot study on the effect of botanical medicine (*Tribulus terrestris*) on serum testosterone level and erectile function in aging males with partial androgen deficiency (PADAM). **Journal of Sex & Marital Therapy**, v. 42, n. 4, p. 297-301, 2016.

SANAGOO, S. et al. Effect of *Tribulus terrestris* L. on sperm parameters in men with idiopathic infertility: A systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 42, p. 95-103, 2019.

SARRIS, A. B. et al. Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão. **Revista de Medicina**, v. 95 n. n. 1, p. 8-29, 2016.

SEID, A. et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction among diabetic patients attending in hospitals of central and northwestern zone of

POTENCIAL TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O MANEJO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

- Tigray, northern Ethiopia: a cross-sectional study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 17, n. 1, p. 16, 2017.
- SHARMA, P.; CHANDRUL, K. K. *Chlorophytum borivilianum* (Safed musli): A vital herbal drug. **Int J Pharm Med Res**, v. 5, n. 1, p. 401-11, 2017.
- SILVA, F. H. et al. Sympathetic Hyperactivity, Increased Tyrosine Hydroxylase and Exaggerated Corpus Cavernosum Relaxations Associated with Oxidative Stress Plays a Major Role in the Penis Dysfunction in Townes Sickle Cell Mouse. **Plos one**, 11, n. 12, p. e0166291-e0166291, 2016.
- SO, Seung-Ho et al. Red ginseng monograph. **Journal of ginseng research**, v. 42, n. 4, p. 549-561, 2018.
- SRIVATSAV, A. et al. Efficacy and safety of common ingredients in aphrodisiacs used for erectile dysfunction: a review. **Sexual medicine reviews**, 2020.
- STEIN, R.A. et al. *Kaempferia parviflora* ethanol extract improves self-assessed sexual health in men: A pilot study. **Journal of integrative medicine**, v. 16, n. 4, p. 249-254, 2018.
- TAFURI, S. et al. *Lepidium meyenii* (Maca) in male reproduction. **Natural Product Research**, p. 1-10, 2019.
- TEE, B.H. et al. Effects of Root Extracts of *Eurycoma longifolia* Jack on Corpus Cavernosum of Rat. **Medical Principles and Practice**, v. 26, n. 3, p. 258-265, 2017.
- YAFI, F.A. et al. Erectile dysfunction. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-20, 2016.
- ZHANG, Y.; ZHOU, F.; GE, F. Effects of combined extracts of *Lepidium meyenii* and *Allium tuberosum* Rottl. on erectile dysfunction. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 19, n. 1, p. 135, 2019.
- ZHU, W. et al. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. **Chemistry Central Journal**, v. 11, n. 1, p. 60, 2017.
- WANG, S.; ZHU, F. Chemical composition and health effects of maca (*Lepidium meyenii*). **Food chemistry**, v. 288, p. 422-443, 2019.
- YUH, L.; SHINDEL, A. Anatomy of penile erection. *Male Sexual Dysfunction: A Clinical Guide*, First Edition. John Wiley & Sons Ltd, 2017.
- REZENDE, M. S. A. Carvacrol previne disfunção erétil de ratos em modelo de envelhecimento induzido por D-galactose. 2020. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.

CAPÍTULO 10

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Geraldo Moisés Wanderley AMORIM ¹

Karinne Kelly Gadelha MARQUES ¹

Adegildo Rolim de Abreu JUNIOR ¹

Ramon Ramos Marques de SOUSA ¹

Marianna Vieira SOBRAL ²

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ² Orientadora/Professora do DCF/UFPB.
moiseswand@gmail.com

RESUMO: O câncer é caracterizado como um conjunto de doenças derivadas de modificações genéticas e epigenéticas que interferem na homeostasia celular. Essas modificações tornam a célula maligna, que passa a não responder a sinais de controle de proliferação, diferenciação e morte celular. Diferentes terapias são usadas no tratamento dessa enfermidade, incluindo a quimioterapia, amplamente usada, porém associada a muitos efeitos colaterais. Nessa perspectiva, os probióticos se inserem como uma alternativa bioterapêutica. Então, esse trabalho se propôs a fazer uma revisão da literatura acerca do potencial quimiopreventivo e antitumoral de probióticos. Probióticos são microrganismos presentes na microbiota intestinal e em alimentos, como o soro do leite. Desse modo, a dieta exerce influência direta, proporcionando ao hospedeiro um crescimento seletivo desses microrganismos. Diversas funcionalidades estão atribuídas a estes micróbios, que atuam desde a manutenção da integridade do estado de saúde do indivíduo, bem como induzindo efeitos biológicos, como efeito antitumoral. Dados experimentais comprovam os efeitos benéficos dos probióticos em câncer de mama, próstata, pele, pulmão e, o mais citado na literatura, o

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER
câncer colorretal. Tais microrganismos podem atuar na prevenção, protegendo a microbiota intestinal e, conseqüentemente, estimulando o sistema imune, bem como há evidências de que eles desempenham potencial antitumoral, induzindo efeito antiproliferativo, associado à indução de apoptose, como também promovendo mudança de perfis imunológicos que potencializam o tratamento do câncer. Portanto, considerando os dados da literatura, pode-se inferir que probióticos apresentam potencial quimiopreventivo e antitumoral, isolados ou em combinação com fármacos citotóxicos, o que sugere seu benefício no tratamento do câncer.

Palavras-chave: Probióticos. Câncer. Carcinoma colorretal.

INTRODUÇÃO

O termo câncer é usado para definir a rápida produção de células malignas a partir do acúmulo progressivo de alterações genéticas e epigenéticas que interferem em genes-chave para a manutenção da homeostasia celular. Tais modificações culminam na transformação progressiva de células antes normais em células malignas, que passam a não responder aos sinais de controle da proliferação, diferenciação e morte celular (NABI; LE, 2018).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020), a incidência de câncer aumenta todos os anos no mundo, sendo registrados, apenas em 2018, cerca de 9,6 milhões de mortes e 18,1 milhões de novos casos. Ainda, a OMS estima que em 2040 o número de novos casos será de 29,4 milhões, impactando a vida de milhões de pessoas. Já no Brasil, no triênio 2020-2022, a estimativa é que ocorram 625 mil novos casos de câncer para cada ano (INCA, 2019).

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Diversas abordagens terapêuticas são utilizadas no tratamento contra o câncer, tais como cirurgia, imunoterapia, terapia alvo, radioterapia e quimioterapia, podendo ser utilizadas isoladamente ou em combinação (PAJUELO-LOZANO *et al.*, 2018). A quimioterapia é a modalidade terapêutica mais disponível e utilizada, porém, o desenvolvimento de resistência por parte das células tumorais e a indução de efeitos colaterais graves representam sérios problemas associados à terapia. Os efeitos indesejáveis produzidos pela quimioterapia afetam a qualidade de vida dos pacientes e incluem fadiga, toxicidade gastrointestinal e hematológica, alopecia, dentre outros (BEDADA *et al.*, 2020).

Desse modo, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas contra o câncer tem como premissa a descoberta de novas abordagens que apresentem baixa toxicidade e elevada especificidade e seletividade para as células tumorais, associada à poucos efeitos colaterais (EL-FAR *et al.*, 2018).

Nessa perspectiva se inserem os probióticos, que estão presentes na microbiota intestinal humana onde pode-se encontrar mais de 100 trilhões de bactérias simbióticas que, juntamente com as células hospedeiras, formam a microbiota intestinal. Esses organismos podem afetar diversas funções do hospedeiro, sendo a estabilidade desse ambiente um fator essencial na prevenção de doenças e infecções (LU *et al.*, 2020).

Atualmente, em todo o mundo, o uso de probióticos é estudado na prevenção e tratamento de diferentes enfermidades humanas (SANDERS, 2019). Como resultado, estudos evidenciaram o efeito benéfico de probióticos no aumento da proteção da barreira intestinal contra agentes invasores, bem como no fortalecimento da função imunológica

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER (KIM *et al.*, 2019; DRFY, ALARD, 2020). Em adição, o efeito benéfico de probióticos também já foi descrito no tratamento de diversos tipos de câncer (SHARMA, 2019).

Sendo assim, o objetivo desta revisão é reunir informações acerca de estudos científicos que relacionem os probióticos na prevenção e no tratamento de diferentes tipos de câncer.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente trabalho configura-se como uma revisão bibliográfica que se propôs a coletar dados em artigos científicos e analisar características de probióticos que podem atuar na prevenção e no tratamento de diferentes tipos de câncer. Para isso, as buscas foram realizadas em bases de dados como Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Scopus. Foram utilizados 28 artigos datados dos últimos cinco anos. A pesquisa nas bases foi feita com os seguintes termos: probióticos; probióticos e câncer; probióticos na prevenção do câncer; probióticos no tratamento do câncer.

Os artigos foram selecionados inicialmente a partir do resumo, sendo os artigos que abordavam os temas relacionados à pesquisa (atividade antitumoral, citotóxica, antiproliferativa ou quimiopreventiva de probióticos, descrevendo ou não dados do mecanismo de ação) foram incluídos na revisão. Foram considerados critérios de exclusão durante a seleção dos artigos: não se referir ao tema proposto pela pesquisa (quimioprevenção ou tratamento do câncer com probióticos); não citar os probióticos utilizados; não abordar a metodologia experimental do estudo.

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Probióticos

A microbiota intestinal desempenha um papel essencial no estado de saúde, tendo a alimentação como um dos principais meios para a sua integridade. Desse modo, as dietas humanas estão diretamente relacionadas com a composição dessa microbiota, tendo como exemplo a ingestão de frutas e vegetais que ofertam ao hospedeiro o crescimento seletivo de bactérias, conhecidas como probióticos (PANEBIANCO; LATIANO; PAZIENZA, 2020)

O termo probiótico vem da preposição em Latim “pro” que significa “para, em favor de”, e a palavra “bios” significa “vida”, referindo-se, de acordo com a OMS, à microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, desempenham papel benéfico para a saúde (MENDOZA, 2019; ALETA; HRVAT; DZUHO, 2020).

Eles podem ser obtidos predominantemente a partir da fermentação de alimentos ou do intestino, sendo conhecidos como ingredientes microbiológicos vivos quando usados na dieta, ou agentes bioterapêuticos vivos quando usados como medicamento (BEDADA *et al.*, 2020).

Esses microrganismos atuam por meio de muitos mecanismos, tais como: neutralização de carcinógenos; reestruturação e melhora funcional da barreira intestinal, com o aumento de mucina, defensinas e imunoglobulina A (IgA); síntese de vitaminas, aminoácidos essenciais e ácidos graxos de cadeia curta derivados da fermentação de fibras; aumento na produção de citocinas, como a interleucina (IL)-2 e IL-12, de antioxidantes e de fatores antiangiogênicos; redução do pH

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER intestinal; aumento da resposta imune inata e adaptativa do hospedeiro; defesa contra colonização de patógenos; efeitos antiproliferativos e indutores de apoptose, entre outros (SINGH *et al.*, 2017; SHARMA, 2019; PANEBIANCO; LATIANO; PAZIENZA, 2020).

Sendo assim, esses micróbios são amplamente usados por empresas, incluindo na produção de alimentos, suplementos e, claro, de probióticos. Estudos já evidenciaram que probióticos mortos e seus metabólitos trazem efeitos significativamente benéficos na prevenção e no tratamento de tumores (BEDADA *et al.*, 2020). Em contrapartida, na grande maioria dos estudos, a literatura descreve o efeito anticâncer de probióticos vivos no câncer colorretal (GÓRSKA *et al.*, 2019; HASSAN, 2019), entretanto, eles também desempenham importante papel em outros tipos de câncer, tanto na prevenção, quanto no tratamento (BEDADA *et al.*, 2020).

Probióticos e câncer

Estudos recentes evidenciaram a atividade antitumoral de probióticos em diversos modelos experimentais de câncer de mama, próstata, pulmão, câncer cervical e colorretal.

Na linhagem de câncer de mama MCF-7 os resultados *in vitro* mostraram o significativo efeito citotóxico de *Lactococcus lactis* KC24 (LEE *et al.*, 2015), bem como de *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus hominis*, que induziram parada do ciclo celular e apoptose (HASSAN *et al.*, 2016).

Na mesma linhagem celular de câncer de mama, os probióticos *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus rhamnosus*, além de apresentarem efeito citotóxico, também foram capazes de suprimir a via do fator induzido por hipóxia HI-1. Tais

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER resultados corroboram com a atuação de *Lactobacillus* no câncer de mama por apresentarem efeito antitumoral também na linhagem MDA-MB-231, na qual os *Lactobacillus plantarum* induziram apoptose mediada pela desregulação da via NF- κ B, e os *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus acidophilus* apresentaram também efeito antiproliferativo (MENDOZA, 2019).

Nesse contexto, pode-se inferir que estudos recentes mostram a atividade benéfica dos probióticos no câncer de mama. Imani *et al.* (2015) mostraram que a administração oral de *Lactobacillus acidophilus* em camundongos, duas semanas antes de um transplante de tumor de mama e 30 dias depois, aumentaram a sobrevida do grupo tratado em relação aos controles, o que foi associado ao efeito desse tratamento em promover respostas imunológicas pela estimulação de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- γ , e inibição de anti-inflamatórias como IL-4 e IL-10.

O efeito anticâncer dos probióticos também pode ser observado em linhagens de células de câncer de próstata, como sugere o estudo feito por Rosa *et al.* (2020), em que foi observado que probióticos encontrados no soro do leite (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium*) inibem o crescimento de células das linhagens PC-3 e DU-145, além de induzirem apoptose caracterizada por externalização de fosfatidilserina.

Já Daillère *et al.* (2016) fizeram o relato de duas bactérias na melhoria da eficácia da ciclofosfamida, que é o composto imunomodulador alquilante mais comumente utilizado. Nesse caso, nos estudos *in vivo* utilizando ratos com câncer de ovário e pulmão induzidos com as linhagens MCA205, MC38-OVA e MCA205-OVA, *Enterococcus hirae* foi capaz de se translocar

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER para os órgãos linfoides secundários e aumentar a razão CD8+/Treg intratumoral, enquanto que *Barnesiella intestinihominis* acumulou-se no cólon e promoveu uma infiltração de células produtoras de IFN- γ na lesão do câncer. Além disso, os autores descrevem que as respostas imunes de células Th1 de memória específica produzidas por essas bactérias seriam clinicamente relevantes, já que elas poderiam promover de forma seletiva uma sobrevida livre de progressão mais longa em pacientes com câncer de pulmão e ovário avançados tratados com quimioimunoterapia. Os autores em questão qualificaram as bactérias como valiosos “oncomicrobióticos”.

Em câncer de pele, Sivan *et al.* (2015) avaliaram o crescimento de melanoma em camundongos submetidos a diferentes tratamentos. Para tanto, foram utilizados três grupos de camundongos com melanoma: no primeiro, os animais foram tratados, por via oral, apenas com um coquetel de *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. lactis*, e *B. breve*); no segundo grupo, os animais foram tratados com o referido coquetel em combinação com a terapia de anticorpo específico do ligante 1 da proteína 1 de morte celular programada (PDL-1); e no terceiro grupo, os animais foram tratados apenas com a terapia anti-PDL-1. Foi possível observar que o controle do tumor foi semelhante no primeiro e terceiro grupo, e, ainda, que a combinação dos dois tratamentos quase aboliu o crescimento do tumor *in vivo*. Com a associação usando *Bifidobacterium* e terapia anti-PDL-1 foi possível observar a melhoria na resposta imune, com ativação e coestimulação de células T CD8+, interação de citocina-receptor de citocina, aumento da função de células dendríticas e recrutamento de células do sistema

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER imunológico para o local do tumor (SHARMA, VISWANATH; PARK, 2018).

Em contrapartida aos efeitos benéficos, no que diz respeito ao desenvolvimento do câncer de fígado, estudos mostraram que, por meio do sistema venoso portal, o fígado fica exposto de forma exclusiva a bactérias intestinais e seus metabólitos, que podem ser, então, a causa de alterações inflamatórias e hepatotoxicidade associadas ao desenvolvimento do câncer. Outra associação é com o distúrbio da microbiota intestinal, que também pode ser considerado um agente causal do câncer de fígado. A exemplo, pode-se citar *Haemophilus hepaticus*, uma bactéria patogênica comum presente na mucosa do cólon e detectada em tecidos de câncer de fígado humano. Estudos experimentais evidenciam que uma das subunidades da bactéria, a toxina distensora citoletal, potencializa o desenvolvimento de tumor após chegar ao fígado ativando hepatócitos por ativar a via Wnt/ β -catenin, NF- κ B, p21 e Ki67, sinalizando a indução do câncer de fígado (LU *et al.*, 2020).

Estudos realizados por Nouri *et al.* (2016) mostraram que o sobrenadante de *L. crispatus* (LCS) e de *L. rhamnosus* (LRS) desempenharam papel antimetastático e antiproliferativo em células da linhagem de câncer cervical HeLa e na linhagem HT-29 de adenocarcinoma de cólon humano. Como resultados, os maiores efeitos citotóxicos foram observados em células HeLa, e o LRS foi o mais eficaz em HT-29. Também foi observado que houve uma redução da expressão do gene CASP3 após o tratamento com os lactobacilos. O estudo propõe que LRS e LCS são eficazes na prevenção potencial de metástases em células HeLa com a diminuição da expressão das metaloproteinases MMP2 e MMP9, bem como o aumento da

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER expressão de seus inibidores. Já na linhagem HT-29, apenas LRS mostrou tal efeito.

Em outra pesquisa, os sobrenadantes de cultura de *L. crispatus* e *L. rhamnosus* induziram efeito antiproliferativo em células de câncer cervical (HeLa) associado a uma regulação negativa de genes responsáveis pela autofagia (ATG14 e BECN1) e do oncogene HPV E6. Considerando que as mudanças mais importantes que ocorrem na maquinaria celular durante o processo da carcinogênese cervical podem ser revertidas através da supressão desses genes, a regulação negativa do HPV E6 pelos lactobacilos pode desempenhar um potencial terapêutico contra o câncer cervical (MOTEVASELI *et al.*, 2016).

O efeito antitumoral de *Lactobacillus* também tem sido descrito em cânceres hematológicos. Em linhagem de células de leucemia mieloide crônica humana (KBM-5), *Lactobacillus reuteri* foi capaz de induzir apoptose por aumentar os níveis de TNF- α e por modular a sinalização de NF- $\kappa\beta$ e MAPK. Também foi observada a redução das proteínas ciclina D1 e COX-2, que medeiam a proliferação celular, e de proteínas anti-apoptóticas, como BCL-2 e BCL-xL (SABER *et al.*, 2016).

Os dados apresentados, em conjunto, sugerem que probióticos apresentam efeito antiproliferativo em diferentes tipos de câncer, porém, a maioria dos estudos priorizam a avaliação dos probióticos frente ao câncer colorretal.

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Probióticos e o câncer colorretal

Dados do INCA (2019) estimam mais de 40.900 casos novos de câncer colorretal no Brasil para o corrente ano, sendo mais de 20.500 casos em homens e mais de 20.400 em mulheres. As estatísticas ainda revelam que, apenas em 2018, no Brasil, o número de mortes ocasionadas por câncer colorretal ultrapassaram 19.600 (INCA, 2019)

O cólon é conhecido por ser a região com maior incidência de neoplasias primárias como adenomas e adenocarcinoma. O câncer de cólon e reto atinge a parte distal do reto e sigmoide, bem como ceco, cólon ascendente e transverso. Nesse caso, o processo de carcinogênese envolve mutações no oncogene K-ras, nos genes supressores de tumor APC, DCC e p53, e nos genes reparadores de DNA, MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 e MSH6 em células presentes na mucosa colônica normal, que são de grande relevância para o câncer colorretal (SILVA; ERRANTE, 2016).

O desenvolvimento do câncer colorretal está associado com alterações no padrão alimentar, obesidade e fatores relacionados com o estilo de vida. Evidências científicas relatam a relação desse câncer com a ingestão de carne processada, bebidas alcoólicas e acúmulo de gordura, sendo a dieta um fator de risco, podendo causar possíveis alterações genéticas e epigenéticas que culminam no aparecimento do câncer (YAO et al., 2017; BRASIEL et al., 2020).

A microbiota intestinal é capaz de produzir e metabolizar compostos que são benéficos na manutenção da homeostase e na supressão da carcinogênese. Nela, existem populações específicas de bactérias probióticas que produzem ácidos graxos de cadeia curta (SFCAs), tais como o propionato e o

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER acetato, oriundos da fermentação de prebióticos ricos em fibras. Além de serem fonte de energia, essas moléculas também atuam como moléculas sinalizadoras que afetam o sistema imunológico e os processos de proliferação e morte celular (GÓRSKA *et al.*, 2019), como também a produção de hormônio intestinal e lipogênese, explicando seu importante papel na manutenção da integridade epitelial (REQUENA; MARTINEZ; PELÁEZ, 2018). Nesse contexto, o câncer colorretal está altamente relacionado com os níveis diminuídos de SCFA e com a disbiose de bactérias produtoras de SCFA (DOS REIS *et al.*, 2017).

Estudos recentes evidenciaram a modulação de bactérias produtoras de SCFA, por intervenção na dieta com fibras fermentáveis, como um possível adjuvante no tratamento de câncer colorretal (GÓRSKA *et al.*, 2019). Em adição, estudos em ratos mostraram uma melhora da polipose neste tipo de câncer após a combinação simbiótica de *B. lactis* e amido, tendo como efeito final uma proteção contra o desenvolvimento do câncer, correlacionado com o aumento dos níveis de SCFA. Um fato curioso é que nesse estudo a atuação dessas substâncias separadas não foi suficiente para atingir esse efeito (GÓRSKA *et al.*, 2019).

A ação protetora contra o câncer também foi atribuída a uma cepa de *L. casei*, a *L. casei* BL23, que foi capaz de prevenir o desenvolvimento do câncer colorretal em dois modelos de camundongos induzidos por 1,2-dimetilhidrazina (DMH) e azoximetano (AOM), respectivamente. No primeiro, ela foi capaz de modular a imunidade do hospedeiro, desenvolvendo um perfil Th17, e, no segundo modelo, a cepa estudada induziu inibição da proliferação celular e promoção de apoptose (PANEBIANCO; LATIANO; PAZIENZA, 2020).

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Em adição, outro estudo *in vivo* mostrou que cepas de *L. casei* BL23 apresentaram efeito anti-inflamatório e antitumoral em camundongos fêmeas C57BL6 com câncer colorretal induzido por AOM. A atividade protetora desse probiótico se deu por meio da redução da proliferação celular e indução de apoptose, mediado pela regulação negativa da citocina IL-22 e regulação positiva das caspases 7 e 9 (BEDADA *et al.*, 2020)

A microbiota intestinal de pacientes acometidos com câncer colorretal normalmente apresenta uma maior quantidade de bactérias causadoras de doenças inflamatórias gastrointestinais, bem como produtoras de toxinas e metabólitos carcinogênicos. Nesse sentido, sabe-se que inflamações crônicas estão associadas a uma maior probabilidade de desenvolvimento do câncer. Estudos mostraram que, sob a camada de muco existente no cólon, *Clostridium spp* estava diretamente em contato com as células do cólon, causando persistência da inflamação local. Além disso, *Clostridium spp* ainda foi encontrado em tecidos de câncer colorretal que mostraram um perfil relacionado à inflamação, com expressão de COX-2, NF- κ B, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12 e metaloproteinases de matriz 3 e 9, que, em conjunto, contribuem com o tumor (LU *et al.*, 2020). Desse modo, a ação dos probióticos está relacionada com a manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal, podendo reduzir a contagem de bactérias patogênicas e, assim, reduzir a possibilidade de câncer associado à inflamação.

O estudo dos efeitos dos probióticos em modelos experimentais de câncer colorretal tem mostrado seus benefícios em diferentes aspectos, tais como no combate à proliferação das células tumorais e à inflamação associada ao tumor.

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Chandel *et al.* (2019) demonstraram que o uso de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* ou a combinação com celecoxibe, em câncer colorretal induzido em animais, reduziu a expressão de NF- κ B, COX-2, β -catenina e biomarcadores carcinogênicos como K-ras.

Já um estudo *in vitro* mostrou que *Lactobacillus pentosus* B281 e *Lactobacillus plantarum* B282 foram capazes de induzir significativa redução da proliferação celular nas linhagens de câncer colorretal Caco-2 e HT-29. Além disso, foi observada uma indução de parada do ciclo celular na fase G1 causada pela regulação negativa das ciclinas A, B1, B2 e E (SO; WAN; EL-NEZAMI, 2016).

Quando comparado à estrutura microbiana da amostra de um tecido de pacientes sem câncer, pode-se observar que a estrutura microbiana de pacientes acometidos com câncer colorretal apresenta significativa diminuição e perda da diversidade. Por outro lado, dados da literatura mostram que o tratamento feito com probióticos é capaz de aumentar em número e diversidade os microrganismos da mucosa, melhorando a estrutura microbiana. Probióticos também foram capazes de diminuir a presença do gênero *Fusobacterium*, cujo efeito promotor de tumorigênese já está descrito na literatura (LU *et al.*, 2020).

Mi *et al.* (2017) realizaram a avaliação do efeito protetor de *B. infantis* contra a toxicidade induzida por quimioterápicos em ratos inoculados com células de câncer colorretal (DMH e SW480). Os animais foram suplementados com *B. infantis* e/ou 5-FU ou oxaliplatina por um período de 11 dias. Após análises, concluiu-se que os níveis de IL-6, IL-1 β e TNF- α , aumentados pela quimioterapia, foram reduzidos pela administração de *B. infantis*, e que os níveis de CD4+, CD25+, Foxp3+ e Tregs

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER foram aumentados nos ratos suplementados com o probiótico. Desse modo, essa suplementação de probióticos mostrou uma redução efetiva dos danos à saúde dos animais causados pela quimioterapia.

Kahoui *et al.* (2017) mostraram o efeito proporcionado pela mistura probiótica de *L. acidophilus* ATCC 314 e *L. fermentum* NCIMB 5221 em modelos de camundongos ApcMin/+ colorretal. A fórmula usada foi de $0,5 \times 10^{10}$ CFU de *L. acidophilus* ATCC 314 e $0,5 \times 10^{10}$ CFU de *L. fermentum* por dia durante 12 semanas, o que foi capaz de reduzir a severidade do câncer, bem como o número e multiplicidade do tumor. A expressão de marcadores de proliferação e morte celular, tais como Ki-67, E-caderina, β -catenina e caspase-3 clivada, foi significativamente alterada no grupo tratado com probióticos quando comparado com o grupo controle. Assim, foi possível concluir que esse método de regime probiótico é um agente bioterapêutico promissor para o tratamento desse tipo de câncer.

Heydari *et al.* (2018) estudaram como a suplementação de probióticos poderia influenciar na regulação de microRNA em camundongos com câncer colorretal induzido por AOM. Para tanto, foi feita uma intervenção com *L. acidophilus* por cerca de 5 meses (1×10^9 CFU/dia) e *B. bifidum* (1×10^9 CFU/dia), tendo como resultado a melhora do padrão de expressão de miRNA associado a prevenção do câncer. O estudo sugeriu que os probióticos desempenharam atividade antitumoral por regularem miRNAs e genes (miR-26b, miR-18a, APC, PU.1, e PTEN) associados com câncer colorretal induzido em ratos.

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

O futuro dos probióticos

Ao passo que se aproxima a era onde ferramentas mais práticas e acessíveis para o sequenciamento de genoma e metagenoma são desenvolvidas, bem como a edição e modificação de genomas de bactérias, espera-se que o desenvolvimento de probióticos atenderá necessidades específicas no âmbito científico. Diante disso, o conhecimento da estrutura e função da microbiota intestinal humana proporcionou o aumento significativo do número de espécies com potenciais benefícios para a saúde (ALETA; HRVAT; DZUHO, 2020).

Em sua grande maioria, os resultados positivos fornecidos por tratamento com os probióticos são limitados a análises experimentais. Alguns micróbios muito utilizados em diversos países como probióticos em produtos alimentícios fermentados não tem apoio para ensaios clínicos. Em adição, cepas de probióticos possivelmente são responsáveis por alguns efeitos colaterais, incluindo infecções sistêmicas, atividades metabólicas deletérias e estímulo imunológico excessivo em indivíduos imunocomprometidos (BEDADA *et al.*, 2020). Portanto, o estudo da possível toxicidade de probióticos com propriedades bioterapêuticas também é uma necessidade emergente.

Os efeitos benéficos desses microrganismos estão relacionados com a imunomodulação da microbiota intestinal. Com isso, o aprofundamento de estudos que relacionem essa interação de probióticos com o sistema imunológico fornecerá uma base para o desenvolvimento de terapêuticas associadas com esses microrganismos (SHARMA, VISWANATH; PARK, 2018).

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

Para um futuro promissor na prevenção e tratamento de diferentes tipos de câncer com o uso de probióticos, é necessária uma extensa base de dados que reúna informações sobre a microbiota humana, analisando cuidadosamente a correlação existente entre as diferentes cepas probióticas e suas respectivas respostas clínicas. Almejando uma microbiota benéfica, o próximo desafio é usar esses microrganismos e seus produtos para regular a microbiota do indivíduo, bem como encontrar probióticos específicos ou combinados que sejam capazes de reduzir os efeitos colaterais do tratamento do câncer e ajudar na sua prevenção. Além desses aspectos, essa microbiota também pode ser usada como um novo biomarcador de câncer, tendo como base as suas respostas às mudanças do ambiente fisiopatológico. Essa perspectiva direciona o que provavelmente se tornará um novo campo de precisão e medicina personalizada (LU *et al.*, 2020).

Desse modo, novos estudos *in vitro* e *in vivo* que avaliem a eficácia e segurança de curto e longo prazo são imprescindíveis. Considerando que os probióticos são biologicamente ativos, a sua evolução, metabolismo, fisiologia e propriedades gerais deverão ser cuidadosamente avaliadas. Para tanto, as avaliações devem incluir efeitos adversos, bem como a transmissão da resistência aos antibióticos e patógenos (BEDADA *et al.*, 2020).

CONCLUSÕES

Os dados apresentados mostram que os probióticos desempenham diversas ações no organismo, dentre estas, o potencial quimiopreventivo e antitumoral em diversos modelos experimentais de câncer. Além disso, dados da literatura

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER mostram que seu uso combinado com alguns quimioterápicos induz a potencialização dos efeitos citotóxicos bem como a redução da toxicidade. É notório que esses microrganismos necessitam de uma maior elucidação dos seus mecanismos e efeitos, sendo de grande importância para o futuro na quimioprevenção e tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALETA, A; HRVAT, F.; DŽUHO, A. Probiotics review and future aspects. **Intl J Innov Sci Res Techno**, v.5 n.5, p.270-274. 2020.
- BEDADA, T. L. et al. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.129, n.110409. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estimativa de novos casos de câncer para o triênio 2020-2022 no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro, RJ. 2019.
- CHANDEL, D.; SHARMA, M.; CHAWLA, V. Isolation, characterization and identification of antigenotoxic and anticancerous indigenous probiotics and their prophylactic potential in experimental colon carcinogenesis. **Sci rep-uk**, v.9, n.14769, set./out. 2019.
- DAILLÈRE, R. et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinhominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. **Immunity**, v.45, n.4, p.931-943. out. 2016.
- DE AMEIDA BRASIEL, P. G. et al. Preclinical Evidence of Probiotics in Colorectal Carcinogenesis: A Systematic Review. **Digestive Diseases and Sciences**, v.65, p.3197-3210, jan. 2020.
- DOS REIS S. A. et al. Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. **Nutrition Research**, v.37, p.1-19, jan. 2017.
- EL-FAR, M. et al. Silymarin nanoformulation as potential anticancer agent in experimental Ehrlich ascites carcinoma-bearing animals. **Nanomedicine**, v. 13, n. 15, p. 1865-1858. 2018.
- GÓRSKA, A. et al. Probiotic bacteria: a promising tool in cancer prevention and therapy. **Current Microbiology**, v.76, p.939-949, 2020.
- HASSAN, Z. Anti-cancer and biotherapeutic potentials of probiotic bacteria. **J. Cancer Sci. Ther**, v.11, p.9-13. 2019.
- HEYDARI, Z. et al. Effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* probiotics on the expression of microRNAs 135b, 26b, 18a and 155, and their involving genes in mice colon

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER
 cancer. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v.11, n.4, p.1155–1162. 2018.

HRDY, J.; ALARD, J. *Lactobacillus reuteri* 5454 and *Bifidobacterium animalissp. lactis* 5764 improve colitis while differentially impacting dendritic cells maturation and antimicrobial responses. **Scientific Reports**, v.10, n.5345. 2020.

IMANI, F. A. et al. Th1 Cytokine Production Induced by *Lactobacillus acidophilus* in BALB/c Mice Bearing Transplanted Breast Tumor. **Jundishapur J Microbiology**, v.8, n.17354, abr. 2015.

KAHOULI, M. et al. Design and validation of an orally administrated active *L. fermentum*-*L. acidophilus* probiotic formulation using colorectal cancer Apc Min/+ mouse model. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.101, n.5, p.1999–2019. 2017.

KIM, S.K.; GUEVARRA, R.B.; KIM, Y.T. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. **J Microbiol Biotechnology**, v.29, p.1335-1340, 2019.

LEE, N. K. et al. Multifunctional effect of probiotic *Lactococcus lactis* KC24 isolated from Kimchi. **LWT Food Sci Technol**, v.64, p.1036-1041. 2015.

LU, K., WU, X., JIN, R., & CHEN, H. Probiotics in Cancer. **Preprints**, 2020.

MENDOZA, L. Potential effect of probiotics in the treatment of breast cancer. **Oncology reviews**, v.13, n.2, p.422. 2019.

MI, H. Y. et al. *Bifidobacterium infantis* ameliorates chemotherapy-induced intestinal mucositis via regulating T cell immunity in colorectal cancer rats. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v.42, n.6, p. 2330–2341. 2017.

MOTEVASELI, E. et al. The effect of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus rhamnosus* culture supernatants on expression of autophagy genes and HPV E6 and E7 oncogenes in the HeLa cell line. **Cell J. (Yakhteh)**, v.17, n.4, p.601–607. 2016.

NABI, K.; LE, A. The Heterogeneity of Cancer Metabolism. **Cham: Springer International Publishing**, v.1063. 2018.

NOURI, Z. et al. Dual anti-metastatic and anti-proliferative activity assessment of two probiotics on HeLa and HT-29 cell lines. **Cell J. (Yakhteh)**, v.18, n.18, p.127–134. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, et al. **WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all**. 2020.

PAJUELO-LOZANO, N. XPA, XPC, and XPD Modulate Sensitivity in Gastric Cisplatin Resistance Cancer Cells. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n.1197, p. 1–11, out. 2018.

PANEBIANCO, C., LATIANO, T., & PAZIENZA, V. Microbiota manipulation by probiotics administration as emerging tool in cancer prevention and therapy. **Frontiers in Oncology**, v.10, p.679. 2020.

PROBIÓTICOS NA QUIMIOPREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

RANJI, P.; AGAH, S.; HEYDARI, Z. Effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* probiotics on the serum biochemical parameters, and the vitamin D and leptin receptor genes on mice colon cancer. **Iran j basic med sci**, v.22, p.631-636. 2019.

REQUENA T, MARTINEZ-CUESTA MC, PELÁEZ C. Diet and microbiota linked in health and disease. **Food Funct**, v.9, p.688-704. 2018.

ROSA, L. S. et al. Antiproliferative and apoptotic effects of probiotic whey dairy beverages in human prostate cell lines. **Food Research International**, v.137, n.109450, nov. 2020.

SABER, A. et al. Cellular and molecular effects of yeast probiotics on cancer. **Critical reviews in microbiology**, v.43, p.96-115. 2016.

SANDERS, M.E. et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature Reviews Gastroenterol Hepatol**, v.16, p.605-616. 2019.

SHARMA, A. Importance of probiotics in cancer prevention and treatment. **Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry**, p.33-45, dez. 2019.

SHARMA, A., VISWANATH, B., & PARK, Y. S. Role of probiotics in the management of lung cancer and related diseases: An update. **Journal of Functional Foods**, v.40, p.625-633, jan. 2018.

SILVA, M.; ERRANTE, P. R. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 33, p. 133-140, out/dez. 2016.

SINGH R. K. et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. **Science**, v.350, p.1084-1089. 2015.

SINGH, R. K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **J Transl Med**, v.15, n.73. 2017.

SO, S. S. Y; WAN, M. L. Y; EL-NEZAMI, H. Probiotics-mediated suppression of cancer. **Current opinion in oncology**, v.29, n.1, p.62-72, jan. 2017.

YAO, Y. et al. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2017.

ETNOFARMACOLOGIA



CAPÍTULO 11

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS

Adegildo Rolim de Abreu JUNIOR ¹
Karinne Kelly Gadelha MARQUES ¹
Juan Carlos Ramos GONÇALVES ²
Geraldo Moisés Wanderley AMORIM ¹
Ramon Ramos Marques de SOUZA ¹

¹Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ²Orientador/Professor do Departamento de Ciências Farmacêuticas, Laboratório de Oncofarmacologia (ONCOFAR), UFPB.
abreu.jr.18@gmail.com

RESUMO: As práticas tradicionais de manuseio de plantas medicinais, bem como sua relevância etnofarmacológica, fomentaram investigações científicas que buscaram validar o uso e elucidar o mecanismo farmacológico de drogas e constituintes derivados. Nesta conjuntura, a espécie *Conyza bonariensis* da família *Asteraceae*, conhecida como “buva” ou “rabo-de-raposa”, é uma planta daninha nativa da América do Sul apresentada tipicamente em culturas como agente antisséptico, antiespasmódico, anti-inflamatório e hemostático, além do seu emprego no alívio da tosse, catapora, dor de cabeça, entre outras ações reportadas. Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica que buscou reunir, analisar, descrever e comparar a composição fitoquímica e propriedades farmacológicas de *C. bonariensis*, descritos em artigos de relevância científica encontrados nas seguintes bases de

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

dados: Scopus, Scielo, Pubmed e Google acadêmico. A constituição fitoquímica de *C. bonariensis* pode variar consideravelmente, dependendo da parte da planta utilizada e o solvente aplicado na extração, sendo rica em metabólitos secundários como flavonoides, alcaloides, glicosídeos, terpenos, entre outros, dos quais são relacionados por desempenhar as ações farmacológicas encontradas. A partir dos resultados de bioensaios, foi constatado que a espécie *C. bonariensis* exibe potente atividade antimicrobiana, citotóxica, antitumoral, antiespasmódica, anti-hiperglicêmica, anti-hemolítica, antioxidante, analgésica e anti-inflamatória a partir de diferentes óleos essenciais, extratos e frações, gerando grande perspectiva no desenvolvimento de novos fármacos derivados de produtos naturais.

Palavras-chave: *Conyza*. Plantas medicinais. Farmacologia. Extratos vegetais.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são frequentemente manipuladas na medicina popular tradicional para o tratamento de inúmeras enfermidades, em virtude da acessibilidade. De acordo com informações da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população mundial é dependente de medicamentos fitoterápicos no âmbito da atenção primária da saúde (SHAKYA, 2016).

Neste cenário, o gênero *Conyza* da família *Asteraceae* é constituído por cerca de 60 espécies de plantas daninhas, distribuídas por regiões de climas temperados e zonas subtropicais em diferentes continentes (OLIVELLA *et al.*, 2015).

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

Por sua vez, a espécie *Conyza bonariensis*, conhecida popularmente como “buva” ou “rabo-de-raposa”, é uma planta anual nativa da América do Sul em regiões tropicais, apresentada tradicionalmente como antisséptica, antiespasmódica, anti-inflamatória e hemostática, além do seu emprego popular no alívio de dores de cabeça, febre, malária, icterícia, anemia falciforme (MUSEMBEI; JOYCE, 2017), catapora, tosse, dor de garganta, constipação, diarreia (GHWANGA; CHACHA, 2019), reumatismos, cistite, nefrite, entre outros (THABIT *et al.*, 2015).

Diversos estudos associaram que estas e outras atividades farmacológicas estão diretamente relacionadas com sua constituição fitoquímica, dado que a planta é rica em metabólitos secundários bioativos tais como: flavonoides, alcaloides, glicosídeos, terpenos, entre outros. (SCHECHTEL *et al.*, 2019).

Diante da grande importância farmacológica da espécie *C. bonariensis*, a presente revisão objetivou reunir, analisar, descrever e comparar achados na literatura científica de investigações fitoquímicas e de atividades biológicas relacionadas a esta planta medicinal, em modelos *in vitro* e *in vivo*.

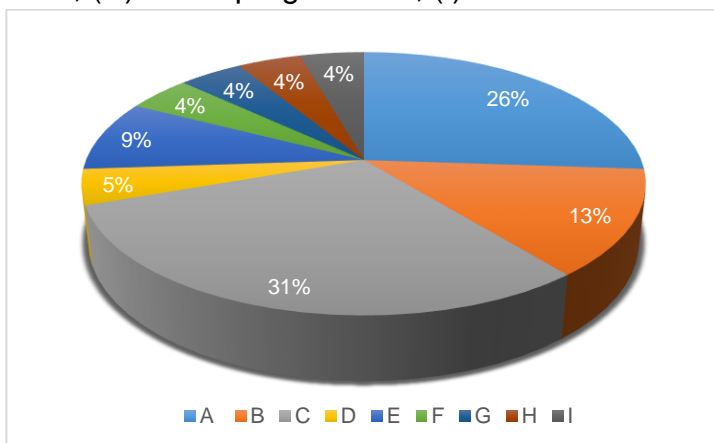
MATERIAIS E MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica que se propôs a analisar resultados farmacológicos de artigos publicados em periódicos indexados e de relevância científica, buscados por meio das seguintes bases de dados: Scopus, Scielo, Pubmed e Google acadêmico. Ao todo, foram coletados 11 artigos entre os anos de 2013 a 2020. Os descritores

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

aplicados foram: *Conyza bonariensis*; antimicrobiano; citotóxico; efeitos farmacológicos; composição química. Na Figura 1 encontram-se expostas a quantidade de artigos (%) encontrados por propriedade biológica pesquisada.

Figura 1. Quantidade de artigos por propriedade biológica. (A) Composição química; (B) Citotóxico; (C) Antimicrobiano; (D) Antiespasmódico; (E) Antioxidante; (F) Anti-inflamatório; (G) Analgésico; (H) Anti-hiperglicêmico; (I) Anti-hemolítico.



Fonte: ABREU-JUNIOR (2020)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise fitoquímica

Os polifenóis constituem um grupo de substâncias fitoquímicas bioativas com hidroxilas ligadas a anéis aromáticos que ocorrem na composição das plantas medicinais, sendo subdivididos em classes de compostos tais como: flavonoides (antocianinas, flavonas, flavanonas e catequinas), ácidos

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES
FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

fenólicos, lignanas e estilbenos (JAKOBEK, 2015). A espécie *C. bonariensis*, assim como outras plantas de caráter invasivo pertencentes ao mesmo gênero, é composta por esses e outros metabólitos secundários, em sua maioria: glicosídeos, alcaloides, terpenos, taninos, entre outras substâncias (SCHECHTEL *et al.*, 2019), como é demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Composição química de extratos e óleos da espécie *C. bonariensis*.

COMPOSTO/PARTE DA PLANTA	MÉTODO	PRINCIPAIS CONSTITUINTES	REFERÊNCIA
EE (inteiras)	HPLC	Fenóis totais (144,1 mg GAE/g), flavonoides (134,0 mg quercetina/g) e taninos (0,99 mg GAE/g).	THABIT <i>et al.</i> , 2015
EH (folhas)		Fenóis totais (1,026 a 3,549 mg GAE/100g), flavonoides (372-1,582 mg CE/100g) e ortodifenólicos (950-3,857 mg CAE/100g).	SCHECHTEL <i>et al.</i> , 2019
EM (folhas)	-	Esteroides livres e cumarinas.	PAULA <i>et al.</i> , 2019
EM (raízes)		Flavonoides, taninos, esteroides livres, antraquinonas reduzidas e cumarinas.	
EM (partes aéreas)	Maceração	Saponinas, antraquinonas, terpenoides, taninos, alcaloides,	SALEEM <i>et al.</i> , 2015

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES
FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

		glicosídeos e flavonoides.	
OE (partes aéreas)	GC-MS	Trans- β -farneseno (37,8%), trans-ocimeno (20,7%), B-sesquifelandreno (9,8%), α -farneseno (5,6%), limoneno (5,1%).	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2013
		Limoneno (8,26%), β -pineno (5,37%), trans-ocimeno (3,74%), (E)- β -farneseno (3,17%) e α -pineno (2,25%).	MUSEMBEI; JOYCE, 2017

Legenda: EE: extrato etanólico; EH: extrato hidroalcolico; EM: extrato metanólico; OE: Óleo essencial; HPLC: cromatografia líquida de alta eficiência; GC-MS: cromatografia gasosa por espectrometria de massa; GAE: ácido gálico, usado como padrão; CE: catequina; CAE: ácido clorogênico.

Foi evidenciado que o extrato etanólico (EE) a 90%, obtido de plantas inteiras de *C. bonariensis* coletadas no lêmén, detinha fenóis, flavonoides e taninos (THABIT *et al.*, 2015). Por outro lado, outro estudo propôs que o extrato hidroalcolico (EH) (água/etanol) das folhas da planta coletada no Paraná, Brasil, em diferentes concentrações de solventes, obteve também fenóis e flavonoides além de orto-difenólicos; foi descrito que a extração mais eficiente dos compostos fenólicos totais deu-se com o solvente água-etanol (50:50 v/v), a qual obteve 3,549 mg GAE/100g (SCHECHTEL *et al.*, 2019).

A investigação fitoquímica do óleo essencial (OE) das partes aéreas da planta coletada em Mérida, Venezuela, apurou que cerca de 13 compostos que representam 92,8% dos totais

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS

foram identificados, sendo majoritários os sesquiterpenos (59,5%) (ARAÚJO *et al.*, 2013) detalhados na Tabela 1. Em outro estudo que utilizou o mesmo método de extração, foram identificados 37 constituintes do OE obtido das partes aéreas, que teve como componentes prevaletentes os hidrocarbonetos monoterpênicos (30,72%) (MUSEMBEI; JOYCE, 2017), o que difere dos achados de Araújo *et al.* (2013). Em suma, a presença de terpenos é geralmente observada em óleos essenciais, dado que são os compostos majoritários (FELIPE; BICAS, 2017).

Essa discrepância no perfil químico entre as duas investigações pode ser interpretada diante de uma mudança na rota de biossíntese dos metabólitos secundários, em consequência de variações de condições ambientais ou do plantio, uma vez que vários fatores estão associados como sazonalidade, geografia, tipos de solo, tensões ambientais como: temperatura, radiação ultravioleta, estresse de salinidade, entre outros (LI *et al.*, 2020).

Atividade antimicrobiana

A planta *C. bonariensis* é frequentemente utilizada na medicina popular tradicional pelas suas propriedades antissépticas (MUSEMBEI; JOYCE, 2017). A Tabela 2 apresenta os principais resultados demonstrados de atividade antimicrobiana com a planta que buscaram elucidar o possível efeito farmacológico, destacando-se ações antibacterianas e antifúngicas.

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS

Tabela 2. Atividades antimicrobianas de partes variadas de *C. bonariensis* em diferentes extratos e óleos.

COMPOSTO/P ARTE DA PLANTA	ATIVIDADE	ORGANISMO TESTADO	EFEITO	REFERÊNCIA
OE (partes aéreas)	Antibacteriano	<i>Ec</i>	CIM: 12,5%	MUSEMBEI; JOYCE, 2017
		<i>St</i>	CIM: 6,25%	
		<i>Bc</i>	CIM: 25-50 µg/mL	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2013
		<i>Se</i>	CIM: 100-200 µg/mL	
		<i>Bs</i>	—	
		<i>Sa</i>		
		<i>Ss</i>		
		<i>Ef</i>		
		<i>Pm</i>		
		<i>Ec</i>		
	<i>Pa</i>			
	Antifúngico	<i>Cp</i>		
		<i>Ck</i>		
		<i>Af</i>		
<i>Afu</i>				
		<i>Ca</i>	CIM: 100-200 µg/mL	
FC	Antibacteriano	<i>K</i>	ZI: 9 mm (18 mg/disc)	SHAH <i>et al.</i> , 2013
		<i>S</i>	—	
		<i>Ec</i>	ZI: 14 mm (18 mg/disc)	
	Antifúngico	<i>Cc</i>	%I: 32	
		<i>An</i>	%I: 25	
EM	Antibacteriano	<i>Ec</i>	ZI: 12 mm (18 mg/disc)	
	Antifúngico	<i>Cc</i>	%I: 29	

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS

FAE-FC (folha/ raíz)		<i>Ca</i>	CIM: 0,7812 mg/mL	GHWANGA; CRACHA, 2019
FAE (haste/ raiz/ folha)	Antibacteriano	<i>Sty</i>	CIM: 1,5625 mg/mL	
		<i>St</i>	CIM: 0,78125 mg/mL	
		<i>Pa</i>	CIM: 0,78125 mg/mL	
		<i>Ec</i>	CIM: 0,39062 5 mg/mL	
FAE-FC (folha/ raíz)		<i>Sa</i>	CIM: 1,5625 mg/mL	
FC (folhas/ haste)		<i>Cn</i>	CIM: 0,78125 mg/mL	
EM (folhas, Raízes)	Antifúngico	<i>Ca, Cg e Ck.</i>	CIM: 500- 1000 mg/mL	PAULA <i>et al.</i> , 2018
EM (folhas)		<i>Cp</i>	CIM: 150 mg/mL	
EM (raízes)		<i>Ef</i>	CIM: 250 mg/mL	
EM (raízes, folhas)		<i>Sa, Sp, Ec, Kp, Pa, Sf, Pm e Ea</i>	CIM: = > 500 mg/mL	
EE (inteira)	Antibacteriano	<i>Ec</i>	ZI: 14,6 (20 mg/mL)	THABIT <i>et al.</i> , 2015
		<i>Sd</i>	ZI: 15,0 (20 mg/mL)	

**ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES
FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS**

		<i>St</i>	ZI: 15,8 (20 mg/mL)	
		<i>Sp</i>	ZI: 16,2 (20 mg/mL)	
		<i>Sa</i>	ZI: 19,2 (20 mg/mL)	
Tintura (folhas)	Antifúngico	<i>Ca</i>	CIM: 9% (v/v)	MUSSIN et al., 2017
		<i>Cp</i>	CIM: 4,5% (v/v)	
		<i>Ms</i>	CIM: 7% (v/v)	
		<i>Mf</i>	CIM: 6,5% (v/v)	
		<i>Mg</i>	CIM: 5% (v/v)	
		<i>Tr</i>	CIM: 4,5% (v/v)	
		<i>Tm</i>	CIM: 9,5% (v/v)	
	<i>Mc</i>	CIM: 4% (v/v)		
	Antibacteriano	<i>Sa</i>	CIM: 6,5% (v/v)	

Legenda: (—): efeito inativo; CIM: concentração inibitória mínima; ZI: zona de inibição; %I: porcentagem de inibição; OE: óleo essencial; FC: fração clorofórmica; FAE: fração acetato de etila; EM: extrato metanólico; EE: extrato etanólico; *Ec*: *Escherichia coli*; *St*: *Salmonella typhi*; *Bc*: *Bacillus cereus*; *Se*: *Staphylococcus epidermidis*; *Bs*: *Bacillus subtilis*; *Sa*: *Staphylococcus aureus*; *Ss*: *Staphylococcus saprophyticus*; *Ef*: *Enterococcus faecalis*; *Pm*: *Proteus mirabilis*; *Pa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *Cp*: *Candida parapsilosis*; *Ck*: *Candida krusei*; *Ca*: *Candida albicans*; *Af*: *Aspergillus flavus*; *Afu*: *Aspergillus fumigatus*; *K*: *Klebsiella*; *S*: *Shigella*; *Cc*: *Cladosporium cucumerinum*; *An*: *Aspergillus niger*; *Sty*: *Salmonella typhimurium*; *Cn*: *Cryptococcus neoformans*; *Cg*: *Candida glabrata*; *Sp*: *Streptococcus pyogenes*; *Kp*: *Klebsiella pneumoniae*; *Sf*: *Shigella flexneri*; *Ea*: *enterobacter aerogenes*; *Sd*: *Shigella dysenteriae*; *Ms*: *Malassezia*

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

sympodialis; Mg: *Malassezia globosa*; Mf: *Malassezia furfur*; Tr: *Trichophyton rubrum*; Tm: *Trichophyton mentagrophytes*; Mc: *Microsporum canis*.

O OE teve seu potencial antimicrobiano avaliado por dois trabalhos que divergiram quanto a composição fitoquímica e o efeito frente *Escherichia coli*, uma cepa de bactéria gram-negativa. Para Araújo *et al.* (2013), o OE não teve atividade antibacteriana detectada em *E. coli*, em contrapartida foi reportado por Musembi e Joyce (2017) que o mesmo exibiu efeito, possuindo uma CIM (concentração inibitória mínima) no valor de 12,5%.

Os metabólitos secundários, isolados ou agindo por efeito sinérgico, podem ser responsáveis pelas ações reportadas (SINGH, 2015), portanto, essa distinção de resultados pode ser consequência da diferença dos mesmos encontrados na constituição dos óleos testados, visto que a análise fitoquímica do óleo utilizado por Araújo *et al.* (2013) apresenta sesquiterpenos, como trans- β -farneseno, majoritariamente, já o composto de Musembi e Joyce (2017) contém hidrocarbonetos monoterpênicos, como o limoneno, em maior concentração.

Investigações posteriores demonstraram que alguns hidrocarbonetos monoterpênicos isolados, que também estão presentes na composição dos OE, tais como: ocimeno, γ -terpineno, α -pineno, β -pineno, terpinoleno, entre outros, exibiram efeito antimicrobiano frente algumas cepas de bactérias gram-positivas, gram-negativas e em fungos como *C. albicans* por exemplo. Em especial, o limoneno foi um forte agente bioativo contra *E. coli* e outras cepas (IȘCAN, 2017).

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

Os bioensaios de Paula *et al.* (2018) constataram que o EM das folhas (10-100 mg/kg, p.o.) exibiu atividade protetora, análoga ao controle positivo meropenem (antibiótico padrão), na infecção bacteriana sistêmica contra *S. aureus* em camundongos. A mesma eficácia não foi vista contra *E. coli* e com o extrato metanólico das raízes.

Os extratos da planta *C. bonariensis* são ricos em flavonoides (THABIT *et al.*, 2015), metabólitos secundários que tem potencial ação antibacteriana reportada, com mecanismo de ação capaz de romper a bicamada lipídica (GÓRNIAK; BARTOSZEWSKI; KRÓLICZEWSKI, 2019). Outros polifenóis presentes na constituição dos extratos podem corroborar para a indução do efeito antimicrobiano por sinergismo, como por exemplo os taninos que atuam limitando o crescimento microbiano (PEREIRA *et al.*, 2015).

De acordo com Ghwanga e Cracha (2019) as diferentes frações de *C. bonariensis* apresentaram maior efetividade antimicrobiana quando eram combinados entre si, salientando um efeito sinérgico promissor. A maior inibição do fungo *C. albicans* (CIM: 0,78125 mg/mL) deu-se entre a combinação das frações: acetato de etila (folhas) com clorofórmio (raízes); em contraste, a fração acetato de etila desacompanhada obteve a CIM no valor de 1,5625 mg/mL (Tabela 2). A *E. coli* foi a cepa bacteriana mais sensível, porém apenas entre as duas combinações de frações: acetato de etila (folhas) com clorofórmio (folhas) e clorofórmio (folhas) com acetato de etila (raízes), com valores de CIM: 0,390625 mg/mL em ambos.

Neste contexto, inúmeras investigações indicaram que os efeitos sinérgicos de extratos das plantas também podem ser explorados de outras formas, como quando associados a

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS

antibióticos convencionais, auxiliando a terapia antimicrobiana ao aumentar o efeito farmacológico diminuindo o CIM, benefício este que além de ser uma fonte de escape da resistência bacteriana também beneficia a utilização de antimicrobianos ineficazes quando isolados (CHEESMAN *et al.*, 2017).

Por fim, a espécie *C. bonariensis* expressa relevante atividade farmacológica contra microrganismos em diferentes óleos, extratos e frações, tanto isolados quanto combinados entre si, sendo sugerido que o efeito sinérgico entre extratos seja de grande aplicabilidade terapêutica.

Atividade citotóxica e antitumoral

As abordagens quimioterápicas tradicionais atualmente empregadas em oncologia, detém de uma série de efeitos deletérios e colaterais, geralmente explicados pela ausência de seletividade e elevada toxicidade, tanto sobre as células cancerosas quanto as células e tecidos sadios. Em consequência, é crescente a busca por novos fármacos candidatos que reduzam tais efeitos adversos.

As plantas medicinais com sua relevância etnofarmacológica entra em pauta como uma fonte alternativa, tendo em vista que, das 175 moléculas antitumorais introduzidas no mercado entre os anos de 1940 e 2010, cerca de 75% das são provenientes de produtos naturais ou de seus derivados sintéticos bioativos (TORQUATO *et al.*, 2017).

Neste contexto, é expressivo o número de investigações citotóxicas e antitumorais utilizando-se de plantas do gênero *Conyza*, todavia, poucos objetivaram estudar a ação de

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES
FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*
produtos derivados da espécie *C. bonariensis* sobre células
tumoriais, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Atividades citotóxicas e antitumorais de óleo essencial e extratos da espécie *C. bonariensis* em modelos *in vivo* e *in vitro*.

COMPOSTO/PARTE DA PLANTA	MODELO	LINHAGEM CELULAR	EFEITO	REFERÊNCIA
OE (partes aéreas)	<i>In vitro</i>	HeLa	IC ₅₀ : 42,7 µg/mL	ARAÚJO <i>et al.</i> , 2013
		MCF-7	IC ₅₀ : 23,7 µg/mL	
		A-549	IC ₅₀ : 45,8 µg/mL	
		Vero	IC ₅₀ : 33,3 µg/mL	
EH (folhas)	<i>In vitro</i>	A-549	IC ₅₀ : 1.000 µg/mL	SCHECHTEL <i>et al.</i> , 2019
		HCT-8	IC ₅₀ : 552,6 µg/mL	
			GI ₅₀ : 259,4 µg/mL	
IMR90	IC ₅₀ : 800 µg/mL			
EM (partes aéreas)	<i>In vivo</i>	-	Dose: 600 mg/kg	SALEEM <i>et al.</i> , 2015

Legenda: HeLa (carcinoma cervical humano); MCF-7 (câncer de mama humano); A-549 (carcinoma pulmonar humano); Vero (rim de macaco verde africano sadio); IMR90 (fibroblasto de pulmão humano sadio) e HCT-8 (adenocarcinoma colorretal ileocecal humano).

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

Utilizando-se modelos *in vitro*, Araújo *et al.* (2013) verificou que o OE das partes aéreas de *C. bonariensis* possuía alta citotoxicidade frente às células de carcinoma cervical humano (HeLa), câncer de mama humano (MCF-7) e carcinoma pulmonar humano (A-549), na fase *lag* de crescimento, com IC₅₀ nos valores de: 1,4, 20,9 e 41,3 µg/mL respectivamente. Tais valores foram inferiores quando comparados com a citotoxicidade induzida durante a fase *log* ou exponencial do crescimento celular (Tabela 3). O mesmo estudo atribuiu que o possível mecanismo de ação envolvido na diminuição da toxicidade diante da mudança das fases, seja a biossíntese da proteína E-caderina.

A E-caderina é uma proteína da família das caderinas com relevância funcional na adesão celular dependente de cálcio e formação de junção celular. A perda da sua expressão está relacionada com a progressão do tumor e metástase. Em contrapartida, a relevância antitumoral, como é demonstrado em estudos experimentais, está na re-expressão da E-caderina em células cancerígenas que não a expressava, sendo esta volta da síntese associada à prevenção da progressão e da invasão tumoral, além de estar conectada com a inibição da proliferação por contato (MENDONSA; NA; GUMBINER, 2018).

Enquanto o OE de *C. bonariensis* apresentou potente atividade citotóxica contra as células A-549, outra pesquisa indicou que o EH liofilizado desta planta induziu baixa ação nesta mesma linhagem. Apesar do alto valor de IC₅₀ (1.000 µg/mL), foi relatado que o extrato promoveu uma função antiproliferativa contra a linhagem de adenocarcinoma colorretal ileocecal humano (HCT-8). O GI₅₀, concentração da droga que inibe 50% da proliferação celular, foi outro parâmetro

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS

analisado neste estudo, com valor observado de 259,4 µg/mL nesta mesma linhagem. Foi revelado, ainda, que o EH estimulou a proliferação das células de fibroblasto de pulmão humano não cancerosas (IMR90) (SCHECHTEL *et al.*, 2019).

A parada do ciclo celular e a apoptose compreendem os principais mecanismos de morte celular pela qual os produtos naturais agem (HASANPOURGHADI; PANDURANGAN; MUSTAFA, 2018). O estresse oxidativo é um desequilíbrio na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), estes por sua vez, quando estão em níveis excessivos são tóxicos para a célula e podem desencadear a ativação de morte celular por apoptose (REDZA-DUTORDOIR; AVERILL-BATES, 2016).

Segundo Schechtel *et al.* (2019), o EH de *C. bonariensis* (10-100 µg/mL) não foi capaz de induzir a formação de ROS na linhagem cancerígena A-549 e na sadia IMR90, coincidindo com os dados apresentados de citotoxicidade. Não foi relatado experimentos utilizando a linhagem HCT-8.

O EM das partes aéreas teve seu potencial antitumoral avaliado em modelo *in vivo*, utilizando camundongos albinos suíços (Tabela 3). Saleem *et al.* (2015) observaram que o composto diminuiu o rendimento do tumor, sua incidência, carga tumoral e o número cumulativo de papiloma na carcinogênese cutânea. Foi constatado que a dose de 300 mg/kg/dia inibiu a formação do tumor em até 20%, enquanto que a dose mais alta testada, 600 mg/kg/dia, reduziu em 40%.

Em suma, podemos concluir que tanto o OE quanto o EM das partes aéreas de *C. bonariensis* exibem maiores atividades citotóxicas e antitumorais em comparação ao EH, necessitando uma maior investigação em relação ao mecanismo de ação.

Demais atividades farmacológicas

Muitos dos medicamentos antiespasmódicos inclusos no mercado são derivados de plantas, devido a seus metabólitos secundários, como é o exemplo da atropina, um alcaloide presente na constituição da escopolamina (BAYAD, 2016). Membros da família *Asteraceae* apresentam um número elevado de compostos isolados com atividade antiespasmódica, como é o exemplo da *Conyza filaginoides* (MARTÍNEZ-PÉREZ *et al.*, 2018).

Dentro desse panorama, bioensaios conduzidos por Toso e Boeris (2017) demonstraram que, o EM das partes aéreas de *C. bonariensis* exibiu efeito antiespasmódico em camundongos fêmeas *Mus musculus*. Os experimentos revelaram que, diante do progresso da substância radiopaca no trato gastrointestinal, o tempo de esvaziamento gástrico e de evacuação da substância foi de 60 e 360 minutos respectivamente, contra 30 e 180 minutos do grupo controle (excipiente), respectivamente (Tabela 4).

Apesar de não conclusivo o mecanismo de ação antiespasmódico, estudos apontam na possível ativação de canais de K^+ dependentes de ATP e concomitante redução de Ca^{2+} extracelular, conforme evidenciado por outros estudos semelhantes (MARTÍNEZ-PÉREZ *et al.*, 2018).

Uma das abordagens terapêuticas da diabetes mellitus é a inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase, em razão da atuação da α -amilase em catalisar a hidrólise de polissacarídeos como o amido, e a α -glicosidase hidrolisando moléculas de dissacarídeos em glicose (TASLIMI; GULÇIN, 2017). Achados de Schechtel *et al.* (2019) indicaram que 20

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

µg/mL do EH liofilizado da *C. bonariensis*, exibe atividade de inibição das enzimas, demonstrando, portanto, que o extrato possui funções anti-hiperglicêmicas.

Tabela 4. Outras atividades farmacológicas reportadas na literatura científica da espécie *C. bonariensis*.

COMPOSTO/PARTE DA PLANTA	ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	EFEITO OBSERVADO	REFERÊNCIA	
EM (partes aéreas)	Antiespasmódico	TEG: 60 min. ES: 360 min.	TOSO; BOERIS, 2017	
EH (liofilizado)	Anti-hiperglicêmico	IA: 40%. IG: 52%. IC ₅₀ : 435,4 µg/mL.	SCECHTEL <i>et al.</i> , 2019	
	Anti-hemolítico	Proteção dos eritrócitos humanos.		
H ₂ O-EtOH (50:50 v/v)	Antioxidante	TRC: 3,308 ± 100 mg QE/100g.		
		DPPH: 151 ± 7 mg AAE/100g.		
		FRAP: 4,435 ± 103 mg AAE/100g.		
		CP. Fe ²⁺ : 35 ± 2% Fe ²⁺ .		
		OHCR: 863 mg GAE/L.		
EE		DPPH: 94,57%. BβC: 92,4%		THABIT <i>et al.</i> , 2015
	Anti-inflamatório	EEPR: 79%		BUKHARI <i>et al.</i> , 2018
FB	TCIAA: 72%			
EM	TCIAA: 80%			
EM	TF: 61%			

Legenda: TEG: tempo de esvaziamento gástrico; ES: evacuação da substância; IA: inibição de α-amilase; IG: inibição de α-glicosidase; TRC: capacidade de redução total; QE: quercetina equivalente; AAE: ácido ascórbico equivalente; FRAP: capacidade antioxidante redutora de ferro; CP.Fe²⁺: capacidade quelante de Fe²⁺; OHCR: oxidação de homogenato de

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

cérebro dos ratos; B β C: branqueamento de β -caroteno; EEPR: ensaio de edema de pata de rato induzido por carragenina; FB: fração butanólica; TCIAA: teste de contorção por indução de ácido acético; TF: teste da formalina.

Schechtel *et al.* (2019) também exploraram o potencial anti-hemolítico e antioxidante do EH de *C. bonariensis*, caracterizando uma capacidade de proteção dos eritrócitos humanos dependente da dose contra a hemólise em condições hipotônicas (0,3 e 0,4% w/v NaCl). Em diferentes ensaios com concentrações distintas de solventes, foi constatado que a extração H₂O-EtOH (50:50 v/v) detém de uma capacidade antioxidante, como é demonstrado na Tabela 4. Utilizando ratos Wistar machos, a avaliação da capacidade antioxidante com base na oxidação de homogenato de cérebro dos ratos, teve como resultado a inibição entre 33% e 66%. Thabit *et al.* (2015) também validou o potencial antioxidante da planta, descrevendo que o EE, a partir do ensaio de branqueamento de β -caroteno, teve uma capacidade de inibição do branqueamento (92,4%) superior ao controle positivo TBHQ, um antioxidante de referência.

A presença de flavonoides pode influenciar a atividade antioxidante encontrada na planta, uma vez que é atribuído a estes compostos a ação de eliminação de radicais livres (VICENTE; BOSCAIU, 2018), assim como em outras substâncias fenólicas que contribuem ampliadamente por também apresentarem atividade anti-inflamatória, regulando a síntese de citocinas pró-inflamatórias e expressão gênica (YAHFOUFI *et al.*, 2018).

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

Bukhari *et al.* (2018) validaram uma potencial atividade anti-inflamatória e anti-nociceptiva em ratos Wistar de ambos sexos (Tabela 4). Neste estudo, concluiu-se que o mecanismo de ação analgésico a qual o extrato atua seja o mesmo dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), que inibem as isoformas das enzimas ciclo-oxigenases (COX), mecanismo pelo qual muitas plantas medicinais com propriedades antinociceptivas agem, assim como também por vias gabaérgicas e opióides (AL-SNAFI, 2018) como é induzido pela espécie *C. filaginoides* (OVALLE-MAGALLANES; DÉCIGA-CAMPOS; MATA, 2015).

CONCLUSÃO

Os dados científicos apresentados nesta revisão, corroboram e justificam o emprego da planta *Conyza bonariensis* como um agente antimicrobiano, citotóxico, antitumoral, antiespasmódico, anti-hiperglicêmico, anti-hemolítico, antioxidante, analgésico e anti-inflamatório em modelos *in vivo* e *in vitro*. Adicionalmente, verificou-se que a composição fitoquímica apresentada por uma série de estudos distintos, influenciou significativamente no efeito obtido, de acordo com a parte da planta manuseada.

Os óleos essenciais, extratos e frações de *C. bonariensis* promoveram efeitos farmacológicos promissores, assim como também podem ser fontes de constituintes químicos bioativos, gerando uma grande perspectiva quanto a contribuição da planta para o desenvolvimento de novos medicamentos à base de produtos naturais.

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES
FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-SNAFI, Ali Esmail. Arabian medicinal plants with analgesic and antipyretic effects-plant based review (Part 1). **IOSR Journal of Pharmacy**, v. 8, n. 6, p. 81-102, 2018.

ARAUJO, Liliana et al. Chemical Composition and Biological Activity of Conyza Bonariensis Essential Oil Collected in Mérida, Venezuela. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 8, p. 1934578X1300800838, 2013. DOI: [10.1177/1934578X1300800838](https://doi.org/10.1177/1934578X1300800838).

BAYAD, Aida E. The antidiarrheal activity and phytoconstituents of the methanol extract of *Teucrium oliverianum*. **Global Vet.**, v. 16, p. 93-99, 2016. DOI: [10.5829/idosi.gv.2016.16.01.102115](https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2016.16.01.102115)

BUKHARI, Ishfaq Ali et al. Peripheral analgesic and anti-inflammatory activities of the methanolic extracts of *Conyza bonariensis* and its fractions in rodents models. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACOLOGY**, v. 14, n. 1, p. 144-150, 2018. DOI: [10.3923/ijp.2018.144.150](https://doi.org/10.3923/ijp.2018.144.150).

CHEESMAN, Matthew J. et al. Developing new antimicrobial therapies: are synergistic combinations of plant extracts/compounds with conventional antibiotics the solution?. **Pharmacognosy reviews**, v. 11, n. 22, p. 57, 2017. DOI: [10.4103/phrev.phrev_21_17](https://doi.org/10.4103/phrev.phrev_21_17).

DE PAULA, Cristiane Coimbra et al. Antimicrobial screening of medicinal plants popularly used in Mato Grosso for treating infections: Advances on the evaluation of *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist in vitro and in vivo antibacterial activities. **Pharmacognosy Journal**, v. 10, n. 6s, 2018. DOI: [10.5530/pj.2018.6s.28](https://doi.org/10.5530/pj.2018.6s.28).

FELIPE, Lorena O.; BICAS, Juliano L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, v. 39, n. 2, p. 120-130, 2017. DOI: [10.21577/0104-8899.20160068](https://doi.org/10.21577/0104-8899.20160068).

TORQUATO, Heron et al. Anti-cancer Phytometabolites targeting cancer stem cells. **Current genomics**, v. 18, n. 2, p. 156-174, 2017. DOI: [10.2174/1389202917666160803162309](https://doi.org/10.2174/1389202917666160803162309).

GHWANGA, A. A. K.; CHACHA, M. In Vitro Antimicrobial Activity of *Conyza bonariensis* and *Tribulus terrestris* Growing in Tanzania. **Herb Med**, v. 5, n. 1, p. 4, 2019.

GÓRNIAK, Ireneusz; BARTOSZEWSKI, Rafał; KRÓLICZEWSKI, Jarosław. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, n. 1, p. 241-272, 2019. DOI: [10.1007/s11101-018-9591-z](https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z).

HASANPOURGHADI, Mohadeseh; PANDURANGAN, Ashok Kumar; MUSTAFA, Mohd Rais. Modulation of oncogenic transcription factors by bioactive natural products in breast cancer. **Pharmacological research**, v. 128, p. 376-388, 2018. DOI: [10.1016/j.phrs.2017.09.009](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.09.009).

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE *CONYZA BONARIENSIS*

- İŞCAN, Gökalp. Antibacterial and Anticandidal Activities of Common Essential Oil Constituents. **Records of Natural Products**, v. 11, n. 4, 2017.
- JAKOBEK, Lidija. Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. **Food Chemistry**, v. 175, p. 556-567, 2015. DOI: [10.1016/j.foodchem.2014.12.013](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.12.013).
- LI, Yanqun et al. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 148, p. 80-89, 2020. DOI: [10.1016/j.plaphy.2020.01.006](https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006).
- MARTÍNEZ-PÉREZ, Edith Fabiola et al. Natural Antispasmodics: Source, Stereochemical Configuration, and Biological Activity. **BioMed research international**, v. 2018, 2018. DOI: [10.1155/2018/3819714](https://doi.org/10.1155/2018/3819714).
- MENDONSA, Alisha M.; NA, Tae-Young; GUMBINER, Barry M. E-cadherin in contact inhibition and cancer. **Oncogene**, v. 37, n. 35, p. 4769-4780, 2018. DOI: [10.1038/s41388-018-0304-2](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0304-2).
- MUSEMBEI, Racheal; JOYCE, Kiplimo Jepkorir. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from Kenyan *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist. **Science Letters**, v. 5, n. 2, p. 180-185, 2017.
- MUSSIN, Javier Esteban et al. Inhibitory activity of *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist tincture against fungi and bacteria causing superficial infections. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 22, n. 3, 2017.
- OLIVELLA, Julia et al. Aspectos botânicos, ecofisiológicos e diferenciação de espécies do gênero *Conyza*. **Informe Técnico. CONICET**, 2015.
- OVALLÉ-MAGALLANES, Berenice; DÉCIGA-CAMPOS, Myrna; MATA, Rachel. Antinociceptive and hypoglycaemic evaluation of *Conyza filaginoides* (DC) Hieron Asteraceae. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 12, p. 1733-1743, 2015.
- PEREIRA, A. Vieira et al. Tannins obtained from medicinal plants extracts against pathogens: antimicrobial potential. **Battle Against Microb. Pathog. Basic Sci. Technol. Adv. Educ. Programs**, p. 228-235, 2015.
- REDZA-DUTORDOIR, Maureen; AVERILL-BATES, Diana A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1863, n. 12, p. 2977-2992, 2016.
- SALEEM, Mohammad et al. Cytotoxic effect of methanol extract of *Conyza bonariensis* on DMBA-induced skin carcinogenesis: An in vivo study. **Bangladesh Journal of Pharmacology**, v. 10, n. 2, p. 467-74, 2015.
- SINGH, R. Medicinal plants: A review. **Journal of Plant Sciences**, v. 3, n. 1-1, p. 50-55, 2015.
- SHAKYA, Arvind Kumar. Medicinal plants: future source of new drugs. **International Journal of Herbal Medicine**, v. 4, n. 4, p. 59-64, 2016.

ANÁLISE DA COMPOSIÇÃO FITOQUÍMICA E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE CONYZA BONARIENSIS

SCHECHTEL, Suzane Lucas et al. Flaxleaf Fleabane Leaves (*Conyza bonariensis*), A New Functional Nonconventional Edible Plant?. **Journal of food science**, v. 84, n. 12, p. 3473-3482, 2019. DOI: 10.1111/1750-3841.14848.

SHAH, Nisar Zamin et al. Antimicrobial and phytotoxic properties of *Conyza bonariensis*. **Pharmacy and Pharmacology. Research**, v. 1, n. 1, p. 8-11, 2013.

TASLIMI, Parham; GULÇIN, İlhami. Antidiabetic potential: In vitro inhibition effects of some natural phenolic compounds on α -glycosidase and α -amylase enzymes. **Journal of biochemical and molecular toxicology**, v. 31, n. 10, p. e21956, 2017.

THABIT, Saleh et al. Antioxidant and antibacterial activities of extracts from *Conyza bonariensis* growing in Yemen. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 28, n. 1, 2015.

TOSO, Ricardo Enrique; BOERIS, Mónica Alejandra. Validación de la actividad antiespasmódica de *Sida rhombifolia*, *Baccharis articulata*, *Chenopodium ambrosioides* y *Conyza bonariensis*. **Ciencia Veterinaria**, v. 12, n. 1, p. 20-24, 2017.

VICENTE, Oscar; BOSCAIU, Monica. Flavonoids: Antioxidant compounds for plant defence... and for a healthy human diet. **Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca**, v. 46, n. 1, p. 14-21, 2018.

YAHFOUFI, Nour et al. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1618, 2018.

CAPÍTULO 12

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Sparattanthelium botocudorum* (HERNANDIACEAE)

Genésio José da Silva NETO¹

Jéssica Andréia Pereira BARBOSA²

Bruno Anderson de MORAIS³

Amanda Reges de SENA⁴

Tonny Cley Campos LEITE^{5,6}

¹ Discente do curso de Técnico em Alimentos, IFPE; ² docente do curso de enfermagem, FACOTTUR; ³ Discente do curso de Licenciatura em Química, IFPE; ⁴ Docente do Curso de Técnico em Alimentos, IFPE; ⁵ Orientador/Técnico do Laboratório de Bromatologia e Química Orgânica, IFPE.

Tonny.leite@barreiros.ifpe.edu.br

RESUMO: *Sparattanthelium botocudorum* é uma angiosperma pertencente à família Hernandiaceae Bluem, sendo endêmica do Brasil, podendo ser encontrada nas regiões do norte, nordeste, centro-oeste e sudeste. O gênero *Sparattanthelium* ainda tem pouco estudo de suas propriedades medicinais, partindo disso, este trabalho tem como objetivo dosear os fenólicos taninos e flavonoides totais e avaliar a atividade antioxidante de *Sparattanthelium botocudorum*. As folhas foram secas, moídas e extraídas com os solventes: hexano, acetato de etila e metanol, efetuou-se o perfil fitoquímico e doseou-se os compostos fenólicos, taninos e flavonoides totais e avaliou-se a atividade antioxidante, após todos os testes, efetuou-se a comparação de médias por Scott-Knott a 5 % de probabilidade. Na análise do perfil fitoquímico a espécie apresentou 6 das 8 classes dos metabólitos pesquisados, já nos doamentos o extrato metanólico se destacou comparado ao acetato, com exceção dos flavonoides, na atividade antioxidante novamente

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

o extrato metanólico apresentou maior capacidade antioxidante comparada ao acetato. É possível concluir que a espécie *S. botocudorum* pode ser utilizada na área medicinal devido ao conteúdo de fenólicos totais e sua atividade antioxidante, porém novos estudos devem ser efetuados.

Palavras-chave: Fitoquímica. Metabolitos especiais. Plantas medicinais.

INTRODUÇÃO

Os produtos naturais são empregados como alimentos, produtos nutracêuticos e agentes terapêuticos por povos do mundo inteiro, desde a antiguidade, no combate de doenças, desde infecções até doenças crônicas, além de servir como modelo estrutural em diversos medicamentos e agentes bioativos (SILVA et al., 2020). O conhecimento empírico sobre as plantas no decorrer dos anos nos mostra que estas são eficazes aos cuidados a saúde (FLOR et al., 2015).

Apesar do crescimento exacerbado da medicina moderna, a utilização de plantas medicinais por populações indígenas, quilombolas, comunidades rurais é bastante significativa, uma vez que muitos não tem acesso a medicamentos. O uso dessas plantas acaba se tornando uma alternativa no tratamento de doenças e o conhecimento das propriedades das plantas acabam sendo passados de geração em geração (BADKE et al., 2016).

Hernandiaceae Blume é uma família botânica das angiospermas de distribuição tropical com ampla presença nas áreas costeiras e composta por apenas cinco gêneros e 58 espécies, devido à falta de conhecimento mundial sobre a família em geral, pouco se sabe sobre sua diversidade. No

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

Brasil estão presentes os gêneros *Hernandia*, *Gyrocarpus* e *Sparattanthelium* perfazendo 12 espécies desta família (CHRISTENHUSZ; BYNG, 2016).

O gênero *Sparattanthelium* é composto por 20 espécies no mundo, no Brasil estão presentes 5 espécies, distribuídas nos biomas Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica, desde a região norte até a sudeste. *Sparattanthelium* difere no Brasil de *Gyrocarpus* e *Hernandia*, pois se apresenta também como liana enquanto os demais são essencialmente arbustos (CARRIJO; CRIST, 2020).

Sparattanthelium botocudorum conhecido popularmente como Agasalho de Anú, arco de barril é uma espécie pertencente a família Hernandiaceae sendo endêmica do Brasil é possível encontrá-la no norte (Acre e Pará), nordeste (Bahia, Ceará e Pernambuco), centro-oeste (Mato Grosso) e sudeste (Espírito Santo e Rio de Janeiro) (CARRIJO; CRIST, 2020).

Partindo do exposto, este trabalho tem como objetivo dosear os fenóis, taninos e flavonoides totais e avaliar a atividade antioxidante da espécie *Sparattanthelium botocudorum*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Levantamento etnobotânico

O grupo de pesquisa de etnobotânica do Instituto Federal de Ciência e Tecnologia de Pernambuco (IFPE) realizou um levantamento etnobotânico das espécies medicinais existentes no Assentamento Amaragi, Rio Formoso - Pernambuco 25 famílias. A área de estudo é oriunda de um programa de reforma agrária do INCRA. O município localiza-se na

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

Mesorregião da Mata Pernambucana e na Microrregião da Mata Meridional Pernambucana. Foram identificadas 74 espécies de plantas medicinais oriundas de 22 famílias botânicas. Dentre elas se destacou *Sparattanthelium botocudorum* popularmente conhecida nesta localidade como arco de barril e indicada para dor de barriga e por isso a mesma foi selecionada para este estudo.

Material vegetal

Foram coletadas aproximadamente 2.000 g das partes aéreas de *Sparattanthelium botocudorum* que foram identificadas pela botânica Angélica Ferreira da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Por último foi preparada uma exsicata da espécie coletada que foi depositada no herbário Vasconcelos Sobrinho, Universidade Federal Rural de Pernambuco (PEUFR) com o número da 21.492.

As partes aéreas da espécie coletada foram secas por 4 dias, em estufa com temperatura controlada (40 °C) e renovação constante de ar. A espécie foi moída em moinho de facas e extraída por maceração exaustiva (proporção 1:10 de planta/solvente) por um período de 3 dias em temperatura ambiente e protegida da luz. Neste processo após os 3 dias o solvente com o que foi extraído é levado ao rotoevaporador, separando no final do processo o solvente do extrato, este solvente retorna a planta com o objetivo de esgotar a extração a partir da repetição por 3 vezes deste processo. Após a adição do hexano nestas condições se adicionou na mesma planta já extraída pelo hexano os solventes acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH) da mesma maneira e totalizando 27 dias de extração.

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Sparattanthelium botocudorum* (HERNANDIACEAE)

Perfil fitoquímico

A análise do perfil fitoquímico foi feita por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) segundo (DANCIU; HOSU; CIMPOIU, 2018) extratos foram testados na concentração de 5 mg/mL, como fase estacionária foram utilizadas placas com sílica gel F₂₅₄ e como fase móvel hexano, acetato de etila e metanol nas proporções: extrato hexânico (Hex:AcOEt-7:3), extrato acetato de etila (Hex:AcOEt-6:4), e extrato metanólico (Hex:AcOEt:MeOH-2:5:3).

A cromatografia em camada delgada consiste num sistema cromatográfico composto pela fase estacionária, fase móvel e amostra e tem por objetivo a separação dos componentes de uma mistura por meio da migração diferencial dos compostos da amostra de acordo com sua afinidade respectiva pela fase móvel (mistura de solventes) e pela fase estacionária composta por uma fina camada de adsorvente (neste trabalho, foi utilizada placas de sílica gel) colocada sobre um suporte plano de alumínio (RABEL; SHERMA, 2017).

Quanto maior a afinidade pela fase estacionária menos os compostos da amostra se ligam a fase móvel e menos eles percorreram a cromatoplaça (fase estacionária + suporte) que no caso deste trabalho é polar (sílica gel) já os compostos menos polares da amostra terão mais afinidade pela fase móvel que pela fase estacionária então os mesmos percorrerão a superfície da cromatoplaça com a fase móvel quando esta eluir pela mesma. Lembrando que a amostra é aplicada na base da cromatoplaça e a fase móvel é colocada na parte inferior da cuba cromatográfica, logo a fase móvel vai eluir (subir) pela

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

cuba e arrastar os compostos da amostra de acordo com sua afinidade (RABEL; SHERMA, 2017).

As cromatoplasas após da eluição e separação da amostra em diversas bandas são aspergidas por reveladores específicos para cada classe de compostos (Tabela 1) e observadas em câmara ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 365 nm e os aspectos visíveis são desenhados, outros reveladores exigem aquecimento a 100 ° C até o aparecimento das bandas coloridas que são observadas no visível e

Tabela 1. Classes e respectivos reveladores do perfil fitoquímico

Classes	Revelador	Coloração	UV/VIS
Alcaloides	Dragendorff	Laranja	VVIS
	Mayer	Branco	VVIS
	Wagner	Marrom	VVIS
Antraquinonas	KOH 5%	Laranja-avermelhadas	UV/VIS
Cumarinas	KOH 5%	Verde-azuladas	UV/VIS
	AlCl ₃	Amarelo-esverdeado	UV/VIS
Flavonoides	Anisaldeído-sulfúrico	Amarelo	VIS
	Sulfato cérico	Amarelo	VIS
Óleos essenciais	Anisaldeído sulfúrico	Vermelho-amarronzadas	VIS
Terpenoides	Liebermann-Burchad	Rosa/roxo: triterpenos, Azul/verde: esteroides	VIS
	Vanilina-sulfúrica	Roxo: terpenos	VVIS
Taninos	FeCl ₃	Preto	VVIS

AlCl₃: cloreto de alumínio, FeCl₃: cloreto férrico, KOH: hidróxido de potássio.

Doseamento dos fenólicos totais

Os compostos fenólicos são oxidados pelo reagente de Folin-Ciocalteu. Este último é constituído por uma mistura de ácido fosfotúngstico e de ácido fosfomolibdico que é reduzido, quando da oxidação dos fenóis, numa mistura de óxidos azuis de tungstênio e de molibdênio. A cor azul produzida possui uma

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

absorção máxima na proximidade dos 760 nm e é proporcional à taxa de compostos fenólicos (LIN et al., 2016).

Para quantificação de fenóis totais utilizou-se a metodologia de Al Harthi, et al. (2015) com algumas modificações, em um tubo de ensaio adicionou-se 0,2 mL do extrato na concentração de 50 mg/mL, 500 µL do reagente do Folin-Ciocalteu a 10 % v/v, 1 mL da solução de carbonato de sódio (Na₂CO₃) a 7,5 % p/v e 3 mL de água destilada. As amostras permaneceram por 30 minutos no escuro a temperatura ambiente. A absorbância da mistura foi medida a 760 nm. O ensaio foi realizado em triplicata.

A curva do padrão foi preparada com ácido gálico nas concentrações de 25, 50, 75, 100, 125 e 150 µg/mL). Foram adicionados 500 µL da solução do reagente Folin-Ciocalteu na concentração 10 % v/v, 1 mL da solução de carbonato de sódio (Na₂CO₃) na concentração 7,5 % p/v e completou-se com água destilada para o volume final de 10 mL (8,45; 8,40, 8,35; 8,30 e 8,25 mL). O teor de fenóis totais é expresso como miligramas equivalentes de ácido gálico por grama de extrato (mg EAG/g).

Doseamento dos taninos totais

Taninos são compostos oriundos do metabolismo secundário das plantas e que possuem grupos hidroxila fenólicas em quantidade satisfatória para formar ligações cruzadas com proteínas (ZEVALLOS, 2018).

Esta quantificação foi realizada segundo Galvão et al., (2018) com ligeiras modificações. 500 µL de amostra (50 mg/mL) foram adicionadas a 2,5 mL do reativo de Folin-Ciocalteu (10 %), Posteriormente foram vigorosamente agitadas e após 3 minutos, 2 mL de solução de carbonato de

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

sódio (Na_2CO_3) a 20 % foi adicionada, após repouso de 2 horas ao abrigo da luz. As leituras foram efetuadas a 725 nm. As análises foram realizadas em triplicata e o teor de taninos totais foi determinado por interpolação da absorbância das amostras contra uma curva de calibração construída com soluções do padrão de ácido tânico e os resultados foram expressos em miligramas equivalentes de ácido tânico por grama de amostra (mg EAT/g).

A curva do padrão foi preparada com a solução padrão de ácido tânico nas concentrações de (125, 250, 700, 800, 1750 e 2000 $\mu\text{g/mL}$). Foram adicionados 2,5 mL do reativo de Folin-Ciocalteu (10 %). Em seguida foram vigorosamente agitadas e após 3 minutos, 2 mL de solução de carbonato de sódio (Na_2CO_3) a 20 % foi adicionada, após repouso de 2 horas ao abrigo da luz. As leituras foram efetuadas a 725 nm. O teor de taninos totais é expresso em miligramas equivalentes de ácido tânico por grama da amostra (mg EAT/g).

Doseamento dos flavonoides totais

Os flavonoides são uma classe de metabólitos secundários que se destaca por seu potencial antioxidante. Sua determinação ocorreu após a complexação com cloreto de alumínio (AlCl_3), que forma um quelato com as hidroxilas fenólicas e com o grupo cetônico presente nos flavonoides (PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016)

Esta quantificação foi realizada segundo Ramos et al. (2017). Em um tubo de ensaio adicionou-se 1 mL de extrato na concentração de 50 mg/mL, 4 mL de água destilada e 300 μL de nitrito de sódio (NaNO_2) a 25 %. Após 5 minutos foram

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

adicionados 300 µL de AlCl_3 a 10 %, após 1 minuto foi adicionado 2 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 1 mol/L e 2,4 mL de água destilada, após agitação das absorbâncias foram efetuadas as leituras a 510 nm. As análises foram realizadas em triplicata e o teor de flavonoides totais foi determinado por interpolação da absorbância das amostras contra uma curva de calibração construída com solução do padrão rutina e expressa como miligramas equivalente de rutina por grama de amostra (mg ER/g).

A curva do padrão foi preparada com a solução padrão de rutina nas concentrações de (50, 250, 300, 400 e 500 µg/mL). Foram adicionados 4 mL de água destilada e 300 µL de nitrito de sódio (NaNO_2) a 25 %. Após 5 minutos foram adicionados 300 µL de AlCl_3 a 10 %, após 1 minuto foi adicionado 2 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 1 mol/L e 2,4 mL de água destilada, após agitação, foi efetuada a leitura da absorbância a 510 nm. O teor de flavonoides totais é expresso como miligramas equivalentes de rutina por grama da amostra (mg ER/g).

Atividade antioxidante pelo método do DPPH

O método é baseado na metodologia de Kandia; Charles (2019), com algumas modificações. Utilizando o radical estável DPPH que sofre redução pelos antioxidantes com mudança de coloração violeta para amarela, proporcional à concentração da substância redutora da amostra.

A uma fração de 3 mL da amostra a 50 µg/mL em etanol p.a. foi adicionado 0,1 mL de DPPH a 1 mM. A leitura foi realizada em espectrofotômetro UV em 517 nm. A amostra foi

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

homogeneizada rapidamente e a leitura feita a cada 5 min até estabilização do resultado.

As soluções das amostras foram preparadas nas concentrações de 31,25 a 4 000,00 µg/mL. A 3 mL da solução foi adicionado 0,1 mL de DPPH a 1 mM. Como controle foi utilizado 3 mL de etanol e 0,1 mL de DPPH. Após 30 min foi efetuada a leitura em espectrofotômetro UV a 517 nm. A determinação do IC50 foi feita através da fórmula:

$$\% \text{ Atividade antioxidante (Ativ. Antiox.)} = 100 - (\text{Abs. Amostra} - \text{Abs. Branco}) \times 100 / \text{Abs Controle.}$$

Com os valores obtidos foi construído um gráfico de % Ativ. antiox. x concentração em µg/mL. Para o cálculo do IC50 foi utilizada a equação da reta, substituindo o valor de y por 50 para obtenção da concentração da amostra com capacidade de reduzir 50% do DPPH. Para o cálculo do IC50 da substância referência, a rutina, foi utilizada nas concentrações de 31,25 a 4 000,00 µg/mL.

Atividade antioxidante pelo método do poder redutor

O ensaio para análise da atividade antioxidante através da determinação do poder redutor foi determinado pela metodologia de Khatua, Ghosh, Acharya (2017). Foram adicionados 100 µL dos extratos na concentração 500 ppm, posteriormente, foram adicionados 8,5 mL de água destilada. Logo em seguida, foi adicionado 1,0 mL da solução de FeCl₃ 0,1 mol/L, depois de 3 minutos, foi adicionado 1,0 mL da solução de ferricianeto de potássio 0,08 mol/L e então agitou-se todos os reagentes por 15 minutos. Após este período

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

ocorreu a leitura da absorbância num espectrofotômetro a 720 nm. A análise foi feita em triplicata. Como branco, utilizou-se uma solução conforme o procedimento acima, sem a utilização da amostra do extrato.

Em seguida, foi realizada uma curva de calibração utilizando soluções padrões de ácido ascórbico nas concentrações de 25 a 500 mg/ml. O poder redutor das amostras foi expresso em mg de ácido Ascórbico (AA) por g de amostra.

Análises estatísticas

Os resultados passaram por comparação de médias, utilizando o programa estatístico SISVAR. Os valores mostraram diferença entre si pelo teste de Scott-Knott ao nível de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 2 apresenta o resultado do perfil fitoquímico de *S. botocudorum* por meio da Cromatografia em Camada Delgada

A partir dos resultados observa-se que *S. botocudorum* apresentou seis classes de metabólitos especiais das oito pesquisadas, destacando-se o extrato acetato de etila que apresentou 4 classes (antraquinonas, flavonoides, taninos e terpenos) o extrato hexânico apresentou 3 classes (antraquinonas, cumarinas e terpenos) e o extrato metanólico apresentou apenas flavonoides, taninos e alcaloides dentre as oito classes de compostos pesquisadas. Lembrando que a família se destaca pela biossíntese de alcaloides encontrado na espécie em estudo. Outros autores também encontraram a

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE
Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)
 presença de diversos terpenos e lignanas na família.
 (CONSERVA; PEREIRA; BARBOSA-FILHO, 2005).

Tabela 2. Perfil fitoquímico de *S. botocudorum*

Classe/extrato	Hex	AcOEt	MeOH
Alcaloides	-	-	+
Antraquinonas	+	+	-
Cumarinas	+	-	-
Flavonoides	-	+	+
Óleos essenciais	-	-	-
Taninos	-	+	+
Terpenos	+	+	-
Saponinas	-	-	-

Presente, (-) Ausente; Hex: Hexano, ACoEt: Acetato de Etila e MeOH: Metanol

Dutra (2019) trabalhando com *Sparattanthelium botocudorum* e *Sparattanthelium tupiquinorum* caracterizou os compostos do óleo essencial das duas espécies. Na amostra de *S. botocudorum* analisada não se detectou óleo essencial e isto pode ser devido ao horário da coleta da espécie deste estudo que foi aproximadamente as 13:00 horas e com tempo ensolarado o que diminui a concentração do óleo essencial da planta uma vez que o mesmo é volátil. Já Almeida et al. (1991) trabalhando com *S. botocudorum* isolaram terpenos e flavonoides.

Doseamentos de fenólicos, flavonoides e taninos totais dos extratos de *S. botocudorum*

A Tabela 3 apresenta o doseamento dos fenólicos, taninos e flavonoides totais da espécie vegetal *Sparattanthelium botocudorum* utilizando extratos de diferentes polaridades.

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

O extrato hexânico foi doseado, porém seus valores foram muito baixos em relação a concentração mínima relevante para este tipo de ensaio e por isso os mesmos foram omitidos.

Vários métodos são utilizados para determinar a concentração de metabolitos especiais, dentre eles, uma alternativa que apresenta baixo custo é a espectrofotometria, uma vez que diversas classes de compostos podem ser doseadas por esse método (MARCUCCI et al., 2020).

Comparando os extratos pode-se inferir que o extrato metanólico apresentou maior concentração de fenólicos e taninos como demonstra a estatística, já o extrato acetato de etila apresentou maior concentração de flavonoides.

Tabela 3. Doseamento dos fenólicos, taninos e flavonoides totais da espécie vegetal *S. botocudorum*

Extrato	Fenólicos totais (mg EQ AG/g)	Taninos totais (mg EQ AT/g)	Flavonoides totais (mg EQ RU/g)
AcOEt	276,6 ± 0,02 b	54,3 ± 0,10 b	52,1 ± 0,02a
MeOH	315,6 ± 0,01 a	72,6 ± 0,09 a	34,8 ± 0,02b

AcOEt: acetato de etila, MeOH: metanol, mg EQ AG, RU, AT/ g: miligrama equivalente a ácido gálico, rutina, ácido tânico por grama de amostra. Médias seguidas por letras distintas na horizontal diferem entre si ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Hernandiaceae se destaca pela biossíntese de alcaloides e provavelmente por isso não foram encontrados relatos na literatura de doseamentos de fenólicos, flavonoides e taninos nas espécies desta família (CONSERVA; PEREIRA; BARBOSA-FILHO, 2005).

Barroso (2015) ao quantificar os compostos fenólicos totais das folhas e caule da espécie vegetal *Miconia ferruginata* coletada no município de Diamantina/MG, utilizando o extrato

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

aquoso obteve como resultado o teor de fenólicos de 857,64 EAG/g para as folhas e 664,50 mg EAG/g no caule, estes valores são bastante superiores aos encontrados neste trabalho, embora a concentração dos extratos testados neste trabalho seja dez vezes inferior à da *miconia* testada.

Marinho et al. (2018) trabalhando com espinheira santa (*Maytenus ilicifolia*) proveniente de diversas fontes encontrou valores entre 64 e 72 mg/mL de flavonoides por grama de extrato o que está próximo ao valor encontrado neste estudo. Já Silva et al (2020). Trabalhando com a espécie *Cyathea atrovirens* encontrou valores inferiores aos encontrados neste trabalho com concentração total de 21 e 22 mg/mL de flavonoides por grama de extrato, para os extratos acetato de etila e metanol respectivamente.

Silva et al. (2020) Trabalhando com a espécie *Cyathea atrovirens* encontrou valores muito superiores aos encontrados neste trabalho com concentração total de 418,3 e 468,3 mg/mL de taninos por grama de extrato, para os extratos acetato de etila e metanol respectivamente. Contudo, além da concentração deste trabalho ser dez vezes inferior, a família Hernandiaceae não se destaca na biossíntese de taninos ao contrário da família Cyatheaceae.

Atividade antioxidante

A Tabela 4 apresenta o resultado da atividade antioxidante pelos métodos do DPPH e poder redutor dos diferentes extratos de *Sparattanthelium botocudorum*.

Tabela 4. Atividade antioxidante através do DPPH e poder redutor de *S. botocudorum*.

Extrato	DPPH IC50 (mg/mL)	Poder redutor (mg EQ AA/g)
AcOEt	2,34 b	247,2 ± 0,01 b
MeOH	0,12 a	303,7 ± 0 a
Padrão	0,002 (rutina)	420,7 ± 0,05 (Ac.

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE
Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

Ascorbico)

AcOEt: acetato de etila, MeOH: metanol, mg EQ, AA/g: miligrama equivalente ácido ascórbico por grama de amostra. édias seguidas por letras distintas na horizontal diferem entre si ao nível de 5 % de probabilidade pelo Teste de Tukey.

Segundo estes resultados pode-se inferir que o extrato metanólico apresentou maior atividade antioxidante pelos dois métodos avaliados. Logo se mostrou superior estatisticamente comparando ao extrato acetato de etila.

Uma vez que este extrato apresentou maior concentração de fenólicos e taninos que o extrato acetato de etila, provavelmente a presença dos compostos fenólicos em maior quantidade neste extrato, já que é cientificamente estabelecida a elevada atividade antioxidante dos compostos fenólicos (GRANATO et al., 2018).

Outros autores trabalhando com esta família também encontraram atividade antioxidante. Masuda et al. (1999) fez um screening sobre a atividade antioxidante pelo método do DPPH de espécies de diversas famílias dentre as quais Hernandiaceae e a representante foi *Hernandia nymphaefolia*, esta espécie apresentou um resultado considerado pelos autores insignificante uma vez que a atividade do extrato metanólico das folhas foi 5 %, em comparação a 100 % do padrão. Já Chen et al. (2001) trabalhando com a mesma espécie *Hernandia nymphaefolia* testou os isolados pelo método do DPPH e o melhor resultado encontrado pelos isolados foi 2,1 µg/mL, como a menor concentração que inibiu 50 % do DPPH, comparando este trabalho com a planta deste estudo o resultado dos isolados foram relevantes e próximos ao padrão, mas é preciso inferir que os mesmos trabalharam com isolados e que se espera um resultado superior ao testar um isolado que apresente atividade antioxidante. Lembrando que o

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

extrato desta mesma espécie foi testado e apresentou baixa atividade antioxidante.

Agora comparando o método do poder redutor com espécies de outras famílias observamos que Reis et al. (2019) trabalhando com *Camelia sinensis* extraída com água quente por infusão encontraram capacidade redutora máxima comparada ao padrão ácido ascórbico de 33 %, neste trabalho quando se considera o padrão 100 %, pode-se inferir que o extrato metanólico obteve 72 % de capacidade redutora e o extrato acetato de etila 59 % de capacidade redutora, ou seja, a espécie avaliada neste estudo obteve valores superiores.

CONCLUSÕES

As análises fitoquímicas de espécies vegetais são um indiciativo de que estas podem ser úteis para fins como agentes terapêuticos. Os extratos Hex, AcOEt e MeOH de *S. botocudorum* apresentaram: alcaloides, antraquinonas, cumarinas, flavonoides, taninos e terpenos, o que indica que a espécie em estudo apresenta elevada diversidade de sua biossíntese. As atividades antioxidantes de *S. botocudorum* apresentadas confirmam que esta espécie é promissora para este tipo de ensaio e que pode ser um agente antioxidante efetivo nas condições em que se quer inibir este tipo de reação. Esta atividade deve estar relacionada ao conteúdo de fenólicos presente principalmente no extrato metanólico da espécie trabalhada. No entanto, se fazem necessários novos estudos com outros mecanismos antioxidantes, bem como isolar os compostos com esta atividade para seu uso terapêutico

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL HARTHI, S. S. et al. Quantification of phenolic compounds, evaluation of physicochemical properties and antioxidant activity of four date (*Phoenix dactylifera* L.) varieties of Oman. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 10, n.3, p. 346–352, 2015.
- ALMEIDA, R. N. et al. [Botocudorol, a New Bisabolene Type nor-Sesquiterpenoid from *Sparattanthelium botocudorum*](#). **Journal Brazilian of Chemical Society**. v. 2, n. 2, p. 71-73, 1991.
- AMORIM, E. L. C.; et al. Simple and accurate procedure for the determination of tannin and flavonoid levels and some applications in ethnobotany and ethnopharmacology. **Functional Ecosystems and Communitarian**. v.2, n.1, p.88-94, 2018.
- BADKE, M. R. et al. Saber popular: uso de plantas medicinais com forma terapêutica no cuidado à saúde. **Revista de Enfermagem da UFSM**. v. 6, n. 2, p. 225-234, 2016.
- BARROSO, P. B. **Fitoquímica E Atividades Biológicas De Miconia Ferruginata Dc. (Melastomataceae)**. 2015. **Dissertação** (Mestrado Em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal Dos Vales Do Jequitinhonha E Mucuri - UFVJM, Diamantina - MG, 2015.
- BLOIS, M. Antioxidant Determinations by the use of a Stable Free Radical. **Nature**, v. 181, n. 4617, p. 1199-1200, abr. 1958. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/1811199a0>.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVÉLIER, M.E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lwt - Food Science And Technology**, v. 28, n. 1, p. 25-30, jan. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0023-6438\(95\)80008-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0023-6438(95)80008-5).
- CARRIJO, T. T., CHRIST, J. A. *Hernandiaceae in Flora do Brasil 2020*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB17770>>. Acesso em: 10 ago. 2020.
- CHEN, J.J. et al. Vasorelaxing and Antioxidant Constituents from *Hernandia nymphaeifolia*. **Planta Medica**, v. 67, n. 7, p. 593–598, 2001.
- CHRISTENHUSZ, M. J. M.; BYNG, J. W. **The number of known plants species in the world and its annual increase**. **Phytotaxa**. v.261, n.3, p. 201–217, 2016.
- CONSERVA, L. M., PEREIRA, C. A. B., BARBOSA-FILHO, J. M. Alkaloids of the Hernandiaceae: occurrence and a compilation of their biological activities. **The Alkaloids: Chemistry and Biology** [S.L.], 68p, 2005.
- DANCIU, V.; HOSU, A.; CIMPOIU, C. Thin-layer chromatography in spices analysis. **Journal of liquid chromatography e Related Technologies**, v. 41, n. 6, 2018.

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

- DUTRA, Q. P. **Caracterização dos constituintes voláteis de espécies de Sparattanthelium (Hernandiaceae) e avaliação da fitotoxicidade e citotoxicidade em plantas modelo**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2019.
- FLOR, A. S. S. O., BARBOSA, W. L. R. Sabedoria popular no uso de plantas medicinais pelos moradores do bairro do sossego no distrito de Marudá, PA. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.7, n.4, p.757-768, 2015.
- GALVÃO, M. A. M. et al. Evaluation of the Folin-Ciocalteu Method and Quantification of Total Tannins in Stem Barks and Pods from *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul) L. P. Queiroz. **Brazilian Archives of Biology Technology**, v.61, p. 1-20, 2018.
- GRANATO, D. et al. Antioxidant activity, total phenolics and flavonoids contents: Should we ban in vitro screening methods. **Food Chemistry**, v. 264, p. 471–475, 2018.
- KHATUA, S.; GHOSH, S.; ACHARYA, K. Simplified Methods for Microtiter Based Analysis of In Vitro Antioxidant Activity. **Asian Journal of Pharmaceutics**. v. 11, n. 2, p. 327-335, 2017.
- LIN, D., et al. An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. **Molecules**, v 21, n. 10, p 1374-1400, 2016.
- MARCUCCI, M. C. et al. Espectroscopia uv-vis e reação com o radical DPPH para a detecção de flavonoides e determinação do potencial antioxidante de extratos de própolis. **Revista Eletrônica Funvic**, v. 1, n. 1, p.1-9, 2020.
- MASUDA, T. et al. Evaluation of the Antioxidant Activity of Environmental Plants: Activity of the Leaf Extracts from Seashore Plants. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 47, n.4, p. 1749–1754, 1999.
- PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S.R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, v. 5, n. 47, p. 1-15, 2016.
- RABEL, F.; SHERMA, J. Review of the state of the art of preparative thin-layer chromatography. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 40, n. 4, p. 165–176, 2017.
- RAMOS, R. T. M. et al. Spectrophotometric Quantification of Flavonoids in Herbal Material, Crude Extract, and Fractions from Leaves of *Eugenia uniflora* Linn. **Pharmacognosy Research**, v. 9, n. 3, p. 253-260, 2017.
- REIS, D. P.; CAMPOS, R.; LIMA, C. P. Determinação de compostos fenólicos e avaliação do poder redutor de infusões de amostras de chá de *Camelia sinensis*. **Brazilian Journal of health Review**, v. 2, n. 5, p. 4824-4836, 2019.
- SILVA, A. V. F. et al. Perfil fitoquímico, doseamento de fenóis, taninos, flavonoides totais, atividade antimicrobiana e antioxidante do palmito do pau-cardoso *Cyathea atrovirens*. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, Curitiba, v. 3, n. 3, p. 1525-1535, jul./set. 2020

ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE

Sparattanthelium botocudorum (HERNANDIACEAE)

SILVA, F. G. C. et al. Foods, nutraceuticals and medicinal plants used as complementary practice in facing up the coronavirus (covid-19) symptoms: a review. **Biological Sciences**, in press, 2020.

SILVA, M. G. G. et al. **Atividade antioxidante e quantificação de compostos fenólicos bioativos da espécie do semiárido *Bauhinia cheilantha* (bong.) Steud.** São Paulo: Blucher, 2017.

ZEVALLLOS, D. R. R. Estudio fitoquímico cualitativo preliminar y cuantificación de flavonoides y taninos del extracto etanólico de hojas de *Desmodium Vargasianum* Schubert. **Revista da Sociedade Química do Perú**, v. 84 n. 2, p. 175-182, 2018.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a botânica Angélica Ferreira pela identificação da espécie em estudo e ao IFPE campus Barreiros pela estrutura necessária as análises e pelas bolsas, assim como ao CNPQ.

CAPÍTULO 13

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

Anderson Felipe Soares de FREITAS^{1,2}
Caio César da Silva GUEDES³
Juliane Nancy de Oliveira SILVA⁴
Robson Raion de Vasconcelos ALVES³

¹ Graduando do curso formação pedagógica para graduados não licenciados - biologia,
Cruzeiro do Sul virtual; ² Mestrando em Ciências Biológicas, UFPE;

³ Doutorando em Ciências Biológicas, UFPE; ⁴ Mestranda em Bioquímica e Fisiologia, UFPE;

RESUMO: As plantas estão amplamente presentes no desenvolvimento da humanidade, seja como fonte de alimento ou até de renda. Dentre as diversas plantas utilizadas pela população, encontramos a *Calotropis procera*, que é uma planta da família Apocynaceae, popularmente conhecida como “algodão-de-seda”. As folhas de *C. procera* são tradicionalmente usadas na Nigéria para o tratamento de asma, diarreia, febre e convulsões. Tendo em vista que a maioria dos estudos envolvendo *C. procera* utiliza látex, decidimos investigar o perfil fitoquímico do extrato hidroalcóolico das folhas de *Calotropis procera*. Foram realizados os testes de Cromatografia de Camada Delgada (CCD) e também foi realizado análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Os resultados obtidos na CCD do extrato das folhas de *C. procera*, onde identificou a presença de taninos hidrolisáveis, flavonoides, derivados cinamicos, terpenos, esteroides, saponinas e açúcares redutores. Ainda foi negativo para taninos condensados, alcaloides e taninos condensados. Após a análise dos dados, pode-se observar que existe um grande

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

número de metabólitos secundários nos componentes das folhas de *Calotropis procera*, estes compostos possuem diferentes atividades biológicas, comprovando sua ampla gama de utilizações pela população. Vale ressaltar que a toxicidade de suas folhas ainda precisa ser estudada para avaliar sua segurança a curto e longo prazo.

Palavras-chave: Fitoterapia. Plantas medicinais. *Calotropis procera*.

INTRODUÇÃO

As plantas estão amplamente presentes no desenvolvimento da humanidade, seja como fonte de alimento ou até de renda. Uma de suas utilizações mais antigas é na medicina popular, sendo usadas na forma de infusões de cascas de árvores, folhas, flores, etc. dependendo da maneira que serão aplicadas e sua finalidade, contribuindo serem consideradas como a maior fonte de matéria prima para medicamentos (COSTA *et al.*, 2015; MOUSTAFA, 2017).

O avanço científico juntamente com o baixo custo é um dos grandes motivos do uso do cenário atual na fitoterapia, onde cerca de 80% da população mundial usa ou já usou algum fitoterápico (NASCIMENTO, 2018).

As plantas medicinais foram o principal meio de tratamento de enfermidades até a Revolução Industrial no século XIX, quando as inovações tecnológicas possibilitaram a produção de medicamentos à base de drogas sintéticas em grande escala (COSTA *et al.*, 2015). Porém, as plantas permaneceram sendo utilizadas pela população, mas principalmente de forma empírica, seja pela carência de estudos científicos e toxicológicos ou pelo desconhecimento

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

dos resultados desses estudos. O crescente uso e comercialização de plantas medicinais tem resultado na busca por informações cientificamente comprovadas sobre sua segurança e eficácia terapêutica (KAUTZKY-WILLER *et al.*, 2019).

No Brasil, a Fitoterapia é um meio de tratamento que, em geral, atende às necessidades de atenção primária à saúde em diversos municípios, principalmente nas regiões mais pobres. Dentre os fatores que têm contribuído para a expansão da Fitoterapia, estão os efeitos adversos das drogas sintéticas, preferências do consumidor por tratamentos "naturais", aumento da validação científica das propriedades farmacológicas das plantas, desenvolvimento de novos métodos analíticos de controle de qualidade, desenvolvimento de novas formas de preparação, formulação e administração de produtos e custos relativamente baixos (BORGES; SALES, 2018).

Dentre as diversas plantas utilizadas pela população, encontramos a *Calotropis procera*, que é uma planta da família Apocynaceae, popularmente conhecida como “algodão-de-seda”. É uma planta originária das regiões da Índia, África e deserto persa (NASCIMENTO *et al.*, 2015), é comumente encontrada na região semiárida do nordeste do Brasil, onde teve uma boa adaptação devido à temperatura que favorece sua crescimento (SILVA *et al.*, 2015; TAGHVAEI *et al.*, 2015).

C. procera tem a capacidade de produzir uma grande quantidade de látex, que é rico em proteínas, aminoácidos, carboidratos, lipídios e alcaloides. O látex é um polímero vegetal secretado por células conhecidas como laticíferos. O látex é liberado quando a planta sofre algum dano, que pode

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

ser nas raízes, caule e folhas, o que pode indicar que se trata de um meio de defesa contra insetos, fungos, vírus e outros seres (SILVA *et al.*, 2015; SAYED *et al.*, 2015).

Seu látex pode ser utilizado como veneno de flecha, antifúngico, antibacteriano, larvicida, anti-helmíntico, citotóxico, purgante e expectorante, mas possui grande potencial tóxico. A administração oral de 1 ml / kg ou 0,005 ml / kg por via intraperitoneal levou à morte de cabras entre 20 min e 4 dias (FREITAS *et al.*, 2018).

Outros estudos mostraram que *C. procera* possui atividade antiapoptótica e antioxidante (SAYED *et al.*, 2016), bem como atividade analgésica, antitumoral, antiviral, antimicrobiana, antidiarreica, hepatoprotetora, antiúlcera, anti-helmíntica, inseticida, antioxidante, antibacteriana e espasmolítica (MOHAMED *et al.*, 2015).

Odugbemi (2006) relatou que as folhas de *C. procera* são tradicionalmente usadas na Nigéria para o tratamento de asma, diarreia, febre e convulsões. Na Índia, é relatado que as secreções da raiz posterior de *C. procera* são usadas tradicionalmente para o tratamento de doenças de pele e vermes intestinais (MURTI *et al.*, 2015).

Tendo em vista que a maioria dos estudos envolvendo *C. procera* utiliza látex, decidimos investigar o perfil fitoquímico do extrato hidroalcóolico das folhas de *Calotropis procera* e realizar um levantamento dos compostos presentes frente a suas atividades biológicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Folhas da *Calotropis procera* foram coletadas no município de Santa Terezinha-PE, no sítio quati -7.433157, -37.472326, no período do mês de junho do ano de 2018 em uma única coleta no horário entre 08:00 as 11:00.

Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Preparo da amostra: As amostras foram pesadas e submetidas à extração por decocção com 20 mL de etanol 50% durante 10 minutos. Em seguida foram filtradas em algodão e alíquotas foram transferidas para microtubos de polipropileno.

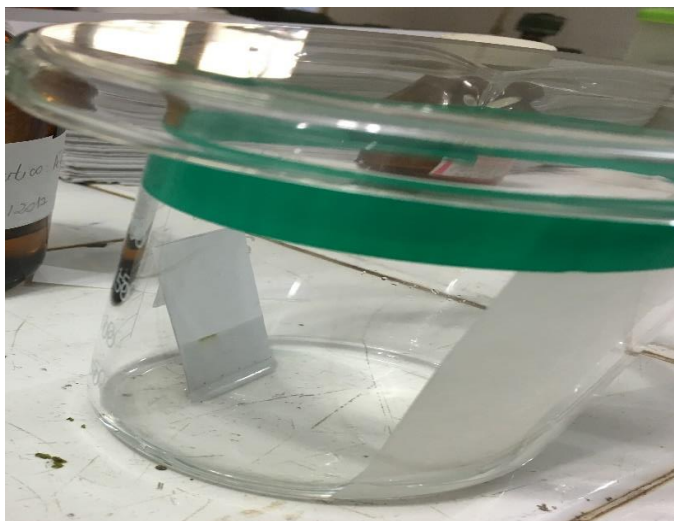
Preparo dos padrões: Todos os padrões foram utilizados na concentração de 1 mg/mL.

As amostras e os padrões foram aplicados de forma manual em placas cromatográficas de sílica gel 60 - F₂₅₄ (Macherey-Nagel®, Germany). As placas foram desenvolvidas em cubas após saturação com a fase móvel (Quadro 1). A cuba foi saturada durante 15 minutos, aproximadamente, à temperatura ambiente.

As bandas foram aplicadas com largura de 1 cm e com uma distância entre elas e das bordas das placas de 5 mm. O tamanho da largura e do comprimento das placas cromatográficas foi de 10 x 5 cm. As amostras foram aplicadas a 5 mm da origem e com término 5 mm do final da placa.

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS
FOLHAS DE *Calotropis procera*

Figura 1: Placa de sílica em contato com solvente



Fonte: Autor

Após a eluição das placas as mesmas foram secas à temperatura ambiente, e observadas sob luz ultravioleta de 254 e 365 nm e luz visível em seguida foram digitalizadas. Na sequência foram reveladas com reagentes específicos para cada metabólito (Quadro 1). As bandas obtidas foram comparadas às bandas dos padrões correspondentes.

Quadro 1 - Sistemas, reveladores e padrões utilizados. Sistemas: 90:5:5 – Acetato de etila: ácido fórmico: água; 70:30 – Tolueno: acetato de etila; 50:50:50 – Éter etílico: acetato de etila: ácido acético 10% (saturação); 100:11:11:26 - Acetato de etila: ácido acético: ácido fórmico: água; 50:20:10:10 - Acetato de etila: ácido acético: ácido fórmico: água; 50:6,75:5 - Acetato de etila: metanol: água. FeCl_3 : cloreto férrico; AlCl_3 : cloreto de alumínio; KOH : hidróxido de potássio; Δ : aquecimento; H_2SO_4 : ácido sulfúrico; HNO_3 : ácido nítrico.

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS
FOLHAS DE *Calotropis procera*

Classe de Metabólito	Sistema	Revelador	Padrão
Polifenóis (Taninos Hidrolisáveis)	90:5:5	FeCl ₃	Ác. gálico
Taninos condensados	90:5:5	Vanilina clorídrica + Δ	Catequina
Flavonoides	90:5:5	AlCl ₃	Quercetina
Derivados Cinâmicos	90:5:5	AlCl ₃	Ác. Cafeico
Terpenos e Esteroides	70:30	Lieberman-Burchard + Δ	β-Sitosterol
Cumarinas	50:50:50	KOH	Cumarina
Saponinas	100:11:11:26	Lieberman-Burchard+ Δ	Escina
Açúcares redutores	50:20:10:10	Timol + H ₂ SO ₄ 10% + Δ	D-frutose
Alcaloides	50:6,75:5	Dragendorf	Atropina

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Preparo da amostra: Foram pesadas 10 g da amostra e procedeu-se a extração por turbólise (com ciclos de 1 minutos, alternados com 4 minutos de intervalo) durante 20 minutos, utilizando 100 mL de etanol 50% (v/v) como líquido extrator. Após a extração, os extratos foram filtrados com auxílio de algodão para um balão volumétrico de 25 mL. Da solução resultante, uma alíquota de 2,5 mL foi transferida para balão volumétrico de 25 mL e o volume foi aferido com água destilada. Ao final, a solução obtida foi filtrada para vials com auxílio de filtro de PVDF de 0,45 µm.

Condições Cromatográficas: Para análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) o sistema

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

utilizado foi o cromatógrafo Ultimate 3000 (Thermo Fisher Scientific, EUA) acoplado a um detector de arranjo fotodiodo (DAD; Thermo Fisher Scientific) e equipado com uma bomba binária (HPG-3x00RS; Thermo Fisher Scientific), degaseificador, e amostrador automático com um loop de 20 µL (ACC-3000; ThermoFisher Scientific). O comprimento de onda para as análises foi fixado em 280 e 350 nm.

A separação cromatográfica foi realizada a 26 °C utilizando uma coluna Dionex[®] C₁₈ (250 mm × 4,6 mm d.i., 5 µm) equipada com pré-coluna Phenomenex[®] (C₁₈; 4 mm × 3,9 µm). A fase móvel foi composta de água ultrapura (A) e metanol (B), ambos acidificados a 0,05% de ácido trifluoroacético, e a taxa de fluxo foi ajustada para 0,8 mL/min. O seguinte programa gradiente foi utilizado: 0-5 min, 10-25% B; 5-10 min, 25-40% de B; 10-15 min, 40-55% de B; 15-20 min, 55-75% B; 20-28 min, 75-10% de B; 28-33 min, 10% de B.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As plantas têm desempenhado papel fundamental no desenvolvimento humano, tanto como ingredientes de alimentos quanto na busca de estratégias para o tratamento de doenças. Além disso, o conhecimento sobre plantas medicinais muitas vezes simboliza o único recurso terapêutico para muitas comunidades e grupos étnicos devido à falta de acesso e alto custo dos medicamentos alopáticos convencionais (COSTA *et al.*, 2015; NASCIMENTO, 2018).

Os metabólitos secundários são compostos orgânicos produzidos pelas células vegetais por meio do metabolismo primário. Não desempenha função vital nas plantas, mas são responsáveis pela sua sobrevivência, reprodução e propagação, pois têm as funções de resistir aos raios ultravioleta, atrair polinizadores e dispersantes de sementes, resistir a herbívoros e se comunicar entre as plantas (CUNHA *et al.*, 2016).

A fitoquímica é de grande importância no estudo de metabólitos secundários, já que visa esclarecer, caracterizar a estrutura química além de avaliar propriedades biológicas, bem como registrar substâncias derivadas de drogas vegetais (LIMA *et al.*, 2020).

A triagem fitoquímica é um teste inicial que irá detectar e caracterizar a presença de compostos em uma determinada planta. Esta é uma pesquisa fundamental no estudo de plantas

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

medicinais, pois, trata-se de uma pesquisa básica, tendo grande importância para orientar as próximas etapas na produção de medicamentos fitoterápicos ou botânicos (ROSA *et al.*, 2016).

Cromatografia de Camada Delgada (CCD)

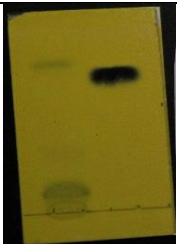
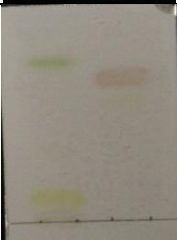
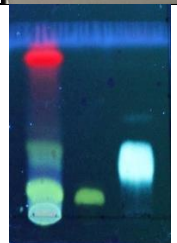
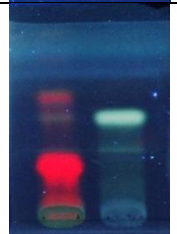
A cromatografia de camada delgada (CCD) é um exemplo de cromatografia de adsorção, é uma técnica físico-química de separação de componentes de uma mistura que se fundamenta na migração diferencial dos componentes de uma solução. Utilizando uma placa de sílica, em um recipiente adiciona o composto a ser analisado, neste caso o extrato, junto com um solvente. O eluente (extrato + solvente) irá ser adsorvido pela placa de sílica, onde os compostos químicos serão separados a depender de sua afinidade (RIBEIRO *et al.*, 2015).

No quadro 2, são apresentados os resultados obtidos na CCD do extrato das folhas de *C. Procera*, onde identificou a presença de taninos hidrolisáveis, flavonoides, derivados cinamicos, terpenos, esteroides, saponinas e açúcares redutores. Ainda foi negativo para taninos condensados, alcaloides e taninos condensados.

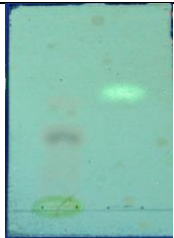
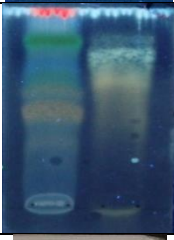

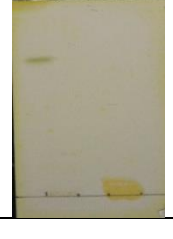
Os taninos são metabólitos secundários que correspondem ao grupo dos polifenóis (HIGINO *et al.*, 2015). Os taninos são divididos de acordo com a estrutura química em dois grandes grupos: taninos hidrolisáveis e taninos condensados (CASTEJON, 2011). Esses compostos são comumente encontrado em diversas partes das árvores, tais como: folhas, flores, raízes, sementes e frutos. (CALEGARI *et al.*, 2016). Dentre as aplicações terapêuticas dos taninos, podemos citar as propriedades adstringentes e hemostáticas (OLIVAS-AGUIRRE *et al.*, 2015).

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS
FOLHAS DE *Calotropis procera*

Quadro 2. Resultados obtidos na CDD

Classe de Metabólito	Resultado	
Polifenóis (Taninos Hidrolisáveis)	Positivo, devido à observação da banda azul, que apresentou mesma coloração do padrão.	
Taninos condensados	Negativo	
Flavonoides Derivados Cinâmicos	Positivo para Flavonoides e derivados cinâmicos, bandas de mesma coloração amarelo-esverdeada e azuladas, respectivamente.	
Terpenos e Esteroides	Positivo, evidenciado pela banda com coloração semelhante a do padrão sob luz UV.	

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS
FOLHAS DE *Calotropis procera*

Cumarinas	Negativo.	
Saponinas	Positivo, bandas de coloração marrom.	
Açúcares redutores	Positivo.	
Alcaloides	Negativo	

Fonte: Autor

Higino *et al.*, (2015) mostrou em seu trabalho que taninos provenientes de cajueiro (*Anacardium occidentale* Linn) inibiu o crescimento de *Staphylococcus aureus*, obtendo uma CIM de 31,25 µg/mL, mostrando uma significativa atividade bactericida e bacteriostática frente a *S. aureus*.

Os flavonoides estão envolvidos na defesa química das plantas contra diversos predadores (SILVA *et al.*, 2015). Os

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

flavonoides são um grupo de substâncias naturais com estrutura fenólica variável, e, portanto, de considerável interesse científico e terapêutico com ação antioxidante, antiproliferativa, antimicrobiana e modulação enzimática (SILVA, 2018).

Eles são divididos em flavonóides, flavanonas, antocianidinas, flavonas e flavonóis, grupos que diferem no número e localização do grupo hidroxila, mudanças nos núcleos e no grau de metilação e glicosilação. Além das atividades já citadas, Ferreira (2016) concluiu que também existem substâncias da classe que apresentam efeitos neuroprotetores, promovendo a proteção mitocondrial e a regulação do metabolismo do glutamato pelos astrócitos.

Os derivados cinâmicos, consistem em um ácido aromático, encontrado em frutas e vegetais. (SÁ *et al.*, 2014) Derivados de ácido cinâmicos, quando isolados, possuem propriedades farmacológicas anti-inflamatória, antifúngica e antibacteriana e antivirais (JANELA, 2018).

Os terpenos, também conhecidos como terpenóides ou isoprenóides, representam a maior classe de produtos naturais com mais de 50.000 compostos conhecidos. Diversos dessa classe de metabólitos secundários têm sido amplamente utilizados como agentes aromatizantes e fragrâncias no campo industrial. Na indústria farmacêutica, além de serem utilizados como excipientes para melhorar a permeabilidade na pele, também são vistos como princípios ativos de medicamentos. O crescente interesse desses compostos em aplicações clínicas se deve às propriedades biológicas dos terpenos, tais como atividades antitumoral, antimicrobiana, antifúngica, antiviral,

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

anti-hiperglicêmica, analgésica, anti-inflamatória e antiparasitária (FELIPE; BICA, 2017).

Já as cumarinas são estruturas que apresentam diversas atividades biológicas sobre os mais variados alvos, entre eles, propriedades medicinais. (TORRES, 2014). As cumarinas apresentam propriedades citotóxica, antifúngica, vasodilatadora, e anticoagulante, inibindo a formação de tromboxana nas plaquetas (HUSSAIN *et al.*, 2018).

As saponinas são glicosídeos que exercem na defesa e no crescimento vegetal. Uma das propriedades mais mencionadas das e a ação hemolítica (DAVILA *et al.*, 2018), além dessa atividade diversas outras ações são atribuídas à saponina, como atividade antioxidante (ECHAVARRIA *et al.*, 2016) e hipocolesterolêmica (AHUMADA *et al.*, 2016).

Alcaloides são compostos orgânicos que possuem origem vegetal e são aplicados na produção de fármacos naturais (OLIVEIRA. 2013), se destacando na utilização como expectorantes e diuréticos (VALENCIA, 2017).

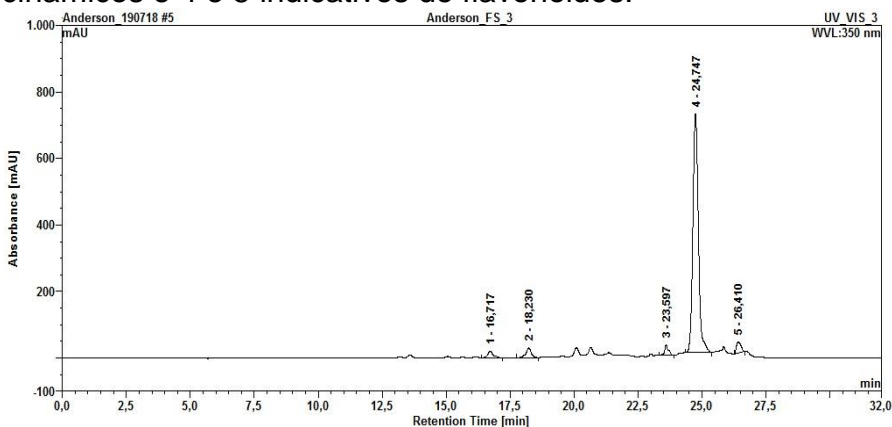
Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

A análise HPLC foi então realizada em um comprimento de onda de detecção de absorbância de 350 nm para flavonóides. O perfil do cromatograma mostrou cinco picos principais (Fig. 2). O perfil do cromatograma apresentou quatro picos principais (Fig. 3), com espectro de absorção característico de derivados cinâmicos (picos A e B) e flavonóides (picos C e D) com máximos em aproximadamente 265,0 e 360,0 nm.

AValiação Fitoquímica do Extrato Hidroalcolico das Folhas de *Calotropis procera*

Os compostos não correspondiam exatamente aos padrões disponíveis (vitexina, rutina, quercetina e kaempferol), mas os perfis do espectro de absorção no UV desses picos eram semelhantes aos da rutina e do ácido clorogênico. Portanto, assumimos que os compostos desconhecidos no extrato eram derivados da rutina e do ácido clorogênico.

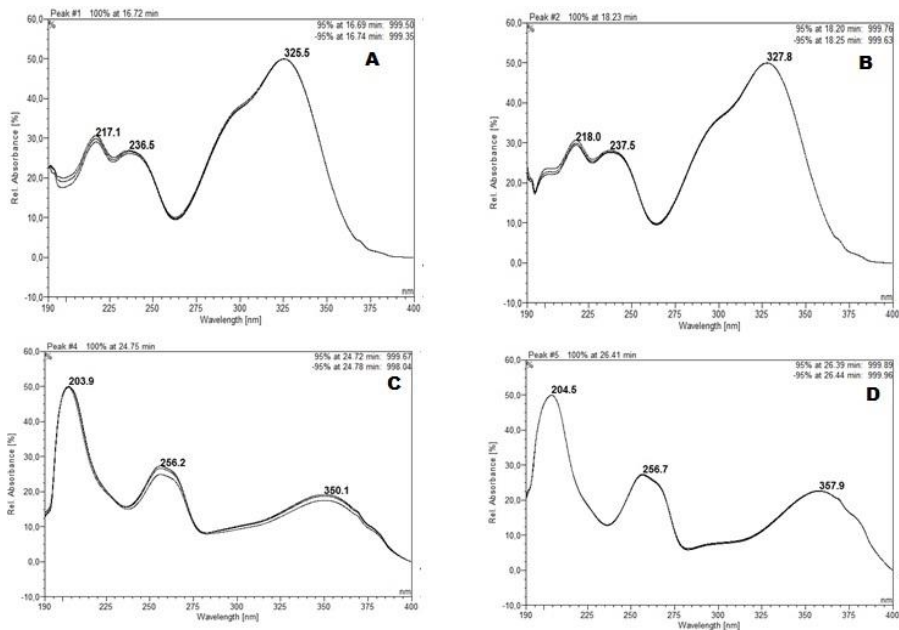
Figura 2 – Perfil cromatográfico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência de extrato etanólico das folhas de *C. procera* em 350 nm. Picos 1 e 2 representativos de derivados cinâmicos e 4 e 5 indicativos de flavonoides.



Fonte: Autor

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

Figura 3 – Espectros de varredura dos picos A, B, C e D evidenciados no cromatograma da *Calotropis procera* em 350 nm.



Fonte: Autor

Assim, os flavonoides e os conteúdos de derivados cinâmicos na amostra foram calculados como 0,93% e 0,41% (p / p) e foram expressos como rutina e equivalentes de ácido clorogênico, respectivamente.

A rutina pertencente à classe dos flavonóis e possui como estrutura básica uma molécula de quercetina, ligada a duas moléculas de glicose. É um flavonoide que se distingue pelo seu efeito biológico devido à glicosilação. Esse flavonoide apresenta não apenas efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, conforme relatos da literatura para outros flavonoides do mesmo grupo, mas também efeito direto nas células do sistema

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS
FOLHAS DE *Calotropis procera*

nervoso central, com efeitos farmacológicos promissores (FERREIRA, 2017).

Além disso, Peghinelli *et al.*, (2020) mostrou que a rutina também possui atividade hepatoprotetora. Em seus estudos, a cirrose do fígado foi induzida pela tioacetamida (TAA), um composto organossulfurado usado em métodos experimentais de indução de fibrose hepática em ratos. Quando a rutina administrada combinada com a tioacetamida (TAA) teve efeitos hepatoprotetores, também foi observado o maior ganho de peso, consumo de ração e utilização nutricional no grupo que recebeu tratamento frente ao grupo não tratado, sugerindo que a rutina é eficaz na manutenção do estado nutricional diante de desenvolvimento de cirrose hepática.

O ácido clorogênico é um ácido fenólico encontrado principalmente no café e em chás, e são relatados diversos efeitos biológicos são atribuídos a ele, como atividade antidiabética, antioxidante e anti-inflamatória (NAAVED *et al.*, 2018).

Wang *et al.*, (2018) Mostrou em seus estudos que a administração de ácido clorogênico por 6 semanas pode reduzir o peso corporal e melhorar o perfil dos lipídios plasmáticos relacionados a obesidade. Além disso, o tratamento com ácido clorogênico regula radicalmente a composição da microflora intestinal associada à obesidade, por exemplo, redução no número de *Ruminococcaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Lachnospiraceae*, *Erysipelotrichaceae*.

Como já foi dito, a avaliação fitoquímica é apenas o primeiro passo dado para formulação de um fitoterápico. No Brasil, a partir do momento em que a legislação definiu fitoterápicos como medicamentos, eles ficaram sujeitos a

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

provas de eficácia e estudos de segurança. Sendo assim, sempre que se inicia um estudo com plantas medicinais deve ser investigada a toxicidade (LIMA *et al*, 2017).

CONCLUSÕES

Após a análise dos dados, pode-se observar que existe um grande número de metabólitos secundários nos componentes das folhas de *Calotropis procera* (taninos hidrolisáveis, flavonoides, derivados cinamicos, terpenos, esteroides, saponinas e açúcares redutores), sendo eles principalmente da classe dos polifenóis, estes compostos possuem uma grande variedade de atividades biológicas, como atividade anti-inflamatória, antioxidante, atividade neuroprotetora, antidiabética entre outras. Sustentando assim sua ampla utilização pela população. Vale ressaltar que a toxicidade de suas folhas ainda precisa ser estudada para avaliar sua segurança a curto e longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHUMADA, Andrés *et al*. Saponinas de quinua (*Chenopodium quinoa* Willd.): un subproducto con alto potencial biológico. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 45, n. 3, p. 438-469, 2016.
- BORGES, Fabricia Villefort; SALES, Maria Diana Cerqueira. Políticas públicas de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: sua história no sistema de saúde. **Pensar Acadêmico**, v. 16, n. 1, p. 13-27, 2018.
- CALEGARI, Leandro *et al*. Quantificação de taninos nas cascas de jurema-preta e acácia-negra. **Pesquisa Florestal Brasileira**, v. 36, n. 85, p. 61-69, 2016.
- CASTEJON, Fernanda Vieira. Taninos e saponinas. **Seminário apresentado junto à disciplina Seminários Aplicados do Programa de Pós-Graduação–Universidade Federal de Goiás, Goiânia**, v. 30, p. 1292-1298, 2011.

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

COSTA, N.D. de J.; et. al. POTENCIAL TERAPÊUTICO E TECNOLÓGICO DA PLANTA *Calotropis procera*. **Revista GEINTEC** – ISSN: 2237-0722. São Cristóvão/SE – 2015. Vol. 5/n. 3/ p.2222- 2236.

CUNHA, Amanda Lima *et al.* Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas Journal**, v. 1, n. 2, p. 175-181, 2016.

DAVILA, Miguel Angel Quillay *et al.* Contenido de saponinas y actividad cicatrizante de *Cecropia peltata* y *Parthenium hysterophorus*. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 51, n. 3, 2018.

ECHAVARRIA, Ana *et al.* Evaluación de la capacidad antioxidante y metabolitos secundarios de extractos de dieciséis plantas medicinales/Evaluation of antioxidant capacity and secondary metabolites of sixteen medicinal plants extracts. **Ciencia Unemi**, v. 9, n. 20, p. 29-35, 2016.

FELIPE, Lorena O.; BICAS, Juliano L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, v. 39, n. 2, p. 120-130, 2017.

FERREIRA, Rafael Short. **Efeito neuroprotetor do flavonoide rutina em modelos de excitotoxicidade induzida por glutamato**, Dissertação de mestrado, UFBA. 2017.

FREITAS, A.F.S, DANTAS, T,S, OLIVEIRA, A.M. Fitoterapia: uso da *calotropis procera* na medicina popular. Anais III CONBRACIS. Campina Grande: **Realize Editora**, 2018.

HIGINO, Santos *et al.* Taninos da casca do Cajueiro: atividade antimicrobiana. **Revista AGROTEC–v**, v. 36, n. 1, p. 121-127, 2015.

HUSSAIN, M. I.; QAMAR ABBAS, S.; REIGOSA, M. J. Atividades e Novas Aplicações das Cumarinas Enquanto Metabólitos Secundários. **Planta Daninha**, v. 36, 2018.

JANELA, João Luís Sousa. **Derivados do ácido cinâmico. Contribuição para a investigação dos inibidores das ciclo-oxigenases**. 2018. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

KAUTZKY-WILLER, Alexandra *et al.* Uso de plantas medicinais para o tratamento do Diabetes Mellitus no Vale do Paraíba-SP. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, [S. l.]**, v. 8, n. 4, p. 10–20, 2019

LIMA, Cinthia Celene Benck de *et al.* A fitoterapia na saúde pública: estudo de caso da fabricante municipal de medicamentos-FABRIMED (Telêmaco Borba, 1993-2008). 2017.

LIMA, Renato Abreu; DE SOUZA SALDANHA, Larissa; CAVALCANTE, Felipe Sant'Anna. A IMPORTÂNCIA DA TAXONOMIA, FITOQUÍMICA E BIOPROSPECÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS VISANDO O COMBATE E ENFRENTAMENTO AO COVID-19. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 7, n. 1, p. 607-617, 2020.

AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DAS FOLHAS DE *Calotropis procera*

- MOHAMED, Nadia H. *et al.* Cytotoxic cardenolides from the latex of *Calotropis procera*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 20, p. 4615-4620, 2015.
- MOUSTAFA, A, Sarah SQ. Population Ecology and Economic Importance of *Calotropis procera* as an Exotic Medicinal Plant. **J Ecol & Nat Resources** 2017.
- MURTI, YOGESH; SHARMA, SAURABH; MISHRA, PRADEEP. In vitro anthelmintic activity of *calotropis procera* (AIT.) R. BR. leaves. **IN VITRO**, v. 8, n. 6, 2015.
- NASCIMENTO, Camila Maria Sousa *et al.* Regulamentação e Consumo de Fitoterápicos no Brasil como Prática Complementar de Saúde. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. S 01, p. Trab674, 2018.
- NASCIMENTO, T. L. *et al.* Biodiversity of endophytic fungi in different leaf ages of *Calotropis procera* and their antimicrobial activity. **Fungal ecology**, v. 14, p. 79-86, 2015.
- NAVEED, Muhammad *et al.* Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 67-74, 2018.
- ODUGBEMI, T.; AKINSULIRE, O. Medicinal plants according to family names. **Outlines and Pictures of Medicinal Plants from Nigeria, Odugbemi, T.(Ed.). University of Lagos Press, Akoka, Yaba, Nigeria**, p. 117-161, 2006.
- OLIVAS-AGUIRRE, Francisco Javier *et al.* Taninos hidrolizables: bioquímica, aspectos nutricionales y analíticos y efectos en la salud. **Nutrición hospitalaria**, v. 31, n. 1, p. 55-66, 2015.
- OLIVEIRA, A.M. **DEFINIÇÃO DE ALCALOIDE. CLASSIFICAÇÃO. ESQUEMAS DAS ROTAS BIOSINTÉTICA DE OBTENÇÃO DE ALCALOIDES TROPÂNICOS. METODOS DE EXTRAÇÃO. EXEMPLOS DESTES ALCALÓIDES. APLICAÇÕES.** Faculdade são lucas. Ciências biológicas, 2013.
- RIBEIRO, Carlos Magno R. *et al.* A Videoaula “Cromatografia em Camada Delgada” e a Motivação da Aprendizagem nas Disciplinas Experimentais de Química Orgânica dos Cursos de Química, Engenharia Química e Farmácia da UFF. **Revista Virtual de Química**, v. 7, n. 3, p. 1030-1055, 2015.
- ROSA, Reginaldo Cruz Alves *et al.* Triagem fitoquímica dos extratos aquosos de *Bauhinia candicans*, *Foeniculum vulgare*, *Mentha pulegium* e *Morus nigra*. **Conexão Ciência (Online)**, v. 11, n. 1, p. 44-51, 2016.
- SÁ *et al.*, **SÍNTESE DE ÉSTERES DERIVADOS DO ÁCIDO CINÂMICO CANDIDATOS A AGENTES ANTIMICROBIANOS**, 2014.
- SAYED, Alaa El-Din H. *et al.* Antioxidant and antiapoptotic activities of *Calotropis procera* latex on Catfish (*Clarias gariepinus*) exposed to toxic 4-

AValiação Fitoquímica do Extrato Hidroalcolico das
Folhas de *Calotropis procera*

nonylphenol. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 128, p. 189-194, 2016.

SAYED, Waiel F. *et al.* Efficacy of *Calotropis procera* and *Ficus sycomorus* extracts in treating MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)-keratitis in rabbit. **EXCLI journal**, v. 14, p. 747, 2015.

SILVA, Laís *et al.* Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta toxicológica argentina**, v. 23, n. 1, p. 36-43, 2015.

SILVA, S. G, BIESKI, I.G.C. A IMPORTÂNCIA MEDICINAL DOS FLAVONÓIDES NA SAÚDE HUMANA, COM ÊNFASE NA ESPÉCIE *Arrabidaea chica* (Bonpl.) B. Verl, **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES**, v. 1, n. 1, p. 17 - 27, Ago./Dez. 2018

TAGHVAEI, Mansour; SADEGHI, H.; KHAEF, N. Cardinal Temperatures for Germination of the Medicinal Anddesert Plant, *Calotropis Procera*. **Planta Daninha**, v. 33, n. 4, p. 671-678, 2015.

TORRES, Fernando Cidade. **Isolamento de cumarinas de espécies de Pterocaulon (Asteraceae) e síntese de 4-metilcumarinas**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014.

VALENCIA, Marvel *et al.* Evaluación de los metabolitos del Noni (*Morinda citrifolia*). **RelbCi**, v. 4, n. 4, p. 16-22, 2017.

WANG, Zhengyu *et al.* Chlorogenic acid alleviates obesity and modulates gut microbiota in high-fat-fed mice. **Food science & nutrition**, v. 7, n. 2, p. 579-588, 2019.

PEGHINELLI, Vinícius Vigliuzzi *et al.* Efeito da rotina no tratamento da cirrose hepática induzida por tioacetamida: estudo experimental em ratos. **Brazilian Journal of Development**, 2020.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

CAPÍTULO 14

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Jefferson Romáryo Duarte da LUZ ¹

Macelia Pinheiro FERREIRA ²

Rubiamara Mauricio de SOUZA ³

Saulo Victor e SILVA ⁴

Maria das Graças ALMEIDA ⁵

¹ Doutorando em Ciências da Saúde, UFRN; ² Graduanda do Curso de Farmácia, UFRN;
³ Mestranda em Ciências da Saúde, UFRN; ⁴ Doutorando em Ciências Farmacêuticas, UFRN;
⁵ Orientadora/Professora do DACT/UFRN.
Jefferson_romaryo@hotmail.com

RESUMO: O Brasil é considerado um dos países com a maior biodiversidade do planeta, concentrando cerca de 20% das espécies vegetais do mundo. Dentre as centenas de gêneros existentes, o gênero *Turnera* possui 141 espécies catalogadas, sendo a *Turnera ulmifolia*, *Turnera subulata* e *Turnera diffusa* as mais utilizadas na medicina popular. Os extratos provenientes dessas espécies são empregados no tratamento de doenças crônicas, gastrointestinais, respiratórias e genitais. Outros usos tradicionais incluem suas atividades antimicrobianas, antitussígenas, expectorantes e diuréticas. Para a realização desta revisão sistemática, foi seguido o protocolo de acordo com a declaração PRISMA; os artigos foram pesquisados nas bases de dados MEDLINE, Lilacs, Web of Science, Scielo, Science Direct e Pubmed. Foram encontrados 1.237 artigos e, destes, 53 foram utilizados para

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

realização desta revisão sistemática. Em relação à composição química dos extratos, são descritos na literatura, entre outros compostos, flavonoides, glicosídeos cianogênicos, álcoois, monoterpenos, sesquiterpenos, triterpenos, hidrocarbonetos, ácidos graxos, ésteres, cetonas e aldeídos. Nesta revisão, foram compilados os conhecimentos atuais sobre a etnofarmacologia e fitoquímica do gênero *Turnera*. Acerca dos principais usos na medicina popular, podemos destacar sua finalidade analgésica, afrodisíaca e energética, bem como, hipoglicemiante e anti-inflamatória, em relação aos compostos químicos relatados na literatura, destacam-se os flavonoides e flavonas glicosiladas.

Palavras-chave: Turnera; Revisão sistemática; Medicina tradicional;

INTRODUÇÃO

O uso popular de plantas medicinais é uma arte que acompanha o ser humano desde os primórdios da civilização, sendo fundamentada no acúmulo de informações repassadas oralmente através de sucessivas gerações. Ao longo dos séculos, os produtos de origem vegetal constituíram a base para tratamento de diferentes doenças no mundo (LIU et al., 2019). As plantas são capazes de produzir diversas substâncias químicas, conhecidas como metabólitos secundários, que são responsáveis pelas suas atividades biológicas; portanto, é comum que as pessoas relacionem o uso de plantas à uma prática totalmente segura, o que nem sempre é verdade, uma vez uma espécie vegetal também pode sintetizar substâncias tóxicas ao seres humanos.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

O Brasil é considerado um dos países com a maior biodiversidade do planeta, concentrando cerca de 20% das espécies vegetais do mundo. Contudo, uma parte dessa diversidade ainda não foi estudada em relação aos seus potenciais usos terapêuticos (LIU et al., 2019).

Dentre os diversos gêneros encontrados no mundo, o gênero *Turnera* apresenta 141 espécies nativas nas Américas, que são encontradas desde o sul dos Estados Unidos até a Argentina e algumas espécies são nativas na África. Anteriormente, esse gênero era pertencente à família Turneraceae, entretanto, devido à semelhança entre as famílias Turneraceae, Passifloraceae e Malesherbiaceae, as três foram agrupadas em Passifloraceae (ARBO; GONZALEZ; SEDE, 2015).

No Brasil, são registradas 120 espécies de *Turnera*, sendo 85 consideradas endêmicas (ROCHA et al., 2018). De modo geral, essas espécies são reconhecidas pelo hábito herbáceo a arbustivo, com folhas simples, com ou sem estípulas, apresentando margem serrada e, raro, inteira. As inflorescências são em racemos, cimeiras ou com flores solitárias, com pedicelo unido total ou parcialmente ao pecíolo. As flores apresentam corola com pétalas brancas, amarelas ou alaranjadas, maculadas na base ou não, com filetes estaminais presos à base do cálice. O fruto é uma cápsula loculicida, esférica, com sementes curvas e arilo persistente (SZEWCZYK; ZIDORN, 2014).

As espécies de *Turnera* são conhecidas popularmente como “chanana”, “flor-do-guarujá”, “damiana” e “bom-dia” (SILVA, 2018). São utilizadas, na medicina popular,

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

principalmente sob a forma de chá, para o tratamento de diabetes, úlceras gástricas, amenorréias; além de serem empregadas com finalidade afrodisíaca e expectorante (SZEWCZYK; ZIDORN, 2014).

Essa revisão sistemática tem como objetivo reunir as informações disponíveis sobre a etnofarmacologia e fitoquímica do gênero *Turnera*.

MATERIAIS E MÉTODO

O protocolo para a realização deste estudo foi desenvolvido seguindo a declaração PRISMA (Principais Itens Para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises) (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015). Todos os passos foram conduzidos por dois revisores independentes e as discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

Fonte de dados

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: MEDLINE, Lilacs, Web of Science, Scielo, Science Direct e Pubmed. Os artigos selecionados foram publicados de 2015 até agosto de 2019. Os descritores utilizados foram: “Turnera”, “compostos químicos”, “fitoterapia”, “extratos vegetais”, “tratamento farmacológico”, “etnobotânica”, “Turnera diffusa”, “Turnera subulata”, “Turnera ulmifolia”, “Turnera sp.” Além disso, foram incluídos no trabalho os artigos

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

obtidos por busca manual das listas de referências dos estudos selecionados.

Seleção dos artigos

Foram incluídos artigos sobre as espécies do gênero *Turnera* que relataram usos tradicionais, composição e identificação química. Os critérios de exclusão foram os seguintes: qualquer publicação em que o texto completo não estivesse disponível na base de dados, artigos que não apresentaram os termos de pesquisa no título ou resumo e todos os artigos que foram publicados antes do ano de 2015.

Após a obtenção dos artigos, todas as etapas foram realizadas por dois revisores independentes e quaisquer discrepâncias foram resolvidas através de consenso entre os revisores. Na ausência de um acordo, solicitou-se a intervenção de um terceiro revisor.

O processo de seleção dos artigos seguiu o modelo PRISMA: a) todos os artigos obtidos foram analisados com base nos títulos e nos resumos (triagem); b) os artigos considerados relevantes foram analisados integralmente pelos dois revisores, observando-se os critérios de inclusão e exclusão; c) foram incluídos os artigos que satisfizeram todos os critérios de inclusão. Os artigos que causaram dúvidas aos revisores na fase de triagem, foram incluídos e passados para a fase de elegibilidade, na qual foi realizada a análise completa dos trabalhos.

Todos os artigos selecionados foram lidos na íntegra. Os dados referentes às atividades biológicas, usos tradicionais,

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

toxicidade, composição e identificação química foram extraídos pelo primeiro revisor e validados pelo segundo.

Obtenção dos dados

Os dados de interesse em cada estudo foram os seguintes: etnofarmacologia da *Turnera*, composição química e métodos utilizados para identificação dos compostos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

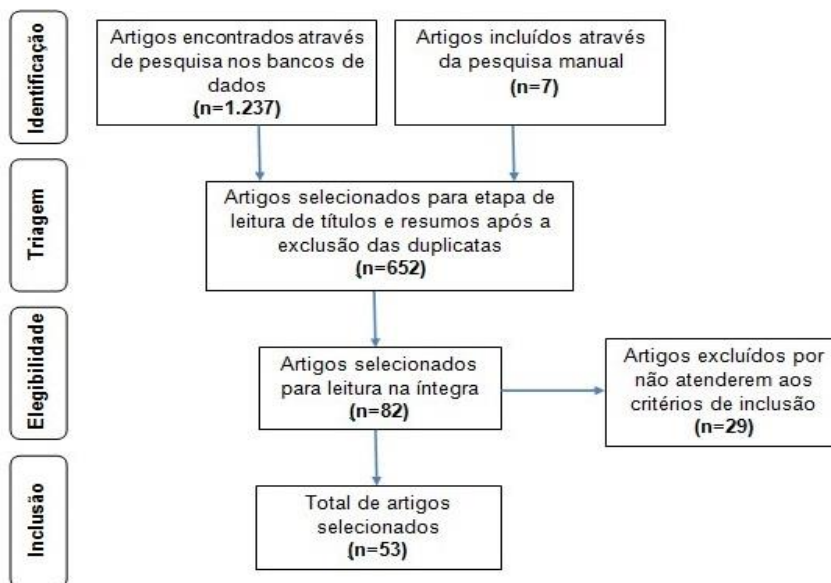
Ao realizar as pesquisas nas bases de dados supracitadas, foram encontrados 1.237 artigos potencialmente relevantes; além disso, a busca manual selecionou 7 artigos. Desses, 592 foram duplicados e, conseqüentemente, excluídos, restando 652 artigos. A partir da leitura do título e resumo, 570 estudos foram descartados, pois foram considerados irrelevantes com base no título e resumo.

Dessa forma, 82 artigos passaram para a fase seguinte e foram lidos na íntegra. Após a leitura, 29 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão e, portanto, foram selecionados 53 artigos para a realização desta revisão sistemática.

Um fluxograma dos resultados obtidos e das razões para não selecionar os artigos é apresentado na Figura 1.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Figura 1. Fluxograma das etapas de seleção dos artigos utilizados.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Etnofarmacologia

Os extratos provenientes das diversas espécies do gênero *Turnera* são amplamente utilizados como alternativa aos tratamentos medicamentosos atuais. Na América Central, a *Turnera diffusa* (*T. diffusa*) é usada com finalidade analgésica, afrodisíaca e energética. Suas folhas são utilizadas pelos povos nativos do México, incluindo os índios Maias, como uma “poção do amor”, aumentando a energia e tratando a impotência. Efeitos como estimulação do sistema nervoso

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

central, diurético, antimicrobiano e hipoglicemiante também são relatados (URBIZU-GONZALEZ, 2017; ROCHA et al., 2018).

As folhas de *Turnera subulata* (*T. subulata*) são empregadas, principalmente, para o tratamento de doenças crônicas, como o diabetes, hipertensão e dores crônicas associadas a processos inflamatórios, tais como artrite e artrose. Para além dessas finalidades, na comunidade de Barbalha, situada no estado do Ceará/Brasil, o chá das folhas é oferecido às crianças para exercer ação antitussígena e expectorante, enquanto que as raízes são usadas no tratamento de dismenorréias, amenorréias e como abortivo (SILVA et al., 2018; ROCHA et al., 2018; SENES-LOPES et al., 2018).

Um estudo observacional, transversal analítico, realizado no estado do Maranhão/Brasil, identificou a *Turnera ulmifolia* (*T. ulmifolia*) como sendo a espécie vegetal mais utilizada, na medicina popular, pelos portadores do vírus HIV, por se acreditar que ela possui ação antirretroviral e por combater reações adversas causadas pelos medicamentos antirretrovirais convencionais, além de aumentar a imunidade, combater o vírus, diminuir o estresse, evitar a perda de peso, combater a diarreia e melhorar a qualidade de vida (SZEWCZYK; ZIDORN, 2014).

A *T. ulmifolia* também é utilizada popularmente como anti-inflamatório, expectorante, no tratamento de albuminúria, leucorréia, furunculose, asma e reumatismo. A decocção de todas as partes da planta é utilizada para tratar otite e nefrite, enquanto que a infusão das folhas é empregada para o tratamento de doenças relacionadas aos sistemas

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

gastrointestinal, respiratório e genital, em especial ao tratamento de gonorréia (KALIMUTHU et al., 2016).

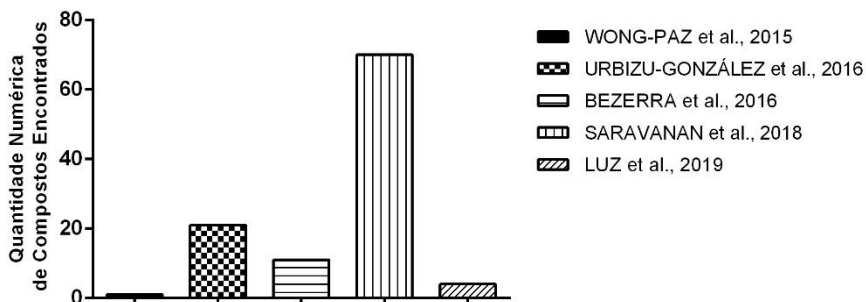
Fitoquímica

As plantas produzem diversos componentes orgânicos que, por sua vez, são divididos em metabólitos primários e secundários. Os metabólitos primários possuem função estrutural, plástica e de armazenamento de energia; já os metabólitos secundários, aparentemente, não apresentam relação com o desenvolvimento da planta e, atualmente, são relacionados aos seus efeitos medicinais. A fitoquímica tem como objetivo esclarecer e registrar os constituintes resultantes do metabolismo secundário dos vegetais, através do isolamento e elucidação de suas estruturas moleculares (SZEWCZYK; ZIDORN, 2014).

Os estudos fitoquímicos do gênero *Turnera* foram realizados com as espécies *T. subulata*, *T. ulmifolia* e *T. diffusa*; para tal, foram utilizados diferentes tipos de extratos - utilizando líquidos extratores e partes da planta diferentes, que culminaram no isolamento de classes de metabólitos secundários distintas. A quantidade de compostos descritos por autor estão dispostos na Figura 2.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Figura 2. Quantidade numérica de Compostos químicos descritos na literatura, nos últimos dez anos, para o gênero *Turnera*.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Segundo Urbizu-González (2016), a composição química da *T. diffusa* pode ser variável de acordo com as condições ambientais, estações do ano e seus antecedentes genéticos; no seu trabalho, foi realizado o estudo fitoquímico do óleo essencial das folhas e caules da *T. diffusa*, no qual foram encontrados 21 compostos bioativos.

Os principais constituintes encontrados nos extratos hidroetanólicos das folhas de *T. diffusa* foram os flavonóides, contendo a mistura de flavona-C,O-diglicosídeos, C-glicosil flavona acilada com ácidos aromáticos e flavonóis 3-O-diglucosídeos. Esses compostos apresentam grande atividade antioxidante e anti-inflamatória. Também foi encontrado o luteolin-8-C-[6-desoxi-2-O-rhamnosil]-xilo-hexos-3-ulosídeo, conhecido pelo seu efeito neuroprotetor (BEZERRA et al., 2016).

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Em relação à *T. subulata*, Saravanan et al., (2018), realizou um estudo com seis tipos diferentes de extratos, utilizando como material vegetal o triturado proveniente de todas as partes da planta. Nesses extratos, foram identificados inúmeros compostos químicos com propriedades terapêuticas importantes, tais como os pertencentes ao grupo do éster metílico de ácidos graxos, ácidos graxos e ácidos estéricos. Esses grupos de substâncias apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas e antimicrobianas.

Outro componente importante presente no extrato foi o fitol que, além de apresentar atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e anticancerígena, é precursor da vitamina K e E; essas vitaminas exibem atividade citotóxica sobre linhagens celulares de câncer de mama (MCF 7). Outros dois compostos com potencial anticancerígeno foram isolados: o esqualeno e o geranylgeraniol, sendo, este último, eficaz contra células cancerígenas de ovário, resistentes à medicamentos, pois atua induzindo apoptose e bloqueando a hidroximetilglutarato coenzima-A redutase, que é super expressa nas linhagens de células de câncer de ovário (SZEWCZYK; ZIDORN, 2014).

Para além de todos esses efeitos terapêuticos, a *T. subulata* também apresenta atividade sobre o sistema nervoso central. A partir do extrato contendo clorofórmio como solvente, foram isolados o flurazepam e o DL- α -tocoferol. O flurazepam tem atividade ansiolítica, miorelaxante, anticonvulsivante, hipnótica e sedativa; já o DL- α -tocoferol fornece proteção contra o Mal de Parkinson.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Flavona glicosilada e flavonol-3-O-glicosilado foram substâncias presentes em comum nos extratos hidroetanólicos das folhas da *T. subulata* (LUZ et al., 2019). Essa glicosilação altera a polaridade e solubilidade da molécula, podendo levar a respostas diferentes quando há interação com receptores celulares.

Propriedades antioxidantes e protetoras

O corpo humano está continuamente exposto a diversos fatores externos e internos que podem levar ao desenvolvimento de patologias. A partir das composições ricas em polifenóis dos extratos vegetais, observa-se, neles, uma potencial atividade protetora, devido à propriedade antioxidante desses compostos. A atividade antioxidante dos polifenóis é exercida através de diversos mecanismos, tais como: ação redutora, sequestro de radicais livres, quelação de íons metálicos, função de cofator das enzimas que catalisam reações oxidativas, inibição de oxidase e estabilização de radicais livres (LIU et al., 2019).

No estudo de Wong-Paz et al., 2015, foi feita a avaliação da atividade antioxidante do extrato hidroetanólico da *Turnera diffusa*, utilizando três metodologias distintas: inibição do radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), inibição do radical 2,2-azino-bis 3 etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico (ABTS) e inibição da peroxidação lipídica. A partir da realização dos experimentos, foi possível observar que o extrato inibiu de 27,9 a 88,1% do radical DPPH e apresentou uma inibição da peroxidação lipídica semelhante ao resultado encontrado para o radical DPPH;

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

entretanto, a inibição do radical ABTS não foi tão efetiva quando comparado às demais metodologias empregadas. É interessante notar que, apesar de o extrato ter apresentado níveis baixos de compostos fenólicos, mostrou um bom potencial antioxidante frente à inibição de radicais.

O extrato hidroalcoólico da *T. diffusa* também foi testado por Torres-González et al., (2016), quanto à sua capacidade antioxidante, usando o método de eliminação do radical DPPH e, em uma concentração de 1.000 µg/mL do extrato das folhas, foi possível observar uma diminuição de $82.4 \pm 4.6\%$ dos níveis de DPPH. Esse mesmo tipo de extrato foi analisado por Bezerra no ano de 2011, descrito na revisão de Szewczyk e Zidorn, (2014), onde avaliou a atividade antioxidante através do ensaio de lipoperoxidação do homogenato cerebral de rato; o extrato apresentou um Q1/2 (concentração capaz de inibir 50% a peroxidação) de 7,32 µg/mL, que não demonstra uma boa atividade.

Torres-González et al., (2016), avaliaram o efeito hepatoprotetor do extrato hidroalcoólico das partes aéreas de *Turnera diffusa*. Nesse estudo, uma linhagem celular de hepatoma humano (Huh7) foi tratada com CCl₄ para induzir danos aos hepatócitos. As células expostas ao CCl₄ mostraram um aumento significativo nos níveis de malonaldeído (MDA) e de AST. Ambas as concentrações testadas (10 e 100 µg/mL) do extrato impediram a peroxidação lipídica. Diante desses resultados, foi possível observar que o extrato de *Turnera diffusa* possui uma potencial atividade hepatoprotetora.

A atividade neuroprotetora do extrato aquoso da *Turnera diffusa* foi estudada por Bernardo et al., (2017), utilizando uma

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

cultura de células SH-SY5Y (células de neuroblastoma humano). A neurotoxicidade foi induzida pelo glutamato e o efeito protetor foi avaliado após a exposição da cultura ao extrato aquoso de *T. diffusa*, na concentração de 125 µg/mL, durante 6 horas. O extrato foi capaz de reduzir a formação de espécies reativas de oxigênio (EROS) e de atrasar a excitotoxicidade de SH-SY5Y, induzida pela longa exposição ao glutamato. A atividade neuroprotetora, provavelmente, advém da composição rica em flavonóides do extrato, o que corrobora com a sua capacidade de neutralizar processos neurodegenerativos.

O efeito protetor do extrato aquoso da *Turnera diffusa* contra a toxicidade testicular induzida por fenitrotiona e cromo hexavalente (pesticidas organofosforados) foi observado por El-Demerdash et al., (2019). O estudo foi realizado com ratos intoxicados com os pesticidas, que apresentaram aumento significativo das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e dos níveis de peróxido de hidrogênio, diminuição da concentração das enzimas antioxidantes e diminuição das atividades de fosfatases e aminotransferases. Foram observadas mudanças nos níveis de testosterona e do hormônio folículo estimulante. O extrato na concentração de 50 mg/kg foi capaz de diminuir a peroxidação lipídica e aumentar a atividade enzimática e hormonal dos ratos utilizados no experimento; dessa forma, foi possível demonstrar a atividade protetora do extrato.

Taha e seus colaboradores no ano de 2012, descrito na revisão de Szewczyk e Zidorn, (2014), investigaram as propriedades antiulcerogênicas da arbutina, constituinte

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

majoritário da *Turnera diffusa*, em dois modelos gastroprotetores diferentes. O pré-tratamento com arbutina protegeu a mucosa gástrica, essa proteção foi medida pela redução da área da úlcera e do conteúdo da mucosa, redução ou ausência de edema, inflamação e infiltração de leucócitos. Além disso, a arbutina reduziu significativamente os níveis elevados de TBARS (substância reativa ao ácido tiobarbitúrico). A arbutina não produziu inibição significativa do óxido nítrico, entretanto, foi capaz de modular os níveis de interleucina-6, interleucina-10 e TNF- α nos homogenatos gástricos. Dessa forma, pode-se concluir que a *Turnera diffusa* possui atividade antiulcerogênica, que pode ser atribuída aos mecanismos inibidores da peroxidação lipídica, imuno-moduladores e antioxidantes da arbutina.

A análise do potencial antioxidante da *Turnera subulata* foi feita por Chai, Wong no ano de 2012, descrito na revisão de Szewczyk e Zidorn, (2014). Para tal, foram preparados extratos aquosos de diferentes partes da planta (folha, caule, raiz, fruto e flor), que foram avaliados em relação à capacidade de eliminação de radicais DPPH e ABTS, além do ensaio de eliminação do ácido nítrico. Todos os extratos com concentração de 5mg/mL apresentaram 90% de eliminação dos radicais DPPH e 87% de eliminação de ABTS, enquanto que na concentração de 1mg/mL, essa eliminação variou entre 54 e 93% para DPPH e entre 24 e 71% para ABTS. Em relação à eliminação do ácido nítrico, o extrato de concentração 1 mg/mL foi capaz de eliminar entre 30 e 64%, já a concentração de 5 mg/mL eliminou de 52 a 70% do ácido nítrico. Outras duas metodologias foram empregadas nesse mesmo experimento:

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

capacidade antioxidante equivalente ao Trolox (TEAC) e o FRAP. Os valores de TEAC dos extratos a 1 mg/mL variaram entre 6,06 e 18,0 mmol TE/100g de matéria seca e os valores de FRAP variaram entre 5,98 e 22,5 mmol equivalente a Fe^{2+} /100g de matéria seca. A partir das análises, foi possível concluir que as folhas da *T. subulata* são responsáveis pela maior parte da atividade antioxidante da espécie.

Kalimuthu et al., (2016), comparou as atividades antioxidantes dos extratos metanólicos e etanólicos das folhas da *Turnera ulmifolia* var. *elegans* com a atividade antioxidante do ácido ascórbico. Foram feitos estudos sobre a inibição do DPPH e do poder antioxidante redutor férrico (FRAP) e, para tal,, foram testadas cinco concentrações diferentes de cada extrato. A concentração que apresentou maior percentual de inibição de DPPH foi a de 5 mg/mL do extrato metanólico (56.29 ± 0.94), seguido da mesma concentração do extrato etanólico (53.27 ± 0.99), enquanto que o ácido ascórbico - usado como padrão, também na concentração de 5 mg/mL, apresentou inibição de $74.25 \pm 0.56\%$. Após a realização do ensaio do FRAP, foi possível constatar que o potencial redutor dos dois extratos, na concentração de 5 mg/mL, foi praticamente igual; além disso, observou-se um aumento do FRAP proporcional ao aumento das concentrações dos extratos.

Toxicidade

As plantas produzem uma grande variedade de substâncias químicas que podem apresentar diversas

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

atividades biológicas. Existe uma tendência da população em pensar que a utilização de espécies vegetais é totalmente segura; entretanto, muitas espécies apresentam compostos que causam efeitos tóxicos aos seres humanos e, por isso, é necessária a realização de estudos sobre a toxicidade para garantir a segurança dos compostos (LUZ et al., 2019).

Dentre as atividades tóxicas que o extrato pode desempenhar, destaca-se a de inibir o crescimento de células tumorais. Torres-González et al., 2016, realizaram a pesquisa do extrato hidroalcoólico das folhas da *Turnera diffusa*, com concentrações variando de 10 a 100 µg/mL, em relação à sua toxicidade para a linhagem celular de hepatoma humano (Huh 7). A citotoxicidade foi avaliada através dos testes de MTT e, após os experimentos, foi possível observar que a concentração de 10 µg/mL do extrato apresentou toxicidade para a Huh 7.

Avelino-Flores et al., 2015, estudaram a atividade citotóxica dos extratos metanólico das folhas e da raiz da *Turnera diffusa* frente a cinco linhagens celulares: carcinoma cervical humano HPV-16 positivo (SiHa), carcinoma cervical humano HPV negativo (C-33), carcinoma mamário humano (MDA-MB-231 e T-47D) e carcinoma hepático humano (Hep-G2). O fibroblasto humano normal foi utilizado como controle nesse estudo. A viabilidade celular foi observada através do ensaio de MTT. Após a realização do estudo, foi observado que o extrato, na concentração 30.67 ± 3.5 µg/mL, foi capaz de inibir 50% do crescimento celular (IC₅₀) da linhagem MDA-MB-231; além disso, o extrato demonstrou menor citotoxicidade para os fibroblastos normais do que para as demais linhagens

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

celulares testadas. O National Cancer Institute (NCI) determinou que, para ser considerado ativo, o extrato vegetal deve apresentar $IC_{50\%} \leq 30.0 \mu\text{g/mL}$. Diante dos resultados obtidos pelos ensaios de MTT, é possível sugerir um potencial efeito antitumoral relacionada ao gênero *Turnera*; entretanto, devido à alta complexidade do câncer, são necessários testes mais específicos, tais como os de avaliação do ciclo celular, apoptose e ensaios *in vivo*, para que essa atividade seja sugerida.

A toxicidade do extrato aquoso da *Turnera diffusa* foi testada por María et al., 2019, através da administração do extrato em camundongos durante 28 dias; as concentrações testadas foram de 10, 100 e 1000 mg/kg/dia. Após esse período de exposição, foi possível observar que o tratamento com o extrato não teve efeito na mortalidade animal, o que resultou em uma taxa de sobrevivência de 100%. Além disso, o tratamento oral de 28 dias não produziu anormalidades morfológicas nem funcionais, também não provocou alterações nas enzimas associadas ao metabolismo, tais como os marcadores das funções renais e hepáticas. A avaliação neurocomportamental não mostrou efeitos sobre a saúde geral. Esses parâmetros reforçam a ideia de que o extrato aquoso de *T. diffusa* não é prejudicial à saúde, mesmo após utilização por um período prolongado.

Kalimuthu et al., 2016, avaliaram o efeito citotóxico dos extratos etanólicos e metanólicos de *Turnera ulmifolia* frente à linhagem celular de câncer de mama MCF 7. A viabilidade celular foi analisada usando o teste de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio) e foi possível observar que, após 48h,

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

algumas células começaram a se destacar da placa e se tornaram arredondadas. A concentração que apresentou maior efeito citotóxico foi a de 300 µg/mL e o extrato metanólico foi capaz de debelar mais células cancerosas. Além disso, observou-se que ambos os extratos apresentaram atividades citotóxicas dependentes da concentração.

O trabalho de Costa no ano 2009, descrito na revisão de Szewczyk e Zidorn, (2014), investigou a possibilidade do extrato aquoso obtido através da infusão das folhas *T. ulmifolia* - forma mais comum da utilização popular - de promover alterações na gestação de ratos e em filhotes expostos. Ratas prenhes receberam, por gavagem, o extrato aquoso nas concentrações de 0, 1, 2 ou 3 g/kg/dia, desde o primeiro até o vigésimo primeiro dia da gestação. O tratamento não foi capaz de promover a toxicidade materna: ganho de peso corporal, a ingestão de alimentos e água não foi alterada durante o período de gestação. Os filhotes apresentaram desenvolvimento físico e reflexológico normal e não foram observadas alterações no estudo histopatológico. Esses resultados sugerem que a infusão de *T. ulmifolia*, empregada na medicina popular, nessas doses, não é capaz de promover alterações nas ratas prenhes, prejudicar a gestação ou prejudicar os filhotes expostos.

Sene-Lopes et al., 2018, realizaram um estudo com objetivo de avaliar os efeitos genotóxicos dos extratos foliares da *Turnera subulata* pelo teste somático de mutação e recombinação nas células somáticas das asas de *Drosophila melanogaster* (*D. melanogaster*). Os experimentos foram realizados usando três concentrações das substâncias-testes: extrato aquoso a 5,0, 10,0 e 20,0 mg/mL; extrato etanólico e

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

fração de acetato de etila a 0,625, 1,25 e 2,5 mg/mL. Os resultados indicaram que os extratos etanólico e aquoso e a fração acetato de etila induziram o aparecimento de manchas nas asas da *D. melanogaster*. No entanto, as maiores concentrações dos extratos testados foram responsáveis pelo efeito fenotípico estatisticamente significativo. Os resultados desse estudo são importantes, pois indicam a possibilidade do aparecimento de efeitos colaterais e deletérios, considerando o uso indiscriminado desses extratos.

Luz et al., 2019, realizaram o ensaio de toxicidade oral aguda de dois extratos provenientes da *T. subulata*: extrato hidroetanólico e fração acetato de etila. Ambos foram testados em concentrações de 500 e 2.000 mg/kg. Os extratos foram administrados em ratos através de gavagem e os animais foram observados durante 14 dias. Após o período do experimento, nenhum efeito tóxico foi observado em relação aos parâmetros comportamentais, bioquímicos e hematológicos.

Ao final da avaliação dos dados compilados nesta revisão sistemática, foi possível concluir que o gênero *Turnera* possui uma ampla distribuição geográfica, que possibilita seu uso por diversos povos de diferentes etnias e costumes. Em consequência do emprego das diversas espécies do gênero *Turnera* na medicina popular, vários estudos foram realizados e concluíram a existência de propriedades afrodisíacas, antibacterianas, antitumorais e efeito protetor dos extratos estudados. Além dessas propriedades terapêuticas, as atividades antiparasitárias, antifúngicas, hipoglicemiantes, anti-inflamatórias, anticoagulantes, antidepressivas e ansiolíticas do gênero *Turnera* também foram observadas.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

CONCLUSÕES

Frente aos positivos e promissores resultados obtidos com os experimentos, faz-se necessário realizar estudos mais específicos acerca dos compostos isolados do gênero *Turnera*, além de suas associações com medicamentos já empregados na prática clínica. Após a realização de futuros ensaios específicos para a comprovação da bioatividade e da isenção de toxicidade do gênero *Turnera*, é possível sua inserção na RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do Sistema Único de Saúde), que tem como objetivo inserir, com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia no SUS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA F. M, et al. Uso de plantas com finalidade medicinal por pessoas vivendo com HIV/AIDS em terapia antirretroviral. **Saúde e Sociedade**, v. 21, p. 424-434, 2012.
- ARBO M. M, GONZALEZ A. M, SEDE S. M. Phylogenetic relationships within Turneraceae based on morphological characters with emphasis on seed micromorphology. **Plant systematics and evolution**, v. 301, n. 7, p. 1907-1926, 2015.
- BERNARDO J, et al. Medicinal species as MTDLs: *Turnera diffusa* Willd. Ex Schult inhibits CNS enzymes and delays glutamate excitotoxicity in SH-SY5Y cells via oxidative damage. **Food and Chemical Toxicology**, v. 106, p. 466-476, 2017.
- BEZERRA A. G, et al. Phytochemical analysis of hydroethanolic extract of *Turnera diffusa* Willd and evaluation of its effects on astrocyte cell death. **Einstein** (São Paulo), v. 14, n. 1, p. 56-63, 2016.
- COSTA A.L.P, JUNIOR A.C.S.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

- COUTINHO H. D. M, et al. Increasing of the aminoglycoside antibiotic activity against a multidrug-resistant *E. coli* by *Turnera ulmifolia* L. and chlorpromazine. **Biological research for nursing**, v. 11, n. 4, p. 332-335, 2010.
- EL-DEMERDASH F.M, et al. Modulatory effect of *Turnera diffusa* against testicular toxicity induced by fenitrothion and/or hexavalent chromium in rats. **Environmental toxicology**, v. 34, n. 3, p. 330-339, 2019.
- GALVÃO T. F, PANSANI T. S. A, HARRAD D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.
- KALIMUTHU K, et al. Antimicrobial, Antioxidant and Anticancer Activities of *Turnera ulmifolia* (Yellow Alder) Callus. **Journal of Pharmaceutical Research International**, p. 1-12, 2016.
- LIU, Y, et al. New Insights for Cellular and Molecular Mechanisms of Aging and Aging-Related Diseases: Herbal Medicine as Potential Therapeutic Approach. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Article ID 4598167, 2019.
- LUZ, J. R. D, et al. Thrombin Inhibition: Preliminary Assessment of the Anticoagulant Potential of *Turnera subulata* (Passifloraceae). **Journal of medicinal food**, v. 22, n. 4, p. 384-392, 2019.
- ROCHA L, et al. Flora of Ceará: Turneraceae. **Rodriguésia**, v. 69, n. 4, p. 1673-1700, 2018.
- SARAVANAN M, et al. Phytochemical and pharmacological profiling of *Turnera subulata* Sm., a vital medicinal herb. **Industrial crops and products**, v. 124, p. 822-833, 2018.
- SENES-LOPES T. F, et al. Genotoxicity of *Turnera subulata* and *Spondias mombin* *Spondias tuberosa* extracts from Brazilian caatinga biome. **Journal of medicinal food**, v. 21, n. 4, p. 372-379, 2018.
- SILVA J. V. G, et al. Substrato e estaquia caulinar na propagação vegetativa de *Turnera subulata* Sm. **Revista Brasileira de Iniciação Científica**, v. 6, n. 2, p. 175-185, 2018.
- SZEWCZYK K, ZIDORN C. Ethnobotany, phytochemistry, and bioactivity of the genus *Turnera* (Passifloraceae) with a focus on damiana—*Turnera diffusa*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 152, n. 3, p. 424-443, 2014.
- TORRES-GONZÁLEZ L, et al. Protective effect of four Mexican plants against CCl₄-induced damage on the Huh7 human hepatoma cell line. **Annals of hepatology**, v. 10, n. 1, p. 73-79, 2016.
- URBIZU-GONZÁLEZ A. L, et al. Natural variability of essential oil and antioxidants in the medicinal plant *Turnera diffusa*. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 10, n. 2, p. 121-125, 2017.

ETNOFARMACOLOGIA, FITOQUÍMICA, PROPRIEDADES
ANTIOXIDANTES E TOXICIDADE DO GÊNERO TURNERA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

WONG-PAZ J. E, et al. Total phenolic content, in vitro antioxidant activity and chemical composition of plant extracts from semiarid Mexican region. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 8, n. 2, p. 104-111, 2015.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi apoiada pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Banco do Nordeste (BNB). Os autores gostariam de agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao CNPQ por fornecerem bolsas de iniciação científica. Por fim, gostaríamos de agradecer à Marília Cristina Santos de Medeiros Miss pelos ensinamentos em revisão sistemática, além de ter se disposto a nos ajudar, sempre que necessário, na realização deste trabalho

CAPÍTULO 15

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Myllena Lustosa Cabral GOMES¹

Thaís Trajano LIMA¹

Vera Lúcia Aquino Monteiro DE FREITAS²

Mathania Silva de Almeida REZENDE³

Islania Giselia Albuquerque ARAÚJO⁴

¹Graduandas do curso de Farmácia, UFPB; ²Graduanda do curso Técnico em Análises Clínicas, ETS/UFPB; ³Pós-Graduanda do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, UFPB; ⁴Orientadora/Professora do DCF/UFPB.
myllenalcabral@gmail.com

RESUMO: O gênero *Spondias* pertence à família Anacardiaceae, que é composta por plantas economicamente importante, uma vez que, seus frutos são consumidos tanto por seres humanos quanto por animais. A família Anacardiaceae tem se destacado devido aos seus membros serem utilizados na medicina tradicional para o tratamento e prevenção de doenças. Dentre a família, o gênero *Spondias*, destaca-se por apresentar diversas atividades farmacológicas e constituintes fitoquímicos que desempenham um papel imprescindível na fisiopatologia de doenças e distúrbios que afetam a população como um todo. A revisão teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre as espécies *Spondias lutea*, *Spondias purpurea* e *Spondias tuberosa*, pertencentes ao gênero *Spondias*, com a finalidade de investigar seu potencial no tratamento e prevenção de doenças, uma vez que, atualmente, há uma demanda crescente pelo uso de produtos

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

naturais. Os artigos foram selecionados na base Pubmed com os seguintes termos: *Spondias*, *Anacardiaceae*, *Spondias lutea*, *Spondias mombin*, *Spondias purpurea* e *Spondias tuberosa*, no período de 5 anos. Foram selecionados 32 estudos de 200 artigos lidos para construção desta revisão, visando passar conteúdo seguro para novas fontes de pesquisas, estudos e práticas eficazes na saúde. Fornecendo uma compreensão abrangente das características gerais, da composição química e das atividades biológicas das três espécies a qual foram dadas ênfases, além dos benefícios que o gênero e a família possuem.

Palavras-chave: *Anacardiaceae*. *Spondias*. Antioxidantes.

INTRODUÇÃO

O Brasil possui um dos níveis mais altos de diversidade de plantas do mundo, e as regiões norte e nordeste do país concentram grande parte dessa diversidade. Na região semiárida do nordeste brasileiro, conhecida como Caatinga, existem vários tipos de plantas empregadas na cultura popular para o tratamento de doenças humanas. Apesar da grande diversidade da Caatinga, ainda existem poucos estudos sobre o potencial de compostos bioativos provenientes das plantas dessa região. No entanto, muitos estudos vêm sendo realizados e várias atividades destas plantas e de seus frutos já foram comprovados cientificamente (DA COSTA CORDEIRO et al., 2018). Desta maneira, a medicina tradicional utiliza conhecimentos e práticas culturais para promover a manutenção da saúde, bem como diagnosticar e tratar doenças (RUPANI; CHAVEZ, 2018).

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os benefícios para a saúde por meio de dietas à base de alimentos de origem vegetal podem estar relacionados a diversos mecanismos exercidos por uma ampla gama de fitoquímicos presentes em frutas, vegetais, ervas e especiarias. Os mecanismos protetores de frutas e vegetais incluem efeitos nutricionais, através de compostos bioativos presentes, que desempenham atividades, como antioxidantes e anti-inflamatórias, e também incluem propriedades funcionais, como baixa carga glicêmica e densidade energética (ALISSA; FERNS, 2017).

A família botânica Anacardiaceae tem se destacado devido os seus membros serem utilizados na medicina tradicional para o tratamento e prevenção de muitas doenças. Os gêneros pertencentes a essa família possuem constituintes fitoquímicos importantes, tais como, metabólitos secundários, além de atividades biológicas essenciais para fisiopatologia de doenças. Diante disso, destaca-se o gênero *Spondias*, por apresentar diversas atividades farmacológicas e constituintes fitoquímicos que desempenham um papel imprescindível na saúde humana sendo fonte de muitos estudos (MOGNI et al., 2016; SAMEH et al., 2018).

Logo, foi dada ênfase a três espécies do gênero *Spondias*, sendo elas, a *Spondias lutea*, a *Spondias purpurea* e a *Spondias tuberosa*, as quais possuem um maior destaque na região nordeste do Brasil (NOBRE et al., 2018). No contexto brasileiro, possuem um potencial igualmente alto para a exploração agroindustrial, uma vez que, são cultivadas e comercializadas devido aos seus frutos serem consumidos crus ou transformados em polpas, sucos e também em outros

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE
BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
produtos alimentares (MERTENS et al., 2017; BRITO et al.,
2018; DE ALMEIDA et al., 2017).

A revisão teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre as espécies *Spondias lutea*, *Spondias purpurea* e *Spondias tuberosa*, pertencentes ao gênero *Spondias*, com a finalidade de investigar o potencial terapêutico no tratamento e prevenção de doenças, uma vez que, atualmente, há uma demanda crescente pelo uso de produtos naturais.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi feita a partir de artigos já publicados no banco de dados online Pubmed e os termos escolhidos foram: *Spondias*, *Anacardiaceae*, *Spondias lutea*, *Spondias mombin*, *Spondias purpurea* e *Spondias tuberosa*. A busca se limitou ao período de 5 anos. A partir dos cruzamentos dos artigos, observou-se a ocorrência de 2.721 no total. Foram utilizados para construção desta revisão, 200 artigos lidos e estudados, mas apenas 32 destes foram citados como fonte principal de interesse do autor, sendo os restantes descartados. Os critérios de inclusão dos artigos completos foram: publicações nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola a partir do ano de 2015 na referida base de dado. Foram incluídos apenas os artigos com texto integral que tinham conteúdos almejados com a finalidade de se obter uma melhor revisão para concluir os objetivos desejados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Família Anacardiaceae

A família botânica Anacardiaceae compreende 82 gêneros e aproximadamente 800 espécies, distribuída principalmente em áreas tropicais. É endógena, estendendo-se nos trópicos da África, Ásia e América, com um número menor de espécies ocorrendo em áreas subtropicais e zona temperada, além de possuir relevância ecológica e socioeconômica (MATIĆ et al., 2016; MOGNI et al., 2016). É uma família de plantas economicamente importante, uma vez que, seus frutos são consumidos por seres humanos e animais (BALBINO et al., 2019).

Desses, 14 gêneros e 57 espécies ocorrem no Brasil, sendo 14 espécies endêmicas da caatinga, um bioma exclusivo do Brasil com grande patrimônio biológico (DE ALMEIDA et al., 2017). Muitos dos seus gêneros são importantes, pois possuem propriedades essenciais, tais como, serem frutos comestíveis (*Anacardium*, *Mangifera*, *Pistacia*, *Sclerocarya*, *Spondias*), serem usados como meio ornamental (*Cotinus*, *Rhus*, *Schinus*) e ainda possuir uma madeira de qualidade (*Astronium*, *Schinopsis*) (MOGNI et al., 2016).

Muitas espécies da família Anacardiaceae são plantadas por suas belas inflorescências, infraestruturas, folhagem sempre verde e/ou folhagem de outono. Alguns dos produtos desta família são apreciados em todo o mundo, enquanto outros são notáveis por serem frutos restritos ao cultivo e consumo localizados e geralmente não são transportados a grandes

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

distâncias para mercados maiores. Os membros da família são bem conhecidos por seus frutos e sementes comestíveis cultivadas (MATIĆ et al., 2016).

É uma família tropical que compreende plantas com frutos e os nomes comuns destas plantas são carvalho venenoso, hera venenosa, sumagre venenoso e a árvore de laca chinesa (LOFGRAN; MAHABAL, 2020). Diferentes partes de plantas desta família, bem como, de seus gêneros, a exemplo do *Spondias* foram submetidas à avaliação farmacológica por seu potencial na medicina tradicional e foi comprovado cientificamente seu resultado benéfico (MATIĆ et al., 2016).

Gênero *Spondias*

O gênero *Spondias* pertence ao conjunto de árvores frutíferas da América tropical e da Ásia e Madagascar (MITCHELL et al., 2015). As árvores e arbustos desse gênero são típicos das regiões tropicais, subtropicais e temperadas do mundo (DE ALMEIDA et al., 2017). É de importância econômica, ecológica e social, pois certas espécies do gênero são utilizadas na agricultura e na indústria para alimentação humana e animal (SANTOS; ALMEIDA, 2019).

Além disso, o gênero *Spondias* (Quadro 1), compreende cerca de 20, sendo elas: *Spondias acida*, *Spondias admirabilis*, *Spondias chinensis* (*Spondias lakonensis*), *Spondias dulcis* (*Spondias cytherea*), *Spondias expeditionaria*, *Spondias globosa*, *Spondias macrocarpa*, *Spondias malayana*, *Spondias mombin* L. (*Spondias aurantiaca*, *Spondias dubia* *Spondias graveolens*, *Spondias lutea* L., *Spondias pseudomyrobalanus*

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE
BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

e *Spondias oghigee*), *Spondias novoguineensis*, *Spondias pinnata* (*Spondias mangifera*, *Spondias acuminata*), *Spondias purpurea* (*Spondias myrobalanus* L., *Spondias crispula* e *Spondias cirouela*), *Spondias mexicana* S., *Spondias radlkoferi*, *Spondias tefyi*, *Spondias testudinis*, *Spondias tuberosa* Arruda, *Spondias venulosa*, *Spondias xerophila* e *Spondias bahiensis* (SANTOS; ALMEIDA, 2019; SAMEH et al., 2018). As suas espécies são distribuídas em todo o mundo, sendo cultivadas e comercializadas devido os seus frutos serem consumidos crus ou transformados em polpas, sucos e outros produtos alimentares (DE ALMEIDA et al., 2017).

Spondias comporta diferentes classes de metabólitos secundários e a investigação farmacológica de diferentes espécies do seu gênero demonstrou que essas plantas possuem inúmeras atividades biológicas que são atribuídas a seus diversos fitoconstituintes bioativos, como fenólicos, que possuem uma acentuada atividade antioxidante e, portanto, são capazes de prevenir muitas doenças degenerativas (SAMEH et al, 2018).

Foi evidenciado que esse gênero não produziu efeitos tóxicos, ou seja, a ausência de toxicidade pode fornecer uma base importante para o estudo e o desenvolvimento de fitoterápicos a partir do extrato aquoso de diferentes espécies de *Spondias*, em virtude da toxidade de muitos produtos naturais serem um empecilho para novas fontes de medicamentos (SAMEH et al, 2018).

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE
BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Quadro 1. Classificação taxonômica do gênero *Spondias*.

Reino	Plantae
Sub-reino	Viridiplantae
Infra-reino	Streptophyta
Divisão	Tracheophyta
Subdivisão	Espermatophytina
Infradivisão	Angiospermas
Classe	Magnoliopsida
Superordem	Rosanae
Ordem	Sapindales
Família	Anacardiaceae
Gênero	<i>Spondias</i>

Fonte: Elaborada pelos autores a partir de SAMEH et al., 2018.

Espécies

Figura 1. Frutos das espécies: (A) *Spondias lutea*, (B) *Spondias purpurea* e (C) *Spondias tuberosa*.



Foto: GOMES, 2020.

Spondias lutea

Características gerais

A *Spondias lutea* é uma árvore decídua de tamanho médio, ocasionalmente grande, com folhas compostas longas, panículas grandes de pequenas flores brancas e frutos amarelos semelhantes a prumo, todas as partes da árvore são de importância na medicina tradicional (ELUFIOYE et al., 2017). É uma planta dispersa pelas regiões tropicais da América do Sul, África e Ásia, sendo encontrada principalmente no Norte e Nordeste do Brasil (DOS SANTOS SAMPAIO et al., 2018).

A planta possui um fruto tropical que é uma drupa de 3 a 4 cm de comprimento, ovóide, oblonga e achatada na base, com casca fina e lisa, polpa fina, cor amarelo alaranjado e sabor ácido. A fruta tem uma grande semente fibrosa branca e desempenham um papel importante no agronegócio das regiões Norte e Nordeste do Brasil devido ao seu sabor característico e aroma exótico. Eles são consumidos popularmente como frutas frescas ou polpa processada, sucos ou sorvete (LOURENÇO et al., 2018; BRITO et al., 2018).

Essa fruta exótica (Figura 1) é conhecida por uma grande variedade de nomes regionais como “cajá, taperebá e cajá miúdo” em nosso país (FELIX et al., 2018). Todas as partes da *Spondias lutea*, folhas, polpa e pele, são relatadas como úteis (LOURENÇO et al., 2018). Portanto, essa espécie é de grande importância para a realização de estudos em diferentes modelos farmacológicos que possam comprovar o seu benefício a saúde (DOS SANTOS SAMPAIO et al., 2018).

Constituintes fitoquímicos

A *Spondias lutea* é composta por diversos compostos bioativos, a exemplo dos metabólitos secundários e todas as partes da planta são fontes de constituintes fitoquímicos, sendo ricas em beta-criptoxantina e luteína (LOURENÇO et al., 2018). Vale ressaltar que a polpa do cajá possui altos níveis de micronutrientes, como potássio, magnésio, fósforo e cobre sendo importantes fontes alimentares de dietas saudáveis (BAILÃO et al., 2015).

A planta possui compostos fenólicos, que são um grupo de antioxidantes não enzimáticos que combatem os radicais livres, que podem e tem diversas atividades no organismo (LOURENÇO et al., 2018). Os seus frutos contém, cariofileno, mirceno, hexanal, 3-hexenol, (e)-2-hexenal, ácido cinâmico, ácido 4-hidroxicinâmico, ácido 3-metoxi-4-hidrocínâmico, 3-metoxi, ácido 4-hidroxicinâmico, benzaldeído, linalol, ácido hexanóico, alfa-terpineol, ácido palmítico e ácido octanóico e ácido anacárico (ELUFIOYE et al., 2017).

As folhas e os caules possuem duas eloylagitaninas galoylgeraniin e geraniin e dois ésteres de cafeína - ácido 5- O- cafeoilquinóico e ácido 2- O- cafeína-hidroxicítrico. Além disso, a folha da *Spondias lutea* possui taninos, saponinas, alcalóides, flavonoides, fenóis, ácido ascórbico e niacina, riboflavina e tiamina (NWID et al., 2018). A planta também contém estra-17-propoxi, 3,4-dimetoxi-3il benzoato e extrato etanólico das folhas e os caules contém ácido pelandjuaico e 6- (8 Z, 11 O ácido Z- heptadecadienil) salicíclico (ELUFIOYE et al., 2017).

Atividades biológicas

A espécie *Spondias lutea* tem inúmeros benefícios para a saúde. Ademais, foram relatadas várias atividades biológicas da planta (Quadro 2) que são de suma importância, incluindo antivirais, antibacterianos e moluscicidas, antiinflamatórios, cicatrização de feridas, antipsicóticos, anticonvulsivantes, abortivos, atividades oxitócica, antimicrobiana, antifertilidade, antigonadotrófica, hematínica, antioxidante, antidiabética e anticolinesterase (ELUFIOYE et al., 2017).

Na etnomedicina, as partes desta planta, incluindo casca, folhas e raízes do caule, têm sido usadas para o tratamento de várias condições. Suas folhas apresentam atividades sedativas, enquanto a casca do caule possui atividade antimicrobacteriana (NWIDU et al., 2018). Já as frutas contêm compostos fenólicos e, portanto, exibe atividades que pode reduzir a peroxidação lipídica que ocorrem nas lesões gástricas (BRITO et al., 2018).

Na prática tradicional, essa espécie é empregada na cura de muitas doenças e como relatada anteriormente possui inúmeras atividades medicinais, dentre as doenças estão as duodenais, gonorréia, diabetes, distúrbios psiquiátricos e na remoção da placenta no parto. Além de ser usada como um agente antidiarréico (OJO et al., 2018). É importante evidenciar o efeito antioxidante desta planta, que desempenha um papel essencial na prevenção de distúrbios relacionados ao estresse oxidativo, através da eliminação de radicais livres (NWIDU et al., 2018).

Spondias purpurea

Características gerais

A *Spondias purpurea* é uma planta nativa das florestas semi-áridas subtropicais da Mesoamérica, Peru e Brasil. Produz frutos ovais suaves, verde-claro, amarelo, laranja ou vermelho, com até 5,5 cm de comprimento e massa de 12 a 28 g, consumidos nas formas bruta e processada (DE ALMEIDA et al., 2017; CRISTÓBAL-PÉREZ et al., 2020). Seu fruto (Figura 1) é conhecido popularmente como “seriguela” (DE ALMEIDA et al., 2017).

É consumida desde os tempos pré-hispânicos e distribuiu-se naturalmente ao longo da costa oeste e sudeste do México. E por apresentar baixo custo de produção cresce espontaneamente, adaptando-se a solos pobres e finos nos quais outras culturas não crescem além de apresentar resistência à seca por desfolhamento. Seu endocarpo é espesso e fibroso e seu mesocarpo possui sabor e aroma agradáveis (MUÑIZ et al., 2018).

Na medicina popular, várias partes da *Spondias purpurea* são importantes no tratamento de distúrbios e doenças, principalmente, por possuírem atividades biológicas relacionadas às propriedades desta espécie e do gênero, assim como, os compostos fitoquímicos presentes (DE ALMEIDA et al., 2017). Além disso, possui um alto potencial comercial devido às suas qualidades sensoriais e nutricionais e ao baixo custo de produção (VILLA - HERNÁNDEZ et al., 2017).

Constituintes fitoquímicos

Os metabólitos secundários isolados da *Spondias purpurea* são propriedades fitoquímicas de grande importância em sua composição química. O óleo das folhas contém β -cariofileno, δ -cadineno, torreiol e T-muurolol. Os seus frutos incluem, pigmentos carotenóides, luteína e zeaxantina, ácidos fenólicos (ácido gálico, ácido clorogênico) e flavonol O-glicosídeos de quercetina, kaempferol, kaempferide e ramnetina (DE ALMEIDA et al., 2017).

Na composição volátil da fruta, a polpa da fruta fresca permitiu identificar cetonas, álcoois, aldeídos, ésteres e hidrocarbonetos terpênicos no espaço superior, e os principais compostos identificados foram hexanal, trans-2-hexenal, 3-hexen-1-ol, 2-hexen-1-ol, acetato de etila e acetato de hexila. Os frutos de *Spondias purpurea*, revelaram a presença de fenóis, sobretudo, na casca e semente como, quercetina, ácido clorogênico, ácido cítrico, taninos, antraquinonas, antrona, cumarinas, triterpenóides e esteroides. Além de fornecer alta densidade calórica, vitamina C e minerais como potássio e cálcio (DE ALMEIDA et al., 2017).

A casca contém quercetina, antocianinas, proantocianidinas e flavonoides. A semente engloba saponinas, leucoantocianidinas, catequinas e flavanonas. Além disso, galactose, arabinose, manose, xilose, ramnose e ácidos urônicos constituíam a goma polissacarídica (DE ALMEIDA et al., 2017). Vale ressaltar que essa planta possui compostos fenólicos que atuam como antioxidantes naturais, oferecendo proteção contra doenças degenerativas crônicas (MUÑIZ et al., 2018).

Atividades biológicas

A espécie *Spondias purpurea* por sua variedade de constituintes fitoquímicos têm inúmeros benefícios para a saúde, como atividades biológicas importantes (Quadro 2). As propriedades biológicas presentes, como os antioxidantes de origem natural também são de interesse nos campos da cosmetologia, farmacologia, indústria de alimentos e na medicina popular (MUÑIZ et al., 2018).

Esta planta é usada para tratar diversas doenças e distúrbios, como por exemplo, distúrbios gástricos, como antidiarreicos e diuréticos (DE ALMEIDA et al., 2017). Partes deste vegetal possuem atividades benéficas, como antiulcerogênica (DE ALMEIDA et al., 2017).

Além disso, o extrato hexano de *Spondias purpurea* apresenta atividade antioxidante, como mencionado e pode inibir a reação de glicação não enzimática de proteínas, possivelmente inibindo processos oxidativos e consequente a prevenção e tratamento de muitas condições medicinais, a exemplo de doenças (MUÑIZ et al., 2018).

Spondias tuberosa

Características gerais

A *Spondias tuberosa* é uma árvore frutífera endêmica da floresta seca tropical do nordeste brasileiro chamada Caatinga, é responsável por trazer diversos benefícios para o ecossistema e para a população local; servindo tanto como alimento para polinizadores e dispersores quanto para

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ruminantes domésticos. Apesar de seus benefícios, esta árvore enfrenta várias ameaças naturais e antrópicas que podem levar a sua extinção (MERTENS et al., 2017).

Seu fruto (Figura 1) é popularmente denominado “umbu”, sendo verde-amarelos e muito apreciados, principalmente, nas regiões produtoras, devido ao seu sabor agridoce agradável e suave. Por essas características, o umbu ficou conhecido como fruto de sabor exótico e diferenciado. Além disso, os frutos de umbu são a principal fonte de renda para muitos agricultores; suco caseiro, geléia, sorvete e outras sobremesas são preparados com eles e comercializados regionalmente (BARBOSA et al., 2016; GOUVÊA et al., 2017).

É uma das espécies endêmicas mais importantes da região semiárida brasileira. É originária de vegetação semelhante à savana e amplamente utilizada para nutrição, fins medicinais e lenha. Seu principal produto é a fruta que o sabor ácido é amplamente apreciado; no entanto, as folhas e cascas ainda são usadas na medicina popular para o tratamento de diferentes doenças e possui alto potencial de consumo (BARBOSA et al., 2016; GOUVÊA et al., 2017).

Constituintes fitoquímicos

A espécie *Spondias tuberosa* é composta de vários metabólitos isolados que são considerados uma fonte importante de compostos bioativos contra doenças. A planta é formada por vários constituintes fitoquímicos, como: alcalóides, esteróides, fenóis, flavonóides, triterpenóides e xantonas, que são compostos com uma alta atividade biológica benéfica para a saúde (THASSYA LUCAS DOS SANTOS, et al.; 2019).

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na casca, encontram-se taninos e flavonoides. Os frutos contêm antocianinas, ácido ascórbico, minerais, flavonóides e carotenóides. O extrato hidroetanólico de suas folhas também contém ácido clorogênico, ácido cafeico, rutina e isoquercitrina (DA COSTA CORDEIRO et al., 2018).

Além disso, está planta também possui um composto importante, a vitamina C (GOUVÊA, et al.; 2017). Na composição química de suas folhas é encontrada a presença de três compostos fenólicos: quercetina, rutina e ácido elágico em um extrato metanólico. Vale ressaltar a importância antioxidante que os fenólicos possuem (DA SILVA SIQUEIRA, et al.; 2016).

Atividades biológicas

A *Spondias tuberosa* possui várias propriedades para a saúde, a exemplo de suas atividades biológicas (Quadro 2) por sua composição química comportar diferentes metabólitos importantes para a ação terapêutica. Entre as atividades pertencentes a essa espécie, estão o tratamento de distúrbios, a exemplo de distúrbios digestivos; atua também no tratamento de doenças, como diabetes, cólicas menstruais, diarreia, inflamação dos rins, infecções bacterianas e dor nos pés (DA COSTA CORDEIRO et al., 2018).

Esta planta é utilizada na medicina popular, com efeito benéfico para tratar diversas infecções, distúrbios estomacais e condições inflamatórias. Entre suas atividades biológicas, destacam-se as atividades antivirais (THASSYA LUCAS DOS SANTOS, et al.; 2019). Além de possuir atividades citotóxicas, trombolíticas, antitumorais, vasorrelaxantes e antioxidantes,

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE
BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

que como relatadas, são importantes para condições de saúde, sobretudo, prevenção (DA COSTA CORDEIRO, et al.; 2018).

As folhas e cascas tem ação medicinal e são usadas para o tratamento de diferentes doenças, como, distúrbios lipídicos, conjuntivite, doenças venéreas, parto placentário, infecção renal, infecções da garganta (BARBOSA, et al.; 2016). Ademais, são utilizados como antiemético, tônico, congestão, cortes inflamados, dor de dente e afta (DA SILVA SIQUEIRA, et al.; 2016).

Quadro 2. Atividades farmacológicas da *Spondias lutea*, *Spondias purpurea* e *Spondias tuberosa*.

Atividades	<i>Spondias lutea</i>	<i>Spondias purpurea</i>	<i>Spondias tuberosa</i>
Antioxidante	(NWIDU et al., 2018)	(DE ALMEIDA et al., 2017)	(DA COSTA CORDEIRO et al., 2018)
Anti-inflamatória	(ELUFIOYE et al., 2017)	(DE ALMEIDA et al., 2017)	(DA SILVA SIQUEIRA et al., 2016)
Antitumoral	(ELUFIOYE et al., 2017)	—	(DA COSTA CORDEIRO et al., 2018).
Antidiabética	(OJO et al., 2018)	—	(DA COSTA CORDEIRO et al., 2018)
Antimicrobiana	(NWIDU et al., 2018)	—	(THASSYA LUCAS DOS SANTOS, et al.; 2019)
Antiviral	(ELUFIOYE et al., 2017)	—	(THASSYA LUCAS DOS SANTOS, et al.; 2019)

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fonte: Elaborada pelos autores.

CONCLUSÕES

A revisão sobre a família Anacardiaceae, seu gênero *Spondias* e as três espécies a qual foram dadas ênfase: *Spondias lutea*, *Spondias purpera* e *Spondias tuberosa* forneceram uma compreensão abrangente das características gerais, da composição química e das atividades biológicas neste estudo, com a finalidade de mostrar seus benefícios para a saúde global. Diante disso, ficam-se evidentes as inúmeras atividades que a família, gênero e as espécies desempenham na medicina tradicional, sendo de grande importância para a saúde, uma vez que, tem potencial terapêutico no tratamento e prevenção de muitas doenças. Além disso, são imprescindíveis para populações que usam somente plantas para meios medicinais naturais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALISSA, E. M.; FERNS, G. A. Dietary fruits and vegetables and cardiovascular diseases risk. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 57, n. 9, p. 1950-1962, 2017.
- BAILÃO, E. F. L. C.; DEVILLA, A.; IVANO; CONCEIÇÃO, E. C.; BORGES, L. L. Bioactive compounds found in Brazilian Cerrado fruits. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 10, p. 23760-23783, 2015.
- BALBINO, E.; MARTINS, G.; MORAIS, S.; ALMEIDA, C. Genome survey and development of 18 microsatellite markers to assess genetic diversity in *Spondias tuberosa* Arruda Câmara (Anacardiaceae) and cross-amplification in congeneric species. **Molecular biology reports**, v. 46, n. 3, p. 3511-3517, 2019.
- BARBOSA, H.M.; NASCIMENTO, J. N.; ARAÚJO, T. A.; DUARTE, F. S.; ALBUQUERQUE, U. P.; VIEIRA, J. R.; SANTANA, E. R.; YARA, R.; LIMA, C. S.; GOMES, D. A.; LIRA, E. C. Acute toxicity and cytotoxicity effect of ethanolic extract of *spondias tuberosa* arruda bark: hematological, biochemical and histopathological evaluation. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, n. 3, p. 1993-2004, 2016.

GÊNERO Spondias E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

BRITO, S.A.; BARBOSA, I. S.; ALMEIDA, C. L.; MEDEIROS, J. W.; NETO, J. C. S.; ROLIM, L. U.; SILVA, T. G.; XIMENES, R. M.; MENEZES, I. R.; CALDAS, G. F.; WANDERLEY, A. L. Evaluation of gastroprotective and ulcer healing activities of yellow mombin juice from *Spondias mombin* L. **PloS one**, v. 13, n. 11, 2018.

CRISTÓBAL-PÉREZ, E. J.; FUCHS, E. F.; OLIVARES-PINTO, U.; QUESADA, M. Janzen-Connell effects shape gene flow patterns and realized fitness in the tropical dioecious tree *Spondias purpurea* (ANACARDIACEAE). **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020.

DA COSTA CORDEIRO, B. M. P.; SANTOS, N. D. L.; FERREIRA, M. R. A.; ARAÚJO, L. C. C.; JUNIOR, A. R. C.; SANTOS, A. D. C.; OLIVEIRA, A. P.; SILVA, A. G.; FALCÃO, E. P. S.; CORREIA, M. T. S.; ALMEIDA, J. R. G. S.; SILVA, L. C. N.; SOARES, L. A. L.; NAPOLEÃO, T. H.; SILVA, M. V.; PAIVA, P. M. G. Hexane extract from *Spondias tuberosa* (Anacardiaceae) leaves has antioxidant activity and is an anti-*Candida* agent by causing mitochondrial and lysosomal damages. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2018.

DA SILVA SIQUEIRA, E. M.; FELIX-SILVA, J.; ARAÚJO, L. M. L.; FERNANDES, J. M.; CABRAL, B.; GOMES, J. A. S.; ROQUE, A. A.; TOMAZ, J. C.; LOPES, N. P.; FERNANDES-PEDROSA, M. F.; GIORDANI, R. B.; ZUCOLOTTI, S. M. *Spondias tuberosa* (Anacardiaceae) leaves: profiling phenolic compounds by HPLC-DAD and LC-MS/MS and in vivo anti-inflammatory activity. **Biomedical Chromatography**, v. 30, n. 10, p. 1656-1665, 2016.

DE ALMEIDA, C. L. F.; BRITO, S. A.; SANTANA, T. I.; COSTA, H. B. A.; JÚNIOR, C. H. R. C.; SILVA, M. V.; ALMEIDA, L. L.; ROLIM, L. A.; SANTOS, V. L.; WANDERLEY, A. G.; SILVA, T. G. *Spondias purpurea* L. (Anacardiaceae): antioxidant and antiulcer activities of the leaf hexane extract. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2017, 2017.

DOS SANTOS SAMPAIO, T. I.; MELO, N. C.; PAIVA, T. F.; BIANCA; ALELUIA, G. A. S.; NETO, F. L. P.; SILVA, H. R.; KEITA, H.; CRUZ, R. A. S.; SÁNCHEZ-ORTIZ, B. L.; PINEDA-PENA, E. A.; BALDERAS, J. L.; NAVARRETE, A.; CARVALHO, J. C. T. Leaves of *Spondias mombin* L. a traditional anxiolytic and antidepressant: Pharmacological evaluation on zebrafish (*Danio rerio*). **Journal of ethnopharmacology**, v. 224, p. 563-578, 2018.

ELUFIOYE, T. O.; OBUOTOR, E. M.; AGBEDAHUNSI, J. M.; ADESANYA, S. U. Anticholinesterase constituents from the leaves of *Spondias mombin* L. (Anacardiaceae). **Biologics: targets & therapy**, v. 11, p. 107, 2017.

FELIX, A. C. S.; NOVAES, C. G.; ROCHA, M. P.; BARRETO, G. E.; JR, B. B. N.; ALVAREZ, L. D. G. Mixture design and doehlert matrix for the optimization

GÊNERO Spondias E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

- of the extraction of phenolic compounds from *Spondias mombin* L apple bagasse agroindustrial residues. **Frontiers in chemistry**, v. 5, p. 116, 2018.
- GOUVÊA, R. F.; RIBEIRO, L. O.; SOUZA, E. F.; PENHA, E. H.; MATTA, V. M.; FREITAS, S. P. Effect of enzymatic treatment on the rheological behavior and vitamin C content of *Spondias tuberosa* (umbu) pulp. **Journal of food science and technology**, v. 54, n. 7, p. 2176-2180, 2017.
- LOFGRAN, T.; MAHABAL, G. Toxicodendron Toxicity. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2020.
- LOURENÇO, M. A. M.; BRAZ, M. G.; AUN, A. G.; PEREIRA, B. L. B.; FIGUEIREDO, A. M.; SILVA, R. A. C.; KAZMAREK, E. M.; ALEGRE, P. H. C.; BACHIEGA, T. F.; ZANATI, S. G.; AZEVEDO, P. S.; POLEGATO, B. F.; FERNANDES, A. A. H.; PAIVA, S. A. R.; ZORNOFF, L. A. M.; MINICUCCI, M. F. *Spondias mombin* supplementation attenuated cardiac remodelling process induced by tobacco smoke. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 22, n. 8, p. 3996-4004, 2018.
- MATIĆ, S.; STANIĆ, S.; MIHAILOVIĆ, M.; BOGOJEVIC, D. *Cotinus coggygia* Scop.: An overview of its chemical constituents, pharmacological and toxicological potential. **Saudi journal of biological sciences**, v. 23, n. 4, p. 452-461, 2016.
- MERTENS, J.; GERMER, J.; FILHO, J. S.; SAUERBORN, J. *Spondias tuberosa* Arruda (Anacardiaceae), a threatened tree of the Brazilian Caatinga?. **Brazilian Journal of Biology**, v. 77, n. 3, p. 542-552, 2017.
- MITCHELL, J. D.; DALY, D.C. A revision of *Spondias* L.(Anacardiaceae) in the Neotropics. **PhytoKeys**, n. 55, p. 1, 2015.
- MOGNI, V. Y.; KAHAN, M. A.; QUEIROZ, L. P.; VESPRINI, J. L.; ORTIZ, J. P. A.; PRADO, D. E. Optimization of DNA extraction and PCR protocols for phylogenetic analysis in *Schinopsis* spp. and related Anacardiaceae. **SpringerPlus**, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2016.
- MUÑIZ, A.; GARCIA, E.; GONZALEZ, D.; ZUÑIGA, L. antioxidant activity and in vitro antiglycation of the fruit of *Spondias purpurea*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.
- NOBRE, L. L. M.; SANTOS, J. D. O.; LEITE, R.; ALMEIDA, C. Phylogenomic and single nucleotide polymorphism analyses revealed the hybrid origin of *Spondias bahiensis* (family Anacardiaceae): de novo genome sequencing and comparative genomics. **Genetics and molecular biology**, v. 41, n. 4, p. 878-883, 2018.
- NWIDU, L. L.; ELMORSY, E.; OBOMA, Y. L.; CARTER, W. G. Hepatoprotective and antioxidant activities of *Spondias mombin* leaf and stem extracts against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 13, n. 3, p. 262-271, 2018.
- OJO, O. A.; AFON, A. A.; OJO, A. B.; AJIBOYE, B. O.; OYINLOYE, B. E.; KAPPO, P.; ABIDEMI. Inhibitory effects of solvent-partitioned fractions of two

GÊNERO *Spondias* E AS ESPÉCIES CARACTERÍSTICAS DO NORDESTE
BRASILEIRO REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

nigerian herbs (*spondias mombin* linn. and *mangifera indica* L.) on α -amylase and α -glucosidase. **Antioxidants**, v. 7, n. 6, p. 73, 2018.

RUPANI, R.; CHAVEZ, A. Medicinal plants with traditional use: Ethnobotany in the Indian subcontinent. **Clinics in dermatology**, v. 36, n. 3, p. 306-309, 2018.

SAMEH, S.; AL-SAYED, E.; LABIB, R. M.; SINGAB, A. N. Genus *Spondias*: A phytochemical and pharmacological review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 2018.

SANTOS, V.; ALMEIDA, C. The complete chloroplast genome sequences of three *Spondias* species reveal close relationship among the species. **Genetics and molecular biology**, v. 42, n. 1, p. 132-138, 2019.

THASSYA LUCAS DOS SANTOS, A.; CARNEIRO, J. N. P.; CRUZ, R. P.; SALES, D. L.; ANDRADE, J. C.; ALMEIDA, W. O.; COSTA, J. G. M.; RIBEIRO, P. R. V.; BRITO, E. S.; BATISTA, F. L. A.; MAGALHÃES, F. E. A.; IRITI, M.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; COUTINHO, H. D. M. UPLC-MS-ESI-QTOF Analysis and Antifungal Activity of the *Spondias tuberosa* Arruda Leaf and Root Hydroalcoholic Extracts. **Antibiotics**, v. 8, n. 4, p. 240, 2019.

VILLA-HERNÁNDEZ, J. M.; MENDOZA-CARDOSO, G.; MENDOZA-ESPINOZA, J. A.; VELA-HINOJOSA, C.; LEÓN-SÁNCHEZ, F. D.; RIVERA-CABRERA, F.; ALIA-TEJACAL, I.; PÉREZ-FLORES, L. J. Antioxidant Capacity In Vitro and In Vivo of Various Ecotypes of Mexican Plum (*Spondias purpurea* L.). **Journal of food science**, v. 82, n. 11, p. 2576-2582, 2017.

CAPÍTULO 16

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Larissa Cristine Lima TEIXEIRA ¹

Emanuel Cintra Austregésilo BEZERRA ²

Ítalo Rosal LUSTOSA ³

Aline Diogo MARINHO ⁴

¹ Graduanda do curso de Farmácia, Uniq; ² Graduando do curso de Medicina, UFC;

³ Doutorando em Medicina Clínica e Experimental, UNIMORE;

⁴ Orientadora/Pós-Doutoranda em Farmacologia, UFC.
alinediogo_marinho@hotmail.com

RESUMO: Os óleos essenciais são uma mistura de diversas substâncias. Eles podem ser extraídos de praticamente qualquer parte das plantas, como folhas, frutas, flores etc. Como os óleos essenciais podem possuir mais de 200 substâncias, as quais são extraídas por vapor de água, destilação ou por método mecânico sem aquecimento, os seus efeitos são diversos, podendo exercer efeitos antivirais, antibacterianos, antiinflamatórios etc. Nesse sentido, o estresse oxidativo é bastante estudado no que concerne a patogênese de diversas doenças, como as doenças neurodegenerativas e cardiovasculares. Estresse oxidativo está associado a uma produção maior de espécies reativas de oxigênio, as quais ocasionam dano à membrana plasmática, ao DNA, a proteínas etc. Assim, os antioxidantes, são importantíssimos para contrabalancear os efeitos das espécies reativas de oxigênio, por isso, sabendo dos efeitos antioxidantes dos óleos essenciais, objetivamos realizar uma revisão de literatura à respeito da sua capacidade em prevenir ou tratar o dano oxidativo de diferentes naturezas. Como resultado, os óleos

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

essenciais, extraídos das mais diversas plantas, possuem potencial para aplicação clínica como agentes antioxidantes. Concluímos, portanto, que os óleos essenciais possuem efeitos benéficos em modelos *in vivo* e *in vitro*, mostrando-se como promissores como protótipos para a síntese de novos fármacos. **Palavras-chave:** Óleos Essenciais. Antioxidantes. Estresse Oxidativo.

INTRODUÇÃO

Os óleos essenciais (OE) são misturas líquidas de compostos voláteis obtidos de plantas aromáticas. Com relação às suas características físico-químicas, têm natureza hidrofóbica, portanto, solúveis em solventes orgânicos e quase sempre tem densidade menor que a da água (AZIZ *et al.*, 2018). São preferencialmente extraídos de folhas, flores, cascas, rizomas, sementes e frutos e determinam, juntamente com as condições climáticas, solo, idade, dentre outros, a qualidade, quantidade e composição dos OE (ZHANG; YAO, 2019). Sua composição é complexa, podendo possuir mais de 200 substâncias químicas, metabólitos secundários que são extraídos por hidrodestilação, arraste por vapor de água, extração com CO₂ supercrítico ou por método mecânico adequado sem aquecimento. Estes componentes, individualmente ou a interação entre eles, estão envolvidos na sua ação farmacológica (BENNY; THOMAS, 2019). Dentre as atividades exercidas pelos OE estão efeito antiviral, antimicrobiano, anti-inflamatório e antioxidante (WU *et al.*, 2019).

O estresse oxidativo (EO) tem sido cada vez mais implicado em mecanismos fisiopatológicos em diversas

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

condições, como doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, diabetes mellitus e aterosclerose (LUO *et al.*, 2020). EO está associado à superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e/ou redução da capacidade de defesa antioxidante (MOLDOGAZIEVA *et al.*, 2019). EROs é um termo genérico usado para uma variedade de moléculas derivadas do oxigênio que reagem com a maioria das biomoléculas e as oxidam. Ambos os derivados de radicais livres, como radical hidroxila ($\cdot\text{HO}$), radical ânion superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) e óxido nítrico (NO) e derivados não radicalares, como peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl) e peroxinitrito (ONOO^-), quando produzidos em excesso ou acumulados, desregulam as funções fisiológicas, podendo causar dano oxidativo em biomoléculas (lipídeos, proteínas e carboidratos) levando à morte celular (DAENEN *et al.*, 2019).

Neste contexto, os antioxidantes são importantes para contrabalançar os efeitos prejudiciais de EROs. Eles podem ser divididos em moléculas endógenas ou exógenas, assim como defesas enzimáticas e não-enzimáticas. Dentre as enzimáticas estão, entre outras, as superóxido dismutases (SODs), catalase (CAT), epóxido hidrolases (sEH) e glutathiona peroxidases (GPx), glutathiona redutases (GR), glutathiona-S-transferase (GST), glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), heme oxigenase 1 (HO-1). As defesas antioxidantes não enzimáticas, que geralmente são cofatores enzimáticos ou aceptores de elétrons, incluem, entre outras: cisteína (Cys), glutathiona, (GSH), tioredoxina (TRX), fosfato de nicotinamida adenina-dinucleotídeo (NADPH), ácido ascórbico ou vitamina C, alfa-tocoferol ou vitamina E e retinol ou vitamina A (HOLZE *et al.*, 2018).

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Considerando a reconhecida importância dos antioxidantes e o abundante potencial terapêutico dos produtos naturais, objetivamos realizar uma revisão de literatura à respeito da capacidade dos OE em prevenir ou tratar o dano oxidativo de diferentes naturezas, através de ensaios *in vitro* e *in vivo* que comprovem seu mecanismo de ação.

MATERIAIS E MÉTODO

Na presente revisão de literatura narrativa, analisamos os estudos que exploram a atividade antioxidante de OE em ensaios *in vitro* e *in vivo*. O Banco de Dados PubMed foi usado para coletar os dados. Foram selecionados 16 artigos relevantes, que datam de 2015-2020, os quais sugerem que o pré ou pós tratamento com OE exercem atividades antioxidantes, protegendo ou inibindo um determinado sistema, em diferentes modelos experimentais de danos oxidativos induzidos por variados agentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão bibliográfica apresentou resultados pré-clínicos encorajadores sobre os óleos essenciais como potenciais agentes antioxidantes. Um total de 16 artigos considerados relevantes foram incluídos. Os OE são extratos líquidos de plantas aromáticas, e estas contêm mais de 200 constituintes químicos, voláteis e não voláteis. Em sua totalidade, os OE da presente revisão foram obtidos por hidrodestilação utilizando o aparelho de Clevenger. Com métodos convencionais, como hidrodestilação e destilação de

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

arraste por vapor, fenômenos como a isomerização, oxidação ou hidrólise dos compostos são passíveis de acontecer. Existem métodos avançados (extração com fluido supercrítico, líquido de extração subcrítico, extração por micro-ondas sem solvente), que são considerados técnicas de extração mais promissoras devido ao menor tempo de extração, baixo consumo de energia, baixo uso de solvente e menor emissão de dióxido de carbono. Estes, apesar de diminuírem tais fenômenos degradativos associados ao aquecimento, apresentam a desvantagem de extraírem também uma grande quantidade de substâncias apolares, como óleos fixos, ésteres e ácidos de cadeia longa presentes na cutícula foliar, e mesmo fosfolípídeos e fitosterol que constituem a membrana celular vegetal. Portanto, o método de extração é um fator crítico, já que procedimentos inadequados podem causar a destruição e variar a ação dos fitoquímicos presentes nos óleos aromáticos. Pois as diferenças entre as propriedades químicas dos OE não estão apenas no número e tipo de moléculas, mas também em suas estruturas estereoquímicas, e estas podem ser diretamente afetadas pelo método de extração. Por isso, é muito importante manter os constituintes químicos e as proporções naturais dos óleos em seu estado original (AZIZ *et al.*, 2018).

As famílias relatadas no estudo foram: Cupressaceae (1 espécie), Pinaceae (1 espécie), Poaceae (1 espécie), Asteraceae (1 espécie), Zingiberaceae (1 espécie), Lauraceae (1 espécie), Rutaceae (2 espécies) e Lamiaceae (8 espécies). Outro achado importante que observamos na presente revisão, foi à respeito da família botânica predominante, a das Lamiáceas. Resultado que corrobora com o estudo de Fonseca

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

et al. (2019), no qual a Lamiaceae foi uma das mais promissoras devido ao maior número de relatos sobre espécies de plantas dessa família produtora de óleos essenciais.

As diversas espécies de plantas aromáticas contêm compostos biologicamente ativos com potencial para atuar como antioxidantes. Alguns fatores como a parte da planta utilizada para a extração, idade, composição do solo, mudança climática e fases do ciclo da vida vegetal interferem diretamente na qualidade, quantidade e composição dos OE (AZIZ *et al.*, 2018). Os trabalhos selecionados descrevem que os OE foram obtidos de parte aéreas, muitas vezes impossibilitando a identificação do órgão vegetal utilizado para a extração. Também há relatos de que foram comprados, não especificando de qual parte foi extraído. De maneira geral, nos que foram descritos, foi relatado que flores, botões, sementes, folhas e frutos foram coletados. Apenas um usou o rizoma para obtenção do OE.

Muitos compostos foram identificados nos OE deste estudo, como álcoois (mentol), cetonas ou aldeídos, ésteres, éteres (acetato de linalila, acetato de nerila, acetato de geranila, isoamil angelato e tigolato), éteres (trans-anetol, metil chavicol ou estragol, metileugenol), óxidos (1,8-cineol, óxido de piperitenona) e fenóis (eugenol). Dentre os constituintes químicos mais presentes, observamos a predominância de terpenóides. Embora alguns estudos de revisão tenham a tendência de correlacionar propriedades farmacológicas com a presença de determinados grupos funcionais, sabemos que os OE aqui descritos tratam-se de “extratos”, ou seja, há uma mistura complexa de componentes, que podem interagir entre si, em sinergismo, e esta condição ser a responsável pelo efeito

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

observado (HEGHES *et al.*, 2019). Como esse conceito não pode ser generalizado, uma vez que outros constituintes presentes em baixas concentrações podem também ser importantes para a atividade farmacológica, nos limitamos à descrevê-los sem correlacionarmos à atividade.

Tabela 1. Família e componentes marjoritários dos OE.

Origem Botânica	Família	Componentes Majoritários
<i>Artemisia campestris</i>	Asteraceæ	β -pineno, <i>p</i> -cimeno, α -pineno
<i>Tetraclinis articulata</i>	Cupressaceæ	Acetato de bornila, cânfora e borneol
<i>Origanum vulgare</i> L.	Lamiaceæ	Carvacrol, linalol
<i>Dracocephalum multicaule</i>		Perilaldeído, limoneno (monoterpenóides)
<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl.		1,8-cineol, α - e β -pineno, limoneno, cânfora
<i>Leonurus sibiricus</i>		β -cariofileno, germacreno-D, β -selineno, selin-4,7-dieno, epóxido de cariofileno
<i>Mentha piperita</i> L.		Mentol, isomentona (monoterpenóides)
<i>Satureja khuzestanica</i>		Carvacrol, timol
<i>Cinnamomum glanduliferum</i>		Eucaliptol, sabineno, α -terpineol

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

<i>Rosmarinus officinalis</i>		1,8-cineol, α -pineno, cânfora, canfeno
<i>Lavandula stoechas</i>		α -pineno, 1,8-cineol, fenchona, cânfora, acetato de mirtenila
<i>Citrus limon</i>	Rutaceæ	Limoneno, β -pineno, citronelal, timol
<i>Citrus limetta</i> Risso		Monoterpeno e limoneno
<i>Zingiber officinale</i>	Zingiberaceæ	α -zingibereno, ar-curcumeno, α -sesquifelandreno

Fonte: Elaborada pelo autor.

Há um crescente número de estudos investigando o efeito dos constituintes químicos extraídos de OE, e os terpenóides têm sido reportados por suas propriedades bioativas multifuncionais. No entanto, a maioria dos estudos pré-clínicos, inclusive os aqui apresentados, utilizou OE como um todo, não havendo uma investigação dos constituintes químicos individuais. No modelo de Alzheimer, foi demonstrado que os terpenóides de OE podem ser absorvidos pela pele se aplicadas topicamente ou transferidas rapidamente pela mucosa nasal se inaladas na circulação sanguínea sistêmica, atuando no sistema nervoso central, já que se tratam de pequenas moléculas orgânicas lipossolúveis capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (AGATONOVIC-KUSTRIN; KUSTRIN; MORTON, 2019).

Com relação aos possíveis efeitos antioxidantes dos OE e seus constituintes no EO, observamos que estes detêm a capacidade de inibir ou atenuar os danos de biomoléculas.

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Sabe-se que os ácidos nucléicos, lipídeos, carboidratos, proteínas e enzimas podem ser danificados neste processo, ocasionando mutações no DNA, disfunção mitocondrial, depleção de ATP, alteração da homeostase do cálcio ou até causando a morte celular, contribuindo para o desenvolvimento de diversas doenças, devido diretamente às EROs ou indiretamente pelos produtos secundários de reações de oxidação. As mitocôndrias são as principais fontes comuns de EROs, mas existem outros locais de geração destas que incluem o retículo endoplasmático, peroxissomos e lisossomos (MOLDOGAZIEVA *et al.*, 2019). Então, o papel do antioxidante não é apenas depletar as EROs, como também inibir mecanismos moleculares subjacentes às reações oxidativas.

Em condições celulares normais, as EROs são constantemente produzidas, principalmente pela respiração aeróbica e são geralmente neutralizadas por vários sistemas antioxidantes. As EROs também podem ser produzidas por processos inflamatórios, radiação ionizante, poluentes do ar e diversas drogas, como podemos observar nos modelos selecionados abaixo, influenciando em fontes endógenas como os complexos I e III da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (ETC) e as NADPH oxidases da família de enzimas NOX. Além disso, as EROs podem ser produzidas por xantina oxidase, ciclooxigenases (COXs), prostaglandinas, lipoxigenases e o citocromo P450 (CYP), incluindo o sistema monooxigenase.

Na tabela 2, podemos observar o potencial antioxidante dos OE em diversos modelos de dano oxidativo *in vitro*. Observamos que os OE podem, portanto, neutralizar os radicais livres que medeiam o estresse oxidativo, assim,

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

protegem contra danos celulares, demonstrando uma diversidade de propriedades, como antidepressivos, anti-inflamatórios ou anti-diabéticos, dentre outros. O ensaio ABTS é uma medida da atividade do antioxidante na eliminação de radicais de prótons por meio da doação de elétrons. Além disso, fatores como a estereosseletividade de radicais ou solubilidade do OE em diferentes sistemas de teste também pode afetar a sua capacidade de reagir e reduzir muitos radicais. Sitarek e colaboradores (2017) observaram que o OE de *Leonurus sibiricus* tem capacidade de neutralizar os radicais livres de DPPH e ABTS. No entanto, vale ressaltar que os ensaios *in vitro* DPPH e ABTS podem superestimar a capacidade antioxidante, que pode ser menor ou inexistente *in vivo*. Em outras palavras, estes testes são propensos a apresentarem resultados falso-positivos. Isto porque DPPH e ABTS são radicais relativamente estáveis, pouco reativos, facilmente neutralizáveis mesmo por antioxidantes fracos. No ensaio DPPH, o efeito antioxidante foi provavelmente relacionado à capacidade de doar hidrogênio do OE.

Já com relação aos efeitos ocasionados pelos agentes pró-oxidantes, modelos em que há dano ao DNA, que pode levar ao processo de carcinogênese, o OE de *Cymbopogon citratus* (LEO) foi usado em combate aos efeitos do benzopireno em fibroblastos de pulmão humanos (HELFL). Foi observado que a SOD e a CAT, a primeira linha de defesa antioxidante, tiveram seus níveis aumentados com o tratamento com o LEO, assim como diminuiu os de malondialdeído (MDA) (JIANG *et al.*, 2017). CAT é uma enzima importante para a formação de produtos menos tóxicos, pois ela converte o H_2O_2 em água e oxigênio, reduzindo assim o dano celular. O H_2O_2 na presença

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

cátions de metais de transição, como ferro II ou cobre II, pode ser oxidado e se tornar extremamente reativo e tóxico por meio da conhecida reação de Fenton. Já a SOD é uma classe de enzimas que tem como cofator cátions metálicos de transição como cobre, zinco, níquel, ferro e manganês, e que combate os radicais livres através de reações de óxido-redução (transferência de elétrons). No ser humano, existem três classes: uma intracelular, SOD1 (cobre e zinco) encontra-se no citoplasma; uma mitocondrial, SOD2 (manganês) nas mitocôndrias e uma extracelular, a SOD3 (cobre e zinco). Todas as SOD podem converter $\cdot\text{O}_2^-$ em H_2O_2 , que é removido pela catalase, eliminando a superoxidação. GSH é o principal antioxidante não enzimático, catalisado pela GPx. Este conjunto neutraliza os efeitos nocivos das EROs, tendo valor preditivo e prognóstico para várias doenças em evolução. A catalase e a GSH peroxidase podem reduzir $\cdot\text{H}_2\text{O}_2$. O MDA, por sua vez, é um indicador indireto de dano celular que indica a peroxidação lipídica, que também é induzida por EROs. Os insultos ocasionados por radicais livres, como oxil, peroxil e hidroxil, nas biomembranas, ricas em ácidos graxos poliinsaturados, seja ela celular ou de organela, removem elétrons de lipídios e os produtos advindos dessa peroxidação são estímulos para indução de morte celular como apoptose, autofagia ou ferroptose. Muitas doenças inflamatórias têm o envolvimento de fosfolipídios oxidados (SU *et al.*, 2019). Então, o aumento na atividade de enzimas de defesa pôde ser observado em diversas pesquisas, corroborando assim com a hipótese de um promissor antioxidante (ESMAEILI; SONBOLI; MIRJALILI, 2014; PORRES-MARTINES *et al.*, 2016; BOUZENNA *et al.*, 2017).

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

O EO também tem papel importante na resposta inflamatória. Um modelo comum de inflamação é com a utilização de lipopolissacarídeo (LPS). Células imunes, como macrófagos, são estimuladas pelo LPS a gerar radicais livres e outras EROs e ativam a inflamação pelas vias de MAPKs, AKT e NF- κ B. As MAPKs (proteínocinases ativadas por mitógenos) que fosfatam proteínas nos resíduos de serina e treonina (Ser-Thr cinases) auxiliam na transdução de sinal da superfície celular para o núcleo. Também a AKT é uma Ser-Thr cinase com funções semelhantes às MAPKs. Tanto as MAPKs como AKTs possuem o fator nuclear kapa de células B ativadas (NF- κ B) como um dos transdutores de sinal a jusante. Ele é uma proteína reguladora de transcrição envolvida na produção de citocinas e no escape à apoptose. Observou-se que o óleo essencial de *Origanum vulgare* L. (OEO) foi capaz de reduzir a concentração de MDA e a atividade da NADPH oxidase, enquanto que a razão GSH/GSSG foi aumentada. Além disso, OEO foi capaz de diminuir a inflamação de forma direta inibindo a fosforilação de AKT e MAPKs e a ativação de NF- κ B (CHENG; ZOU; PENG, 2018), o que demonstra mais uma via de sinalização onde os OE estão atuando, promovendo seu efeito terapêutico, dependente da atividade antioxidante.

Tabela 2. Propriedades antioxidantes de OE em modelos *in vitro*

Origem Botânica	Modelo Utilizado	Principais Resultados	Referências
<i>Tetraclinis articulata</i>	Alzheimer induzido por peptídeo β -amilóide 1-42 (A β 1-42)	↓DPPH, ABTS ↑SOD, CAT e GPx	SADIKI <i>et al.</i> , 2019.
<i>Origanum vulgare</i> L.	Inflamação por LPS em células de macrófago murino (RAW264.7)	↓EROs, ↓MDA	CHENG; ZOU; PENG, 2018.

**PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

		↑ proporção GSH/GSSG	
<i>Pinus halepensis</i> L.	Toxicidade por aspirina em fígado e rim (IEC-6)	↑ CAT, SOD e GPX	BOUZENNA <i>et al.</i> , 2017.
<i>Dracocephalum multicaule</i>	Dano oxidativo por H ₂ O ₂ em células leucêmicas (K562)	↑ GSH, GPx e GR	ESMAELI; SONBOLI; MIRIALILI, 2014.
<i>Cymbopogon citratus</i>	Estresse oxidativo e dano ao DNA em células de fibroblasto pulmonar fetal humano (HELFP) por Benzo(a)pireno (BaP)	↓ MDA, ↑ CAT e SOD	JIANG <i>et al.</i> , 2017.
<i>Salvia lavandulifolia</i> Vahl.	Dano oxidativo por H ₂ O ₂ em células de feocromocitoma (PC12)	↓ TBARS ↑ GSH, CAT, SOD, GR, GPx e HO-1	PORRES-MARTÍNEZ <i>et al.</i> , 2016.
<i>Leonurus sibiricus</i>	<i>in vitro</i>	↓ DPPH, ABTS	SITAREK <i>et al.</i> , 2017.

Fonte: Elaborado pelo autor.

ABTS: ácido 2,2-azinobis 3 etilbenzotiazolina-6-sulfônico; CAT: catalase; EROs: espécies reativas de oxigênio; GPX: glutaciona peroxidase; GR: glutaciona redutase; GSH: glutaciona; GSSG: glutaciona dissulfeto, forma reduzida da glutaciona; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; HO-1: heme oxigenase; LPS: lipopolissacarídeo; MDA: malondialdeído; NO: óxido nítrico; SOD: superóxido dismutase; SOD: superóxido dismutase; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; DCFH-DA: 2',7'-dichlorofluoresceína-diacetato; DPPH: 1,1-difenil 2-picrilhidrazil; ↑: aumento; ↓: diminuição.

No que concerne aos experimentos *in vitro*, observamos um efeito promissor dos OE como agentes antioxidantes. Porém, estes ensaios apresentam limitações, pois não mimetizam as condições de um animal vivo, com todas as variáveis reais existentes. São de grande valia para uma investigação preliminar, mas necessitam de testes complementares (*in vivo*) até serem considerados potenciais

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

alvos de pesquisa clínica. Em vista disso, buscamos evidências *in vivo* do potencial antioxidante dos OE. Nossa revisão tem confirmado a grande aplicabilidade na proteção contra diversos agentes pró-oxidantes, conforme a tabela 3. Por exemplo, OE extraído das folhas de *Mentha piperita* reduziu significativamente os efeitos nefrotóxicos e hepatotóxicos ocasionados por tetracloreto de carbono (CCl₄) em ratos *Wistar* machos, por diminuição dos níveis de TBARS, além aumentar os valores de CAT, SOD e GPx, enzimas com importantes efeitos antioxidantes (BELLASSOUED *et al.*, 2018).

Interessantemente, os OE possuem ainda um potencial importante no tratamento de efeitos adversos relacionadas ao tratamento de neoplasias. O Bussulfano, utilizado na terapia do câncer, como leucemia e linfoma, ou antes do transplante de medula óssea, é capaz de induzir esterilidade permanente em homens. O estudo de Nasimi e colaboradores (2018), revela que o desequilíbrio entre a produção de EROs e a diminuição de antioxidantes pelo bussulfano resultou em estresse oxidativo, induzindo genotoxicidade em espermatozóides de camundongos machos adultos. Os animais tratados com OE de *Satureja kruzestanica* apresentaram uma diminuição significativa dos efeitos deletérios no sistema reprodutor masculino ocasionados pelo bussulfano, com a redução da morte celular por apoptose, com o aumento da expressão do gene BCL-2, um regulador anti-apoptótico, e aumento nos níveis de GPx e SOD, diminuindo a citotoxicidade e genotoxicidade em espermatozóides. Este estudo evidencia o papel dos OE também na via de morte celular por apoptose. Outro modelo que atinge também o aparelho reprodutor é o diabetes mellitus. A utilização de OE de

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

Lavandula stoechas e *Rosmarinus officinalis* mostrou ser capaz de reduzir significativamente os efeitos deletérios do aloxano no aparelho reprodutor de ratos, eliminando os radicais livres como radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$), que é a causa primária da peroxidação lipídica. Peroxidação lipídica das membranas celulares dos espermatozoides, os quais estão sendo afetados pelo aloxano, é um tipo de dano celular induzido por EROs, que causa um aumento na permeabilidade da membrana, uma interrupção na cadeia respiratória e produção de ATP, bem como uma diminuição na fosforilação de proteínas axonemais. Aloxano diminuiu a qualidade do esperma, devido, provavelmente, à depleção das atividades de enzimas antioxidantes e/ou acúmulo de EROs. Lesão de DNA celular induzida por EROs excessivo levou ao produção de alguns produtos de peroxidação, como 8-oxo-7,8- dihidroxiguanosina, que causa fragmentação e tem um efeito mutagênico. Neste contexto, o OE de *Lavandula stoechas* e *Rosmarinus officinalis* exerceram efeitos protetores contra o estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por aloxano, devido, em parte, às suas propriedades antioxidantes, com o aumento de CAT, GPx, SOD, Cu/Zn-SOD e Mn-SOD e diminuição de MDA (SEBAI *et al.*, 2015). Estes resultados confirmam a hipótese de proteção contra a infertilidade, onde exerceram efeitos benéficos sobre dois modelos de indução de danos por vias diferentes

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), medicamentos de prescrição frequente, como a aspirina, tem ocasionado estresse oxidativo nas células, prejudicando principalmente a respiração celular mitocondrial. O seu uso tem sido associado à nefrotoxicidade, hepatotoxicidade e ulcerações gastrointestinais. A utilização de OE de *Citrus limon* mostrou

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

diminuição de TBARS e aumento de SOD, GPx e CAT (BOUZENNA *et al.*, 2016).

O dano gástrico induzido pelo etanol pode estar relacionado à geração de EROs, proliferação celular reduzida e uma exacerbada resposta inflamatória. OE extraído da *Cinnamomum glanduliferum* foi capaz de proteger a gastrite induzida por álcool, por um mecanismo que envolve sua atividade antioxidante, prevenindo a depleção de grupos sulfidril e reduzindo os níveis de peroxidação lipídica e mieloperoxidase na mucosa gástrica (AZAB; JALEEL; ELDAHSHAN, 2017).

O inseticida organofosforado malation, muito utilizado por agricultores, tem ocasionado um elevado índice de mortalidade e morbidade. Seus efeitos nocivos são, em parte, devido à sua capacidade de induzir estresse oxidativo, caracterizado pela depleção de enzimas antioxidantes endógenas, como SOD, CAT e GPx. O estado antioxidante celular determina a suscetibilidade ao dano oxidativo e geralmente é alterado em resposta ao estresse oxidativo. Nesse estudo, o OE das partes aéreas da *Lavandula stoechas* L. mostrou efeitos nefro e hepatoprotetores, reduzindo MDA e H₂O₂, além de proteger contra a depleção de moléculas importantes na proteção contra o estresse oxidativo, como CAT, GPx, SOD, Cu/Zn-SOD, Mn-SOD e grupos sulfidril (-SH) (SELMÍ *et al.*, 2015). O aumento do risco de doenças neurodegenerativas como Parkinson, doença de Alzheimer, déficits de desenvolvimento e dificuldades de aprendizagem tem sido associado ao uso da deltametrina (inseticida sintético capaz de causar danos neurológicos). No estudo de Saoudi e colaboradores (2017), o qual utilizou deltametrina como indutor

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

de dano celular em ratos albinos *Wistar*, observou-se uma diminuição significativa nas atividades de SOD, CAT e GPx no rim e no cérebro dos ratos, confirmando o aumento da produção de radicais livres. Já nos animais tratados com OE de *Artemisia campestris*, observou-se um efeito de eliminação de EROs, evitando a peroxidação lipídica e melhorando o sistema antioxidante/ desintoxicação do cérebro e dos rins, com aumento de SOD, GPx e CAT, além de uma redução da concentração de MDA.

Doenças de pele ligados à inflamação são comuns na dermatologia, tendo impacto significativo na qualidade de vida das pessoas acometidas, além de custos financeiros significativos. A pele é o maior órgão do corpo e desempenha um papel central no hospedeiro defesas imunológicas. A regulação dos mecanismos de defesa da pele é crucial e a atividade imune inadequada ou mal direcionada está implicada na patogênese de uma variedade de doenças inflamatórias adquiridas da pele. O modelo utilizado por Maurya e colaboradores (2018) utilizou 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) para ocasionar lesão inflamatória na pele de camundongos. O OE extraído da casca de *Citrus limetta*, mostrou propriedades antioxidantes inibindo a produção de EROs associado à atividade anti-inflamatória, inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β). De forma geral, observamos que os OE aumentaram a atividade de enzimas e defesas não enzimáticas antioxidantes, reduzindo os danos demonstrados por diversos modelos que envolvem o estresse oxidativo, como morte celular, dano de DNA ou inflamação, mudando completamente o curso final da

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

patologia, demonstrando potencial uso terapêutico como antioxidante.

Tabela 3. Propriedades antioxidantes de OE em modelos *in vivo*

Origem Botânica	Modelo Utilizado	Principais Resultados	Referências
<i>Mentha piperita</i>	Indução de dano hepático e renal com CCl ₄	↓ TBARS SOD ↑ CAT e GPx.	BELLASSOUED <i>et al.</i> , 2018.
<i>Satureja khuzestanica</i>	Toxicidade por bussulfano em espermatozoides	↓ MDA, ↑ SOD, ↑ GPx e BCL-2	NASIMI; TABANDEH; ROOHI, 2018.
<i>Citrus limon</i>	Lesão hepática e renal induzidas por aspirina	↓ TBARS ↑ SOD, ↑ CAT e GPx	BOUZENNA <i>et al.</i> , 2016.
<i>Cinnamomum glanduliferum</i>	Edema de pata por carragenana e gastrite não ulcerativa por etanol	↓ NO e MDA	AZAB; JALEEL; ELDAHSHAN, 2017
<i>Rosmarinus officinalis</i> e <i>Lavandula stoechas</i>	Danos ao aparelho reprodutor por Diabetes induzida por aloxano	↓ MDA e H ₂ O ₂ , ↑ -SH, ↑ CAT, GPx, ↑ Cu/Zn-SOD e ↑ Mn-SOD	SEBAI <i>et al.</i> , 2015.
<i>Lavandula stoechas</i>	Hepatotoxicidade e nefrotoxicidade por Malation	↓ MDA e ↓ H ₂ O ₂ , ↑ -SH, ↑ CAT, GPx ↑ Cu/Zn-SOD e ↑ Mn-SOD	SELMY <i>et al.</i> , 2015.
<i>Artemisia campestris</i>	Toxicidade renal e cerebral por deltametrina	↓ MDA e ↑ SOD, ↑ CAT e GPx	SAOUDI <i>et al.</i> , 2017.
<i>Citrus limetta</i> Risso	Inflamação da pele por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA)	↓ MDA ↓ DCFH-DA	MAURYA <i>et al.</i> , 2017.

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

<i>Zingiber officinale</i>	EO em epitélio intestinal <i>in vivo</i> por raios gama 6 Gy	↑SOD, CAT, GPX	JEENA <i>et al.</i> , 2016.
----------------------------	--	----------------	-----------------------------

Fonte: Elaborado pelo autor.

CAT: catalase; EROs: espécies reativas de oxigênio; GPX: glutaciona peroxidase; GR: glutaciona redutase; GSH: glutaciona; GSSG: glutaciona dissulfeto, forma reduzida da glutaciona; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; HO-1: heme oxigenase 1; LPS: lipopolissacarídeo; MDA: malondialdeído; NO: óxido nítrico; SOD: superóxido dismutase; SOD: superóxido dismutase; -SH: sulfidril ou tiol; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; DCFH-DA: 2',7'-dichlorofluoresceína-diacetato; ↑: aumento. ; ↓: diminuição

CONCLUSÕES

Pelo exposto supra, observa-se que os OE, com sua ampla variedade de estruturas químicas e mecanismos de ação, exibem ação antioxidante em modelos *in vivo* e *in vitro* envolvem danos oxidativos relevantes para a prática clínica. Isto se associa à sua aplicabilidade na terapêutica em diversas doenças, seja como tratamento principal ou adjuvante. Evidencia-se também a importância dos OE como moléculas protótipo para síntese e semi-síntese no desenvolvimento de fármacos. Uma das principais limitações do seu uso em formulações farmacêuticas é a sua natureza lipofílica, a propensão à degradação e oxidação e alta volatilidade. O aperfeiçoamento de técnicas de isolamento que garantam a biodisponibilidade, composição química e efeitos terapêuticos são substanciais para posteriores investigações clínicas para comprovar o seu uso seguro e eficaz. Por fim, os estudos mencionados na presente revisão sugerem o promissor efeito antioxidante dos OE.

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA
REVISÃO DE LITERATURA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

- AGATONOVIC-KUSTRIN, S.; KUSTRIN, E.; MORTON, D. W. Essential oils and functional herbs for healthy aging. **Neural Regeneration Research**, v. 14, n. 3, p. 441, mar. 2019.
- AZAB, S. S.; ABDEL JALEEL, G. A.; ELDAHSHAN, O. A. Anti-inflammatory and gastroprotective potential of leaf essential oil of *Cinnamomum glanduliferum* in ethanol-induced rat experimental gastritis. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1654–1661, 1 jan. 2017.
- AZIZ, Z. A. A. et al. Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential - A Review. **Current Drug Metabolism**, v. 19, n. 13, p. 1100–1110, 23 nov. 2018.
- BELLASSOUED, K. et al. Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl₄ induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats. **Lipids in health and disease**, v. 17, n. 1, p. 9, 9 jan. 2018.
- BENNY, A.; THOMAS, J. Essential Oils as Treatment Strategy for Alzheimer's Disease: Current and Future Perspectives. **Planta Medica**, v. 85, n. 03, p. 239–248, fev. 2019.
- BOUZENNA, H. et al. The protective effect of *Citrus limon* essential oil on hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by aspirin in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 83, p. 1327–1334, out. 2016.
- BOUZENNA, H. et al. Cytoprotective effects of essential oil of *Pinus halepensis* L. against aspirin-induced toxicity in IEC-6 cells. **Archives of Physiology and Biochemistry**, v. 123, n. 5, p. 364–370, dez. 2017.
- CHENG, C.; ZOU, Y.; PENG, J. Oregano Essential Oil Attenuates RAW264.7 Cells from Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response through Regulating NADPH Oxidase Activation-Driven Oxidative Stress. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 8, 26 jul. 2018.
- DA FONSÊCA, D. V. et al. Anticonvulsant Essential Oils and Their Relationship with Oxidative Stress in Epilepsy. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, p. 835, 6 dez. 2019.
- ESMAEILI, M. A.; SONBOLI, A.; MIRJALILI, M. H. Oxidative stress protective effect of *Dracocephalum multicaule* essential oil against human cancer cell line. **Natural product research**, v. 28, n. 11, p. 848–52. 2014.
- JEENA, K. et al. Protection against whole body γ -irradiation induced oxidative stress and clastogenic damage in mice by ginger essential oil. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 3, p. 1325–1332. 2016.

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

- HEGHES, S. C. et al. Antispasmodic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 9, 29 abr. 2019.
- JIANG, J. et al. Protective effects of lemongrass essential oil against benzo(a)pyrene-induced oxidative stress and DNA damage in human embryonic lung fibroblast cells. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 27, n. 2, p. 121–127, 12 fev. 2017.
- LUO, J. et al. **Ageing, age-related diseases and oxidative stress**: What to do next? Ageing Research Reviews, v. 57, p. 100982, 1 jan. 2020.
- MAURYA, A. K. et al. The essential oil from Citrus limetta Risso peels alleviates skin inflammation: In-vitro and in-vivo study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 212, p. 86–94, 15 fev. 2018.
- MOLDOGAZIEVA, N. T. et al. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–14, 14 ago. 2019.
- NASIMI, P.; TABANDEH, M. R.; ROOHI, S. Busulfan-mediated oxidative stress and genotoxicity decrease in sperm of Satureja Khuzestanica essential oil-administered mice. **Systems Biology in Reproductive Medicine**, v. 64, n. 5, p. 348–357, 3 set. 2018.
- PORRES-MARTÍNEZ, M. et al. In vitro neuroprotective potential of the monoterpenes α -pinene and 1,8-cineole against H₂O₂-induced oxidative stress in PC12 cells. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 71, n. 7–8, p. 191–199, 1 jul. 2016.
- SADIKI, F. Z. et al. Tetraclinis articulata essential oil mitigates cognitive deficits and brain oxidative stress in an Alzheimer's disease amyloidosis model. **Phytomedicine**, v. 56, p. 57–63, 15 mar. 2019.
- SAOUDI, M. et al. Deltamethrin induced oxidative stress in kidney and brain of rats: Protective effect of Artemisia campestris essential oil. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 94, p. 955–963, 1 out. 2017.
- SEBAI, H. et al. Protective Effect of Lavandula stoechas and Rosmarinus officinalis essential oils against reproductive damage and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 2, p. 241–249, fev. 2015.
- SELMI, S. et al. Hepatoprotective and Renoprotective Effects of Lavender (Lavandula stoechas L.) Essential Oils Against Malathion-Induced Oxidative Stress in Young Male Mice. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 10, p. 1103–1111, 1 out. 2015.
- SITAREK, P. et al. Antibacterial, Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antiproliferative Properties of Essential Oils from Hairy and Normal Roots of Leonurus sibiricus L. and Their Chemical Composition. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–12. 2017.

PROPRIEDADES ANTIOXIDANTES DE ÓLEOS ESSENCIAIS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SU, L.-J. et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–13, 13 out. 2019.

WU, Z. et al. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Essential Oils from Peppermint, Native Spearmint and Scotch Spearmint. **Molecules**, v. 24, n. 15, p. 2825, 2 ago. 2019.

ZHANG, N.; YAO, L. Anxiolytic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, n. 50, p. 13790–13808, 18 dez. 2019.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Universidade Federal do Ceará (UFC), ao Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM) e à Università di Modena e reggio Emilia.

CAPÍTULO 17

SIDA SP.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

Luana RESENDE ¹

Thyfanne Suellen Tavares LINHARES ²

Micheline Freire DONATO ³

Margareth de Fátima Formiga Melo DINIZ ⁴

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, DCF/CCS/UFPB; ² Graduanda do curso de Farmácia, CCS/ UFPB; ³ Professora Visitante e Orientadora vinculada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos DCF/CCS/UFPB; ⁴ Professora Titular do Departamento de Ciências Farmacêuticas e Orientadora vinculada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos DCF/CCS/UFPB
margarethdiniz.ufpb@gmail.com

RESUMO: O gênero *Sida* sp., pertencente à família Malvaceae, está representado por mais de 170 espécies apenas nas Américas, sendo a *S. rhombifolia* uma das espécies mais importantes do gênero. Na etnofarmacologia, são amplamente utilizadas na medicina popular em diferentes continentes para usos distintos, dentre eles distúrbios neurológicos e cardiovasculares. Nesse contexto, as doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte no mundo, sendo a aterosclerose e hipertensão arterial os principais fatores de risco. Contudo, poucas informações acerca desse gênero relacionadas à atividade cardiovascular têm sido relatadas. Logo, neste trabalho foi realizada uma revisão sistemática dos últimos cinco anos em bases de dados dos portais acadêmico-científicos sobre o uso farmacológico da

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

Sida sp. na medicina tradicional, bem como sua prospecção para o tratamento das DCV. Os achados mostram que já foram identificados 142 metabólitos secundários desse gênero botânico, sendo os alcaloides e flavonoides constituintes fitoquímicos predominantes em preparações de extratos brutos da planta, principalmente partes aéreas. Os extratos exibiram amplo espectro farmacológico envolvendo efeitos vasorelaxante, antioxidante, anti-inflamatório e anticolinérgico. Do ponto de vista toxicológico, as espécies de *Sida* sp. apresentaram baixa toxicidade quando testadas em ensaios não-clínicos *in vitro* e *in vivo*. Portanto, o gênero *Sida* sp. em especial a *S. rhombifolia* apresenta metabólitos secundários importantes com alta prospecção para o tratamento de DCV e cardioproteção.

Palavras-chave: *Sida* sp. Etnofarmacologia. Doenças cardiovasculares. Cardioproteção.

INTRODUÇÃO

Dentre a família Malvaceae e a ordem Malvales, o gênero *Sida* sp., um dos maiores em número de espécies, é denominado popularmente no Brasil por “guanxuma”. As espécies de *Sida* se apresentam como ervas subarbustos, arbustos e raramente árvores; desde espécies perenes a anuais; com a presença de caules eretos a prostrados; e de altura entre 0,5 a 2,0 m. As folhas são estreitamente ovaladas a lanceoladas, com lâmina foliar inteira e sem nectarinas foliares. As flores são solitárias ou emparelhadas, axilares ou subterminais com cálice campanulado ou em forma de taça e corola amarela ou branca, mericarpos com ou sem toldos, e tubo filamentar pubescente ou glabro com pétalas livres. Os frutos são cinco carpelados com mericarpos delgados e cálices

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE relativamente grandes, que envolvem e ocultam os frutos (DINDA, et al., 2015). São consideradas espécies “daninhas” e/ou “invasoras” e abrangem mais de 170 espécies encontradas na região neotropical, com uma variedade bem representada nas Américas. No Brasil ocorrem em todas as regiões, especialmente nas regiões Nordeste e Sul, e compreendem aproximadamente 90 espécies (BARACHO, 1998; DINDA, et al., 2015; CHAVES, et al. 2017).

Do ponto de vista etnofarmacológico, o gênero *Sida* é abundantemente usado há milhares de anos em muitos países africanos, asiáticos e americanos. Várias partes da planta têm sido utilizadas com distintas finalidades terapêuticas sendo as espécies *S. acuta* Burm. f., *S. cordifolia* L., *S. rhombifolia* L., *S. alnifolia* var. *alnifolia*, *S. spinosa* L. e *S. veronicaefolia* L. frequentemente utilizadas na medicina tradicional. Sendo assim, diferentes compostos têm sido extraídos e isolados dessas espécies, cujas atividades apresentam ações antimicrobiana, anti-inflamatória e analgésica, hepatoprotetora, antiulcerogênica, citotóxica, neuroprotetora, antituberculose, antioxidante, nefroprotetora, antidiabética, antiobesidade, antipirética e cardioprotetora (DINDA, et al., 2015; ABAT, et al., 2017).

A espécie *S. acuta*, na cultura indiana, é aplicada para a terapêutica da caspa, reumatismo, problemas hepáticos, cálculos renais, distúrbios nervosos, inchaço testicular, anti-helmíntico, antiemético, distúrbios gástricos, furúnculos, abscessos e distúrbios respiratórios. Outros países asiáticos, americanos e africanos também fazem uso dessa espécie no tratamento de disenteria, dores de estômago e de dente, hemorroidas, malária, doenças venéreas, úlceras, inflamações

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE renais, febre e asma. Também foi relatado seu uso como antídoto contra o veneno da serpente *Bothrops atrox* (ASSIS, 2016; ABAT, et al., 2017; ARCINIEGAS et al., 2017).

Outra espécie, a *S. cordifolia*, conhecida popularmente como malva branca, tem sido usada no tratamento de disenteria crônica, asma, blenorragia, distúrbios nervosos, estomatite e congestão nasal. Além dessas aplicações foram observados que estudos com o extrato aquoso apresentaram ação anti-inflamatória e analgésica, e outros com o óleo essencial com ação antifúngica (DINDA, et al., 2015; ASSIS, 2016). Na medicina tradicional, a espécie *S. spinosa* é usada contra diarreia e disenteria, doenças de pele, artrite, asma, bronquite, hemorroidas, febre intermitente e picada de serpente (DINDA, et al., 2015; SHARMA, et al., 2018).

Já *S. alnifolia* tem sido usada como abortiva e no tratamento de asma e outras doenças torácicas, úlcera, infecção urinária, febre e hanseníase (DINDA, et al., 2015). Na terapêutica Ayurveda é amplamente utilizada para o tratamento de reumatismo, além de suas propriedades adstringente, diurética e tônica (NEETHU & SAJEEV, 2019).

Uma espécie largamente utilizada na terapêutica Ayurvédica para curar dores e inchaços causados por reumatismo, fraqueza muscular, lesões do trato urinário, tuberculose, doenças cardíacas e distúrbios neurológicos é a *S. rhombifolia* (Figura 1), a mais importante entre as vinte espécies do gênero *Sida* sp., sendo usada popularmente na medicina em todo o mundo (Quadro 1).

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

Figura 1. *Sida rhombifolia* L.



Fonte: Machado, 2016. Disponível em:
<http://www.floradecanarias.com/sida_rhombifolia.html>

Quadro 1. Etnofarmacologia da *Sida rhombifolia*.

Continentes	Países	Partes da Planta e/ou Preparações	Uso terapêutico
Africano	Camarões	Raiz	Disenteria, diarreia e indigestão (ABAT, et al., 2017)

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

	Madagascar Senegal	Flores	Picadas de vespa (ABAT, et al., 2017)
Americano	Argentina	Folhas	Dismenorrea, sedação, para tratar hipertensão e doenças venéreas (ABAT, et al., 2017)
	Bolívia	Planta inteira	Inflamação dos rins (ABAT, et al., 2017)
	Brasil	----	Doenças renais e cutâneas, sangramento, dor de dente, diarreia, gastrite e febre (HEINICHEN, et al., 2017)
	Guatemala	Planta inteira	Blenorragia (ABAT, et al., 2017)
	México	Planta inteira	Problemas de pele, problemas de fígado,

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

			diarreia (ABAT, et al., 2017)
	Panamá	Planta inteira	Caspa e feridas (ABAT, et al., 2017)
Asiático	Índia	Planta inteira ou partes da planta	Hemorróidas, gota, reumatismo, doenças renais e blenorragia (ABAT, et al., 2017)
	Indonésia	Planta inteira	Gota (ABAT, et al., 2017)
	Malásia	Planta inteira	Amenorreia secundária (ABAT, et al., 2017)
	Tailândia	Planta inteira	Dores no corpo (ABAT, et al., 2017)
Europa	----	Raiz	Tuberculose (ABAT, et al., 2017)

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

Oceania	Austrália	Raiz	Disenteria, diarréia e indigestão (ABAT, et al., 2017)
	Papua – Nova Guiné	Raiz	Disenteria, diarréia e indigestão (ABAT, et al., 2017)

Fonte: Autoria própria.

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte no mundo. Em 2015, 31% das mortes foi causada por DCV, com prevalência de casos de acidente vascular cerebral (AVC). Segundo dados divulgados pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS) em 2017, o número de óbitos anuais por DCV foi maior do que outra causa morte (OPAS, 2017). Quanto aos fatores de risco, a aterosclerose e hipertensão arterial (HA) são as principais causas relacionadas a essas doenças (PRÉCOMA DB, et al., 2019).

Além da alta prevalência das DCV associada à gravidade dos quadros clínicos e fatores de risco que aumentam a severidade e levam a maiores complicações, alguns medicamentos utilizados em diferentes patologias, tais como no tratamento do câncer, apresentam como efeito colateral grave a cardiotoxicidade. Como exemplo, a doxorubicina, uma antraciclina amplamente utilizada como agente antineoplásico

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE no tratamento de tumores sólidos e neoplasias hematológicas (ABUSHOUK AI, et. al., 2017).

Existem medicamentos que podem ser utilizados com o objetivo de minimizar os danos cardiotóxicos promovidos pelo uso clínico da doxorubicina. Dentre esses, alguns produtos naturais extraídos de plantas podem ser fortes candidatos, uma vez que o uso medicinal popular de diferentes plantas e diversos estudos demonstram que os fitoquímicos são substâncias químicas vegetais que possuem propriedades protetoras e preventivas de doenças (ABUSHOUK AI, et. al., 2017). Alguns ensaios não-clínicos demonstraram propriedade antioxidante para vários extratos de plantas, dentre eles o da *Sida rhombifolia* (MENG, et. al., 2019).

Nesse contexto, o principal objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre o gênero *Sida* sp. e seu uso farmacológico na medicina tradicional como prospecção para o tratamento e/ou prevenção de doenças cardiovasculares.

MATERIAIS E MÉTODO

Na presente revisão foram utilizados majoritariamente artigos publicados nos últimos 5 anos (2015 a 2020), tendo em vista que os achados referente ao período foi escasso, e muitas vezes apenas artigos de anos anteriores abordavam o tema proposto. Foram realizadas consultas nas bases de dados dos portais acadêmico-científicos Scielo, Science Direct, Pubmed e Google Acadêmico, além de dados epidemiológicos nos bancos de dados públicos da World Health Organization (WHO), OPAS, e SBC utilizando os descritores em inglês: “*Sida*:

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE “cardioprotection”, “heart disease”, “pharmacology”, “vasorelaxant activity”, “secondary metabolites”, “effect anti-inflammatory”, “toxicity” e “Doxorubicin AND cardiotoxicity”; além de descritores em português, como “*Sida*: doenças cardiovasculares”, vasorelaxamento, antioxidante”. A partir destes, os critérios de inclusão foram artigos originais e de revisão, com ênfase em sua relevância sobre o tema. Todas as buscas foram realizadas entre os meses de julho a outubro de 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nas buscas realizadas nos bancos de dados acadêmicos foi visto que, a partir dos descritores retratados acima, a *Sida rhombifolia* é uma das mais importantes entre as vinte espécies do gênero *Sida* sp., sendo usada popularmente na medicina em todo o mundo, com distintas finalidades terapêuticas. Destacando-se as propriedades antisséptica, antiulcerogênica, anti-inflamatória (abscessos e furúnculos); afrodisíaca; diurética; no tratamento de disenterias; tuberculose; antipirético, doenças cardíacas (ECHOU, et al., 1996; DRURY, 1998; EKRAMUL, et al., 2000; NOUMI & YOMI, 2001).

Nessa perspectiva, num estudo não-clínico em ratos com necrose miocárdica induzida pelo uso de isoproterenol (85 mg/kg), após o pré-tratamento com o extrato etanólico das folhas de *S. rhomboidea* (400 mg/kg por dia, durante 30 dias consecutivos) houve uma melhora significativa na diminuição do peso do coração, do perfil lipídico plasmático, redução das enzimas plasmáticas biomarcadoras de injúrias cardíacas

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE (creatina fosfoquinase-MB; lactato desidrogenase; alanina transaminase; fosfatase alcalina), da peroxidação lipídica cardíaca, aumento de antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos cardíacos (superóxido dismutase; catalase; glutathione) (THOUNAOJAM, et. al., 2011), o que indica um uso promissor desse gênero e seus derivados fitoquímicos no tratamento das DCV.

Principais metabólitos secundários isolados no gênero *Sida* sp.

Conforme Dinda e col. (2015), já foram identificados, dentro desse gênero botânico, 142 metabólitos secundários que incluem: 23 alcalóides; 19 flavonóides; 16 ecdisteróides; 05 terpenóides; 04 tocoferóis; 03 lignanas; 04 cumarinas; 12 fitoesteróides, sendo 10 fenólicos e 22 alifáticos; 04 feofitinas; 16 aminoácidos e quatro outros compostos. Alcaloides, flavonoides e ecdisteroides são os grupos predominantes, sendo os dois primeiros os princípios ativos mais encontrados em preparações de extratos, enquanto que as partes aéreas da planta são as mais investigadas na pesquisa fitoquímica.

Dentre os alcaloides, os metabólitos secundários como a quindolinona, criptolepinona e 11-metoxiquindolina da espécie *S. acuta* mostraram atividade potente de quinona redutase em células de linhagem cancerígena Hepa1c1c7, e citotóxica em um estudo desenvolvido por Jang e col. (2003), em órgão mamário de camundongo, entretanto criptolepinona e o sal de criptolepinona também mostrou atividade vasorrelaxante significativa dependente de endotélio em artérias mesentéricas isoladas de roedores, assim como o sal de criptolepinona da

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE espécie *S. rhombifolia*. Já a Criptolepina de *S. acuta* mostrou potente atividade antimalárica, antimicrobiana e anticancerígena em células de adenocarcinoma gástrico humano (AGS) (CHAVES, et al., 2013; DINDA, et al., 2015; ABAT, et al., 2017).

Os flavonoides identificados na espécie *S. cordifolia* exibiram atividade analgésica e anti-inflamatória em modelos animais, enquanto que em *S. glutinosa* mostraram atividade antioxidante significativa no ensaio DPPH, que é um método baseado na eliminação do radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil sendo uma técnica atualmente utilizada para detectar a capacidade antioxidante de compostos químicos e/ou biológicos.

A fração alcaloídica da *S. rhombifolia* foi obtida a partir do extrato bruto etanólico das partes aéreas de planta e testada para alcaloides com os reagentes Dragendorff, Bouchadart e Mayer. Esta continha os metabólitos secundários alcaloides criptolepinona (28 mg) e o sal de criptolepina (18 mg) (CHAVES, et al., 2017). Alguns compostos isolados desta espécie foram testados e apresentaram efeito vasorelaxante. Um estudo desenvolvido pelo grupo de pesquisadores liderados por Souza e col. (2017), demonstrou atividade vasorelaxante dependente de endotélio em artérias mesentéricas isoladas de roedores de 02 alcaloides da indoquinolina isolados da *S. rhombifolia*, a criptolepinona e o sal de criptolepina (CHAVES, et al., 2017).

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

Quadro 2. Principais metabólitos secundários isolados no gênero *Sida* sp. e atividade farmacológica.

Espécie	Metabólitos secundários	Atividades farmacológicas
<i>Sida acuta</i>	Alcaloides Terpenos Flavonoides Tocoferóis	Anti-inflamatória Antimalárico Antimicrobiano Antioxidante Citotóxica Hepatoprotetor
<i>Sida rhombifolia</i>	Alcaloides Cumarinas Esteróides	Vasorelaxante Antibacteriano

Fonte: Autoria própria. *Adaptado de* ABAT, et al., 2017.

***Sida* sp. e atividade Anti-inflamatória**

O nível elevado de espécies reativas de oxigênio (EROs) no corpo humano está associado à iniciação e progressão de doenças como o câncer e, principalmente, a inflamação (SIAU HUI MAH, et al., 2017). Sabe-se que a inflamação está associada ao processo de defesa e cura do organismo. No entanto, também contribui em várias doenças, imuno inflamatórias como asma e artrite reumatóide, além da aterosclerose, entre outras que apresentam alta prevalência na população global (SIAU HUI MAH, et. al., 2017). A regulação da atividade do estresse oxidativo pelas proteínas e genes está relacionada às atividades celulares, como proliferação, diferenciação e apoptose, por isso está associada a características carcinogênicas.

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

Em um estudo publicado na *Pharmaceutical Biology*, por Mah e col. (2017), sobre os efeitos anti-inflamatórios, anticolinérgicos e citotóxicos da *Sida rhombifolia*. Nesse estudo, destacou-se que apesar do processo inflamatório ser estimulado também pela NO sintase induzível (iNOS) através da ativação promovida pelo lipopolissacarídeo (LPS), a *S. rhombifolia* promoveu a inibição da produção/secreção de NO, significativamente, mostrando resultados consistentes, visto que em um estudo anterior sobre essa ação anti-inflamatória, fora induzido edemas de pata por carragenina, em ratos e, observou-se então que o extrato hexânico (extrato HEX) de *S. rhombifolia* apresentou efeito anti-inflamatório na inibição do edema (SIAU HUI MAH, et al., 2017).

Sida sp e atividade Antioxidante

As atividades antioxidantes de extratos vegetais têm sido analisadas e seu uso na terapêutica de doenças relacionadas ao estresse oxidativo e inflamação tem sido indicado. Nesse contexto, variados estudos investigaram a atividade antioxidante do gênero *Sida* sp. (DINDA, et al., 2015; ABAT, et al., 2017).

O estudo realizado por Arciniegas e col. (2017) avaliando a atividade antioxidante, anti-inflamatória e anti-hiperglicêmica de extratos e metabólitos de *S. acuta* e *S. rhombifolia* observou que os extratos hexânico, metanólico e acetônico apresentaram propriedades antioxidantes, corroborando com os achados de Ferro (2019) para a espécie *S. rhombifolia*.

O extrato etanólico da planta inteira e de partes da planta como raiz, caule e folha da espécie *S. rhombifolia* apresentou

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE
ação antioxidante em DPPH, poder redutor, superóxido, NO e ensaios de peroxidação lipídica, ao passo que o extrato metanólico da folha também exibiu ação antioxidante (DINDA, et al., 2015; ABAT, et al., 2017).

Outro estudo utilizou as linhagens celulares SNU-1 (carcinoma gástrico de humanos) e hepg-2 (carcinoma hepatocelular de humano) para avaliar as propriedades antioxidante, anti-inflamatória, anti-colinérgica e citotóxica dos extratos de *S. rhombifolia* em acetato de etil e *n*-hexano. Os resultados mostraram que o extrato em acetato de etil apresentou forte atividade antioxidante, por eliminação de radicais DPPH e íons ferrosos (EC₅₀ de 380,5 e 263,4 µg/mL, respectivamente). Enquanto que o extrato em *n*-hexano apresentou forte atividade anti-inflamatória com IC₅₀ de 52,16 e 146,03 µg/mL para ensaios de inibição da desnaturação de NO e de proteínas, respectivamente. Ambos apresentaram potente efeito anti-colinesterásico e citotóxico com 100 µg/mL (MAH, TEH & EE, 2017).

Portanto, os estudos *in vitro* com linhagens celulares foram capazes de revelar com eficiência as propriedades farmacológicas do uso dos extratos da *Sida rhombifolia* e seu potencial efeito antioxidante.

***Sida* sp. e atividade Vasorrelaxante**

A *Sida rhombifolia* é utilizada na medicina popular indiana contra várias doenças, dentre elas a hipertensão. Por ser abundante em alguns metabólitos, dentre os quais, os alcalóides se destacam. Poucos são os estudos sobre sua atividade vasorrelaxante, no entanto, alguns que retratam um

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE pouco mais sobre a farmacologia e a fitoquímica desta planta, levaram ao isolamento de alguns metabólitos secundários, onde, a partir de testes não-clínicos, fora demonstrado a atividade vasorrelaxante. Nesse ensaio os anéis de artérias mesentéricas com endotélio funcional e endotélio removido foram testados. Foi administrada a fenilefrina (1 μ M) para induzir a contração arterial. Os compostos alcaloides quindolinone e o sal da criptolepina foram capazes de reduzir significativamente as contrações arteriais em diferentes concentrações (CHAVES, et al., 2017).

***Sida* sp. e avaliação Toxicológica**

Um estudo preliminar toxicológico agudo, desenvolvido pelo grupo de pesquisa liderado por Ramalho e col. (2019), com o extrato bruto etanólico (EBE) de *Sida rhombifolia*, na dose de 2.000 mg/kg não demonstrou alterações comportamentais em nível de Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Autônomo em ratos *Wistar* adultos, machos e fêmeas. Contudo, as avaliações bioquímicas e hematológicas mostraram alterações enzimáticas leves de AST e ALT, o que indicou uma possível hepatotoxicidade e aumento de creatinina (RAMALHO, et. al., 2019).

Rosa e col. (2016) utilizaram modelos *in silico* e *in vitro* para avaliar a toxicidade dos extratos hidroetanólicos e aquosos de folhas e raízes de *S. tuberculata*, que tem como principal composto isolado a 20-hidroxiecdisona, a qual é considerada uma molécula promissora para futura investigação acerca de sua propriedade antioxidante. Para isso, foram realizados teste de letalidade e estimativa de toxicidade para esse composto,

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE utilizando larvas de *Artemia salina*, em que constataram baixo efeito citotóxico e baixo risco, respectivamente.

O efeito do extrato da raiz e folhas de *S. acuta* foi investigado em relação a índices de função renal, tal como a ureia sérica e a creatinina em ratos albinos *Wistar*. O resultado da creatinina (mol/L) mostrou um aumento significativo ($P < 0,05$) de maneira dependente da dose nos grupos tratados ($10,20 \pm 0,25$, $11,8 \pm 0,26$, $12,55 \pm 0,16$) em comparação com o controle ($5,48 \pm 0,76$), enquanto a ureia (mol/L) mostrou uma diminuição significativa nos grupos de tratados ($2,54 \pm 0,43$, $3,75 \pm 0,29$, $4,08 \pm 0,61$) em comparação com o controle ($8,53 \pm 0,33$). Esse resultado sugeriu possível comprometimento na função glomerular e tubular dos néfrons podendo induzir a uma disfunção renal e, portanto exibindo um efeito tóxico no tecido renal (NWANKPA, et al., 2018).

Um estudo de toxicidade aguda com ratos *Wistar* albinos realizado com o extrato aquoso-metanólico da *Sida rhombifolia* (1:4 das raízes), avaliado no período de 1, 2, 4, 6 e 24 horas após administração, apontou que não houve morte do grupo tratado, contudo poucas alterações comportamentais, mas nenhuma alteração fisiopatológica foi observada (ASSAM ASSAM, et. al., 2010). Outro estudo com ênfase em linhagem celular tumoral de hepatócitos de humano (hepg-2), *in vitro*, com cinco plantas medicinais da família Malvacea demonstrou que o extrato metanólico de *S. rhombifolia* apresentou baixa citotoxicidade nessa linhagem (menos que 30%), nos tempos de 24, 48 e 72 horas após tratamento (PIEME, et. al., 2010).

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE
CONCLUSÕES

O gênero *Sida* sp. possui atividades farmacológicas importantes, além de já ser utilizada na medicina popular nacional e internacionalmente há anos, para diversas enfermidades, em destaque distúrbios neurológicos, inflamatórios e cardiovasculares. No entanto, o conhecimento sobre o uso e mecanismo de ação associado à atividade cardioprotetora desse gênero ainda é pouco estudado. Dentre as espécies da *Sida* sp., destaca-se a *S. rhombifolia* apresentando alguns metabólitos secundários que demonstraram ação vasorrelaxante. Os estudos toxicológicos apontaram baixa toxicidade com o uso de diferentes preparos das principais espécies do gênero *Sida*, e os indícios experimentais e estudos realizados indicam que a *S. rhombifolia*, apresenta boa prospecção como uma alternativa terapêutica para minimizar danos cardiotoxicos, como os que são causados pela doxorubicina, além de poder ser utilizada no tratamento e/ou na prevenção de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAT, J. K; KUMAR, S.; MOHANTY, A. Ethnomedicinal, Phytochemical and Ethnopharmacological Aspects of Four Medicinal Plants of Malvaceae Used in Indian Traditional Medicines: A **Review Medicines**, v. 4, n. 75, 2017.
- ABUSHOUK AI, ISMAIL A, SALEM AMA, AFIFI AM, ABDEL-DAIM MM. Cardioprotective mechanisms of phytochemicals against doxorubicin-induced cardiotoxicity. **Biomed Pharmacother**. 2017 Jun; 90:935-946. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.033. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28460429.
- ARCINIEGAS, A.; PEREZ-CASTORENA, A. L.; NIETO-CAMACHO, A.; KITA, Y.; VIVAR, A. R. Antihyperglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory activities of extracts and metabolites from *Sida acuta* and *Sida rhombifolia*. **Quim. Nova**, v. 40, n. 2, p. 176–181. 2017.

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

ASSAM ASSAM J. P.; DZOYEM, J. P.; PIEME, C. A.; PENLAP, V.B. *In vitro* antibacterial activity and acute toxicity studies of aqueous-methanol extract of *Sida rhombifolia* Linn. (Malvaceae). **BMC Complementary and Alternative Medicine**. 10: 40. 2010.

ASSIS, E. B. **Isolamento de saponinas esteroidais da fase hexânica e avaliação antifúngica de *Sida santaremnensis* (H. Monteiro)**. 2016.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2016.

BARACHO, G. S. de. **Taxonomia do gênero *Sida* L. seção *cordifoliae* (DC.) Fryxell (Malvaceae) no Brasil**. 1998. Dissertação (Mestrado em Botânica), Recife, 1998.

CHAVES O.S.; TELES, Y.C.; MONTEIRO, M.M.; MENDES JUNIOR, L.D.; AGRA, M.F.; BRAGA, V.A., SILVA, T.M.; SOUZA, M.F. Alkaloids and Phenolic Compounds from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and Vasorelaxant Activity of Two Indoquinoline Alkaloids. **Molecules**, v. 6, n. 22(1), p. 1-9, 2017.

DINDA, B.; DAS, N.; DINDA, S.; DINDA, M.; SILSHARMA, I. The genus *Sida* L. a traditional medicine: Its ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological data for commercial exploitation in herbal drugs industry. **Journal of Ethnopharmacology**, 176, p. 135–176. 2015.

DRURY, H.C. **Useful plants of India**. William H. Allen and Co. 1998.

ECHOU, A.J et al. Traditional medicine and pharmacopoeia. Contribution to ethnobotanical and floristic studies in Cameroon. Organisation of African Unity Scientific and Research Commission. Centre national de production de manuel scolaire Benin Porto-novo 1996.

EKRAMUL, I.M.; NAZNIN, K.A.; ISLAM, W.M.; EKRAMUL, H.M.; ASHIK, M.M. Larvicidal Activity of a New Glycoside, Phenyl Ethyl b-D Glucopyranoside from the Stem of the Plant *Sida rhombifolia*. **Pakist J BiolSci**. 6 (1), 73-75, 2000.

FERRO, D. M.; MAZZUTTI, S.; VITALI, L.; MÜLLER, C. M. O.; FERREIRA, S. R. S. Integrated extraction approach to increase the recovery of antioxidant compounds from *Sida rhombifolia* leaves. **J. of Supercritical Fluids**. v. 149, p. 10–19, 2019.

HEINICHEN, O.Y.; HELLION-IBARROLA, M.C.; MONTALBETTI, Y.; VELAZQUEZ, A.M., DÖLZ-VARGAS, J.H.; IBARROLA, D. A., Behavioral profile and gastrointestinal evaluation of the hydro-alcoholic extract of *Sida rhombifolia* L. (typhchá hú) in mice. **J. Appl. Pharm. Sci**. 7, 021–029.2017.

JANG, D. S.; PARK, E. J.; KANG, Y. P.; SU, B. N.; HAWTHORNE, M. E.; VIGO, J. S.; GRAHAM, J. G.; CABIESES, F.; FONG, H. H. S.; MEHTA, R. G.; PEZZUTO, J. M., DOUGLAS KINGHORN, A., Compounds obtained from *Sida acuta* with the potential to induce quinone-reductase and to inhibit 7, 12-dimethylbenz [a]-anthracene-induced preneoplastic lesions in a

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE

mouse mammary organ culture model. **Archives of Pharmacal Research** 26, p. 585-590. 2003.

MACHADO, L. M. **Controle de qualidade e atividade biológica de *Sida rhombifolia* L.** 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2012.

MAH, S. H.; TEH, S. S.; EE, G. C. Anti-inflammatory, anti-cholinergic and cytotoxic effects of *Sida rhombifolia*. **Pharmaceutical Biology**, 55, p. 920-928, 2017.

MENG, Y-Y.; YUAN, Y-P. Doxorubicin-Induced Cytotoxicity by Geniposide Involves AMPK α Signaling Pathway. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 1-12, 2019.

NEETHU, R. S.; SAJEEV, T. V. Are the white and black morphs of *Sida alnifolia* phytochemically different? **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 8, n.3, p. 2803-2811, 2019.

NOUMI, E.; YOMI, A. Medicinal plants used for intestinal diseases in Mbalmayo region Central province, Cameroon. **Fitoterap.** 3, 246-254, 2001.

NWANKPA, P.; ETTEH, C.C.; EKWEOGU, C.N.; CHIKEZIE, P. C., CHUKWUEMEKA, O. G., EGWURUGWU, J. N. Effect of ethanol root and leave extracts of *Sida acuta* on some kidney function Indices and electrolytes in Albino Wistar rats. **Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.** v. 7, p. 2759–2766. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN- AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). “Doenças Cardiovasculares”, 2017. Disponível em:

<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>. Acessado em: 10 de outubro de 2020.

PIEME, C.A.; PENLAP, V.N.; NGOGANG, J.; COSTACHE, M. *In vitro* cytotoxicity and antioxidante activities of five medical plants of Malvaceae family from Cameroon. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 29, p. 223-228, 2010.

PRÉCOMA, D. B; OLIVEIRA GMM, SIMÃO AF, DUTRA OP, COELHO OR, IZAR MCO, ET AL. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019. **Arq Bras Cardiol.** 2019; 113 (4):787-891

RAMALHO, et al. Acute toxicity evaluation of ethanolic extract of the air parts of *Sida rhombifolia* L., in wistar rats. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 13 (14), 181-187, 2019.

ROSA, H. S.; SALGUEIRO, A. C. F.; COLPO, A. Z. C., PAULA, F. R., MENDEZ, A. S. L., FOLMER, V. *Sida tuberculata* (Malvaceae): a study based on development of extractive system and *in silico* and *in vitro* properties. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 49, p. 5282–5292. 2016.

Sida sp.: NOVA PERSPECTIVA FITOTERÁPICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E DA CARDIOTOXICIDADE
SHARMA, V.; REDDY, K. R. C.; GAUTAM, D. S. Phytochemistry and pharmacology of *Sida spinosa*. **International Journal of Green Pharmacy**, v. 12, p. 109 - 115. 2018.
SIAU HUI MAH, SOEK SIN TEH & GWENDOLINE CHENG LIAN EE (2017) anti-inflamatórios, anticolinérgicos e citotóxicos de *Sida rhombifolia* , **Pharmaceutical Biology**, 55: 1, 920-928, DOI: 10.1080 / 13880209.2017.1285322.
THOUNAOJAM, M. C.; JADEJA, R. N.; Ansarullah, KARN, S. S.; SHAH, J. D.; PATEL, D. K.; SALUNKE, S. P.; PADATE, G. S.; DEVKAR, R. V., RAMACHANDRAN, A. V. Cardioprotective effect of *Sida rhomboidea*. Roxb extract against isoproterenol induced myocardial necrosis in rats. **Exp Toxicol Pathol**. 63(4), p. 351-6, 2011.

4AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Federal da Paraíba UFPB pelo ensino gratuito e de excelência; ao Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos e ao Laboratório de Ensaio Toxicológicos, pela estrutura e suporte à pesquisa; a CAPES e ao CNPq pelo fomento aos projetos e bolsas de estudo.

CAPÍTULO 18

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

Bruno Anderson de MORAIS¹
Izaqueu Rodrigues da SILVA¹
Amanda Reges de SENA²
Tonny Cley Campos LEITE³

¹Discentes do curso de Licenciatura em Química, IFPE *campus Barreiros*; ²Docente do Curso de Técnico em Alimentos, IFPE *campus Barreiros*; ³Orientador/Técnico do Laboratório de Bromatologia e Química Orgânica, IFPE *campus Barreiros*.

RESUMO: A humanidade, desde o começo de sua vida faz utilização de plantas, seja para sua alimentação, ou para fins medicinais. Mesmo antes do aparecimento da caligrafia o homem já usava ervas para fins medicinais. A espécie *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult, pertencente à família Bromeliaceae, e é uma planta muito conhecida nas regiões secas do Nordeste por macambira, mesmo sendo uma planta muito espinhosa, a sua maior finalidade hoje é para a alimentação de animais em período de seca. Mediante a isso, esse trabalho tem como finalidade o estudo das folhas da espécie *Bromelia Laciniosa* Mart. ex Schult, em busca de propriedades que sejam benéficas para o ser humano. Com as folhas da *Bromelia Laciniosa* foram realizados o perfil fitoquímico, onde foi encontrado três classes metabólicas das setes que foram estudadas, tendo destaque os flavonoides. Já na atividade antimicrobiana, se destacaram o extrato acetato de etila e o etanólico. No doseamento de flavonoides e fenólicos, os melhores resultados foram obtidos no extrato acetato de etila e, o mesmo ocorreu nas atividades antioxidantes realizadas, corroborando com o fato desse extrato ter um elevado potencial antioxidante. Nesse trabalho foi notório

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult a possível potencialidade da espécie estudada tanto para a área farmacológica, quanto para a área alimentícia, mediante o seu potencial antioxidante.

Palavras-chave: Bromeliaceae. Metabolitos especiais. Antioxidante.

INTRODUÇÃO

Ao longo dos séculos, cada vez mais as plantas medicinais são utilizadas para o tratamento de diversas patologias. É estimado que cerca de 25% dos fármacos usados em países industrializados tenham sido obtidos de plantas medicinais (MONTEIRO; BRANDELLI, 2017)

A *Bromelia laciniosa* Mart. ex Shult., mesmo sendo uma espécie muito relevante nas regiões secas, é uma planta pouco estudada, podendo assim ser analisada em busca de outras potencialidades para a mesma, como por exemplo um potencial fitoterápico. Essa espécie é popularmente chamada por “macambira” e é encontrada no nordeste brasileiro. (LEITE *et. al.*, 2018).

Como a macambira pertence ao gênero *Bromelia*, um gênero bastante significativo, e que é estudado tanto na área alimentícia, como também na área farmacognóstica, o aprofundamento nessa espécie pode trazer resultados bastante relevantes para ambas as áreas. Com base no exposto e devido à considerável potencialidade da macambira em seu uso popular e importância farmacognóstica relatada na literatura, esse trabalho teve como objetivo ampliar os estudos sobre o potencial biológico e fitoquímico da espécie *Bromelia Laciniosa* Mart. ex Schult.

MATERIAIS E MÉTODO

Obtenção do material vegetal

A macambira (*Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult) foi coletada na cidade de Caruaru, no estado de Pernambuco. As suas folhas foram separadas manualmente, lavadas e cortadas em pequenos pedaços. Uma parte foi destinada à produção da exsicata e identificação botânica e, a mesma foi depositada em herbário apropriado.

Obtenção dos extratos

O material vegetal foi seco em estufa com temperatura controlada (50° C) e renovação constante de ar, a moagem foi realizada em moinho de facas (tipo Willey). Os extratos orgânicos foram obtidos através da extração por soxhlet, aonde foram realizadas as extrações utilizando 90 g da folha da espécie em uma cápsula e, 300 mL de solvente. A extração não teve tempo definido, a mesma permaneceu até que o solvente não fosse mais capaz de extrair compostos. Foram utilizados três solventes, hexano, acetato de etila e etanol, sucessivamente. A temperatura de extração foi de 150 °C para todos os solventes.

Perfil fitoquímico

A análise do perfil fitoquímico foi feita por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) segundo (DANCIU; HOSU; CIMPOIU, 2018) os extratos foram testados na concentração de 5 mg/mL, como fase estacionária foram utilizadas placas com sílica gel F₂₅₄ e como fase móvel hexano, acetato de etila e

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E

ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult metanol nas proporções: extrato hexânico (Hex:AcOEt-7:3), extrato acetato de etila (Hex:AcOEt-6:4), e extrato metanólico (Hex:AcOEt:MeOH-2:5:3).

Os extratos foram aplicados na base da placa de sílica e colocados para eluir na cuba cromatográfica com os eluentes. As placas com determinados reveladores (Tabela 1) foram observadas em câmara ultravioleta nos comprimentos de onda 254 nm e 365 nm e os aspectos visíveis foram desenhados, outros reveladores exigiram aquecimento a 100 ° C até o aparecimento das bandas coloridas que foram observadas no visível e ultravioleta.

Tabela 01: Classes e respectivos reveladores do perfil fitoquímico.

CLASSES	REVELADOR	COLORAÇÃO	UV/VIS
Alcaloides	Dragendorff	Laranja	VIS
	Mayer	Branco	VIS
Antraquinonas	Wagner	Marrom	VIS
	KOH 5%	Laranja-avermelhadas	UV/VIS
Cumarinas	KOH 5%	Verde-azuladas	UV/VIS
Flavonoides	AlCl ₃	Amarelo-esverdeado	UV
	Anisaldeído-sulfúrico	Amarelo	VIS
Óleos essenciais	Sulfato cérico	Amarelo	VIS
	Anisaldeído sulfúrico	Vermelho-amarronzadas	VIS
	Liebermann-Burchad	Rosa/roxo: triterpenos, Azul/verde: esteroides	VIS
Terpenoides	Vanilina-sulfúrica	Roxo: terpenos	VIS
Taninos	FeCl ₃	Preto	VIS

AlCl₃: cloreto de alumínio, FeCl₃: cloreto férrico, KOH: hidróxido de potássio.

Atividade Antibacteriana

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E
ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

Microrganismos

As linhagens de bactérias utilizadas foram obtidas a partir da coleção de Microrganismos do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPEDA). Para este ensaio foram utilizadas três bactérias gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 01), *Bacillus subtilis* (UFPEDA 16), e *Enterococcus faecalis* (UFPEDA 138); duas bactérias gram-negativas: *Serratia marcescens* (UFPEDA 398) e *Pseudomonas aeruginosa* (UFPEDA 39).

Concentração Inibitória Mínima (CIM) e concentração Microbicida Mínima (CMM)

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Microbicida Mínima foram realizadas pela metodologia da microdiluição em caldo segundo o NCCLS (2002; 2003). Estas medidas foram determinadas utilizando placas com 96 poços estéreis, próprias para microdiluição.

Inicialmente adicionou-se em cada poço 90 µL do meio Caldo Muller Hinton (CMH) e posteriormente a partir da terceira coluna (A3) 90 µL do extrato na concentração de 16 mg/mL esta alíquota foi homogeneizada e transferida para a quarta coluna (A4) e assim por diante até a décima segunda coluna (A12) que recebe o extrato na concentração de 0,03 mg/mL, neste último a alíquota (90 µL) depois de homogeneizada é descartada. Por último foi adicionada uma alíquota de 10 µL da suspensão do microrganismo preparada conforme o método anterior. Logo, cada poço recebeu como final 100 µL (90 µL de meio e extrato e 10 µL do microrganismo).

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

As placas com o meio, extrato e microrganismo foram incubadas por 24 horas a 37 °C. Posteriormente foi adicionada 30 µL de Rezasurina para análise quantitativa do crescimento microbiano nos poços de ensaio e determinação da atividade antimicrobiana relativa de cada diluição das amostras. Para a determinação da concentração Mínima Microbicida (CMM) repicou-se uma alíquota 5 µL, das concentrações que apresentaram atividade na placa do CIM, em placas de Petri contendo Ágar Mueller Hinton (AMH). Estas placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. A CMB foi considerada a menor concentração do extrato onde não houve crescimento celular sobre a superfície do AMH.

Doseamento de fenólicos totais

Para quantificação de fenóis totais utilizou-se a metodologia de Al Harthi, *et al.* (2015) com algumas modificações, em um tubo de ensaio adicionou-se 0,2 mL do extrato na concentração de 50 mg/mL, 500 µL do reagente do Folin-Ciocalteu a 10 % v/v, 1 mL da solução de carbonato de sódio (Na₂CO₃) a 7,5 % p/v e 3 mL de água destilada. As amostras permaneceram por 30 minutos no escuro a temperatura ambiente. A absorbância da mistura foi medida a 760 nm. O ensaio foi realizado em triplicata.

A curva do padrão foi preparada com ácido gálico nas concentrações de 25, 50, 75, 100, 125 e 150 µg/mL). Foram adicionados 500 µL da solução do reagente Folin-Ciocalteu na concentração 10 % v/v, 1 mL da solução de carbonato de sódio (Na₂CO₃) na concentração 7,5 % p/v e completou-se com água destilada para o volume final de 10 mL (8,45; 8,40, 8,35; 8,30 e

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult 8,25 mL). O teor de fenóis totais é expresso como miligramas equivalentes de ácido gálico por grama de extrato (mg EAG/g).

Doseamento de flavonoides totais

Esta quantificação foi realizada segundo Ramos *et al.* (2017). Em um tubo de ensaio adicionou-se 1 mL de extrato na concentração de 50 mg/mL, 4 mL de água destilada e 300 µL de nitrito de sódio (NaNO₂) a 25 %. Após 5 minutos foram adicionados 300 µL de AlCl₃ a 10 %, após 1 minuto foi adicionado 2 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 1 mol/L e 2,4 mL de água destilada, após agitação das absorbâncias foram efetuadas as leituras a 510 nm. As análises foram realizadas em triplicata e o teor de flavonoides totais foi determinado por interpolação da absorbância das amostras contra uma curva de calibração construída com solução do padrão rutina e expressa como miligramas equivalente de rutina por grama de amostra (mg ER/g).

A curva do padrão foi preparada com a solução padrão de rutina nas concentrações de (50, 250, 300, 400 e 500 µg/mL). Foram adicionados 4 mL de água destilada e 300 µL de nitrito de sódio (NaNO₂) a 25 %. Após 5 minutos foram adicionados 300 µL de AlCl₃ a 10 %, após 1 minuto foi adicionado 2 mL de solução de hidróxido de sódio (NaOH) a 1 mol/L e 2,4 mL de água destilada, após agitação, foi efetuada a leitura da absorbância a 510 nm. O teor de flavonoides totais é expresso como miligramas equivalentes de rutina por grama da amostra (mg ER/g).

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E
ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult
Atividade Antioxidante

Para poder determinar um composto como antioxidante, se faz necessário utilizar mais de um método de avaliação da atividade antioxidante, devido à complexidade das substâncias químicas presentes nas plantas, portanto, nesse trabalho foram executados três métodos diferentes de avaliação antioxidante.

Avaliação da atividade sequestradora do radical DPPH

O método é baseado na metodologia de Blois (1958) e Brand-Williams *et al.* (1995), com algumas modificações. Utilizando o radical estável DPPH que sofre redução pelos antioxidantes com mudança de coloração violeta para amarela, proporcional à concentração da substância redutora da amostra.

A uma fração de 3 mL da amostra a 50 µg/mL em etanol p.a. foi adicionado 0,1 mL de DPPH a 1 mM. A leitura foi realizada em espectrofotômetro UV em 517 nm. A amostra foi homogeneizada rapidamente e a leitura feita a cada 5 min até estabilização do resultado.

As soluções das amostras foram preparadas nas concentrações de 31,25 a 4 000,00 µg/mL. A cada 3 mL da solução amostra, foi adicionada 0,1 mL de DPPH a 1 mM. Como controle foi utilizado 3 mL de etanol e 0,1 mL de DPPH. Após 30 min foi efetuada a leitura em espectrofotômetro UV a 517 nm. A determinação do IC₅₀ foi feita através da fórmula:

$$\% \text{ Atividade antioxidante (Ativ. Antiox.)} = 100 - \frac{(\text{Abs. Amostra} - \text{Abs. Branco}) \times 100}{\text{Abs Controle.}}$$

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E
ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

Com os valores obtidos foi construído um gráfico de % Ativ. antiox. x concentração em $\mu\text{g/mL}$. Para o cálculo do IC50 foi utilizada a equação da reta, substituindo o valor de y por 50 para obtenção da concentração da amostra com capacidade de reduzir 50% do DPPH. Para o cálculo do IC50 da substância referência, a rutina, foi utilizada nas concentrações de 31,25 a 4 000,00 $\mu\text{g/mL}$.

Atividade antioxidante pelo método do poder redutor

O ensaio para análise da atividade antioxidante através da determinação do poder redutor foi determinado pela metodologia de Khatua, Ghosh, Acharya (2017). Foram adicionados 100 μL dos extratos na concentração 500ppm, posteriormente, foram adicionados 8,5 mL de água destilada. Logo em seguida, foi adicionado 1,0 mL da solução de FeCl_3 0,1 mol/L, depois de 3 minutos, foi adicionado 1,0 mL da solução de ferricianeto de potássio 0,08 mol/L e então agitou-se todos os reagentes por 15 minutos. Após este período ocorreu a leitura da absorbância num espectrofotômetro a 720 nm. A análise foi feita em triplicata. Como branco, utilizou-se uma solução conforme o procedimento acima, sem a utilização da amostra do extrato.

Em seguida, foi realizada uma curva de calibração utilizando soluções padrões de ácido ascórbico nas concentrações de 25 a 500 mg/ml. O poder redutor das amostras foi expresso em mg de ácido Ascórbico (AA) por g de amostra.

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E
ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult
Atividade antioxidante total pela redução do reativo
fosfomolibdênio

Essa análise é realizada utilizando o reativo fosfomolibdênio que foi preparado com 1,6 mL de H_2SO_4 que foi diluído em água destilada em balão volumétrico de 50 mL. Em seguida foi pesado 0,1679 g de NaH_2PO_4 que foi diluído em 50 mL de água destilada. Posteriormente foi pesado 0,2471 g de molibdato de amônio $(\text{NH}_4)_6\text{MO}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ que foi dissolvido em 50 mL de água destilada. Ao final todos os reagentes foram misturados e foi guardado em um recipiente âmbar.

O segundo passo é o preparo da amostra e do padrão Rutina, tanto as amostras de cada extrato, como também a amostra do padrão de rutina teve a mesma concentração que foi de 1 mg/mL, depois da conclusão dessa etapa se prosseguiu para avaliação da Atividade Antioxidante pelo Método do fosfomolibdênio. Este ensaio foi realizado segundo Prieto et al. (1999). Num tubo de ensaio foi adicionado 0,3 mL do extrato (para a avaliação do extrato) e 0,3 mL do padrão rutina aquosa (obtenção do valor de referência). Após acrescentou-se 3 mL do reativo (molibdato de amônio 4 mM, fosfato de sódio monobásico anidro P.A 28 mM, ácido sulfúrico 0,6 M). Os tubos foram fechados hermeticamente e levados ao banho-maria a 95 °C por 90 minutos, após o resfriamento foi feita a leitura em espectrofotômetro UV a 695 nm, utilizando como o branco 0,3 mL de água destilada e 3 mL do reativo. Para efeito de cálculo, o padrão rutina foi considerado como 100 % de atividade antioxidante. A porcentagem da atividade antioxidante é mensurada conforme a equação a seguir:

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

$$\% \text{ Ativ. antioxidante} = \frac{\text{Absorbância amostra} - \text{absorbância branco} \times 100}{\text{absorbância do padrão rutina} - \text{absorbância branco}}$$

Análise estatística

Após obter os resultados, os mesmos foram analisados pelo Teste de Scott-Knott a 5 % de probabilidade utilizando o programa Sisvar (Sistema de Análise de Variância) (FERREIRA, 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil fitoquímico

Posteriormente a obtenção dos extratos, foi realizada a análise do perfil fitoquímico e, as classes reveladas nos extratos hexânico, acetato de etila e etanólico, da espécie *Bromelia laciniosa*, estão expressas na tabela 02:

Tabela 02: Perfil fitoquímico das folhas da *Bromelia laciniosa*.

<i>Bromelia laciniosa</i>	Hex	AcOEt	EtOH
Alcaloides	-	-	-
Antraquinonas	-	-	-
Cumarinas	+	-	-
Flavonoides	-	+	+
Óleos essenciais	-	-	-
Terpenoides	+	+	-
Taninos	-	+	+

Fonte: O autor (2020). (-): Não foi detectado; (+): detectado a presença dessa classe; Hex: Hexano; AcOEt: Acetato de Etila; EtOH de etanol.

Os extratos analisados apresentaram três classes de metabólitos das sete pesquisadas, no extrato hexânico, cumarinas e terpenoides, no acetato de etila, flavonoides e terpenoides, no extrato etanólico apenas flavonoides.

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

Os resultados da triagem fitoquímica das folhas da *Bromelia laciniosa* feita por (CANDIDO *et al.*, 2018) corroboram com os resultados obtidos, aonde foram encontradas a presença das mesmas classes, cumarinas, terpenoides e flavonoides em seus extratos.

A presença de flavonoides nos extratos acetato de etila e etanol é bastante significativo, pois, é uma classe que possui diversas propriedades farmacológicas, devido a sua grande abundância e diversidade. Em 2005, o número de flavonoides identificados estava superior a 7.000, sendo que o número de novas estruturas identificadas quase dobrou nos últimos 20 anos. Dentre as suas propriedades benéficas para o ser humano estão a sua atividade antiviral, atividade antitumoral, atividade anti-inflamatória e a atividade antioxidante (SIMÕES *et al.*, 2017).

Atividade Antibacteriana

A tabela 03 apresenta os resultados dos ensaios da atividade antimicrobiana dos extratos obtidos das folhas da *Bromelia laciniosa*, que foram realizados através de microdiluição em caldo.

Tabela 03: Determinação do CIM e CMB dos extratos da *Bromelia laciniosa*.

Bactérias/ext.	HEX	AcOEt	EtOH
01	1/1	0,5/0,5	0,25/0,25
16	2/2	2/2	2/2
138	1/1	0,5/1	0,5/0,5
39	0,5/1	4/8	2/4
398	1/1	2/2	2/2

Fonte: O autor (2020). **HEX:** hexano; **AcOEt:** acetato de etila; **EtOH:** etanol; **01:** *S. aureus*; **16:** *B. subtilis*; **138:** *E. faecalis*; **39:** *P. aeruginosa* e **398:** *S. marcescens*,

Mediante os resultados, é perceptível que as bactérias gram-positivas foram mais sensíveis comparados as gram

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult negativas o que era esperado já que naturalmente as gram negativas são mais resistentes naturalmente a agentes antibacterianos. Os extratos polares foram mais efetivos quando comparados ao hexano, uma vez que conseguiram inibir o crescimento em concentrações inferiores a 1mg/mL.

Dentre os extratos que foram avaliados, se destacaram os extratos acetato de etila e o extrato etanólico, eles apresentaram os melhores resultados, pois inibiram uma variedade maior de microrganismos em concentrações inferiores a 1 mg/mL, o extrato acetato de etila inibiu a *S. aureus* (01) e *E. faecalis* (138) com CMI de 0,5 mg/mL, já o extrato etanólico inibiu *S. aureus* (01) na concentração de 0,25 mg/mL e *E. faecalis* (138) na concentração de 0,5 mg/mL. Os valores supracitados, conforme a classificação composta pelos autores Rios e Recio (2005) são promissores para estudos posteriores de isolamento dos princípios ativos responsáveis pela atividade antimicrobiana.

Com o passar dos anos, cada vez mais os microrganismos vêm desenvolvendo diferentes mecanismos de resistência, fazendo assim com que a resistência deles cresça de forma imensurável. Em relação a saúde pública, a resistência bacteriana é um grande problema, pois tem relação direta nos aumentos nos custos hospitalares, já que podem influenciar no aumento do período de hospitalização do paciente, maior consumo de antibióticos e, em piores casos, na elevação dos índices de mortalidade (LIMA NETO *et al.*, 2015).

Doseamento de fenólicos e flavonoides

Nessa etapa foram realizadas a quantificação de fenólicos e flavonoides, utilizando os extratos obtidos das folhas

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E

ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult da *Bromelia laciniosa*, sendo que, na quantificação dos extratos que foram obtidos utilizando como solvente o hexano, não foi possível quantificar os metabolitos especiais em estudo, já que este solvente não possui afinidade por esta classe de compostos por ser apolar, logo, não houve a extração dos fenólicos e de flavonoides nestes extratos. Os resultados dos doseamentos dos extratos acetato de etila e metanol estão expressos nas tabelas a seguir:

Tabela 04: Doseamento de fenólicos e flavonoides da *Bromelia laciniosa*.

Extrato	Fenólicos mg EQ A.G/g	Desvio padrão σ	Flavonoides mg EQ Rutina /g	Desvio padrão σ
Acetato de etila	853,00 a	0,003	408,00 a	0,038
Etanol	686,00 b	0,005	394,25 b	0,008

Fonte: O autor (2020). **mg EQ A.G./g**: miligramas equivalentes de ácido gálico;

Os resultados supracitados foram analisados por comparação de médias foi feita pelo teste de Scott-Knott a 5% de probabilidade, sendo assim, as concentrações seguidas de letras minúsculas nas colunas da tabela, mostram a diferença dos valores entre si ao nível de 5%.

A partir dos dados apresentados na tabela, é possível inferir que o extrato acetato de etila foi o que apresentou os melhores resultados. Na quantificação de fenólicos ele se destacou com o valor de 853 mg EQ Ácido gálico/g, e na quantificação de flavonoides, ele foi superior com o valor de 408 mg EQ Rutina/g.

Em estudo realizado com a *Bromelia antiacanth*, coletada no município de Petrolina/PE observou-se o teor de fenólico de 70,73 mg EQ AG/g (Krumreich, *et.al.* 2015).

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E

ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

Comparando o resultado deste trabalho com o resultado obtido da *Bromelia laciniosa*, pode-se inferir que *Bromelia laciniosa* biossintetiza maior quantidade de fenólicos do que a *Bromelia antiacnth*, comparando os resultados da tabela, foi possível verificar que foi elevado ao valor obtido em relação aos citados na literatura, onde foi mostrado que o extrato metanol revelou menos fenólicos.

A diferença nos valores de quantificação de metabolitos de plantas que são do mesmo gênero, pode estar relacionada ao método extrativo utilizado. A eficácia da extração está correlacionada a diversos fatores, a escolha do melhor método extrativo para que se tenha bons rendimentos, qualidade do material vegetal, o processo desde o plantio de seu vegetal até a finalização de sua extração (CONCEIÇÃO, *et al.* 2017).

A presença de flavonoides também já foi constatada nos frutos da *Bromelia laciniosa*, o fato foi evidenciado na quantificação feita por Duarte (2017) que obteve como resultado o teor de flavonoides na casca ($183,8 \pm 1,92$ mg EQ/100 g.) que foi maior do que o obtido na polpa ($55,9 \pm 1,10$ mg EQ/100 g.) e na semente ($20,2 \pm 1,91$ mg EQ/100 g.).

Atividade Antioxidante

Avaliação da atividade sequestradora do radical DPPH e do método poder redutor

A primeira avaliação antioxidante foi feita pelo método sequestrador de radical DPPH, onde foi realizada as análises de soluções desses extratos com o DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) e os resultados foram expressos na tabela a seguir:

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E

ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

Tabela 05: Atividade antioxidante pelo método de DPPH e poder redutor dos extratos

Extrato	DPPH % Inibição mg/mL	Poder Redutor mg AA/g
Acetato de etila	0,52 mg/mL b	330,8 ± 0,05 a
Etanol	3,14 mg/mL a	283,3 ± 0,03 b
Padrão	0,002mg/mL (Rutina)	420,7 ± 0,05 (Ac. Ascorbico)

Fonte: O autor (2020). **mg AA/g:** mg de ácido Ascórbico (AA) por g de amostra; **DPPH:** 2,2-difenil-1-picrilhidrazila. Médias seguidas por letras distintas na vertical diferem entre si ao nível de 5 % de probabilidade pelo teste de Scott-Knott.

Dentre os diferentes métodos para avaliar a atividade antioxidante, O método DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) é um método bastante utilizado, esse método leva em consideração a atividade antioxidante em relação à redução do radical, como o DPPH. Nesse teste, o resultado pode ser expresso em IC50, nesse caso se tem a concentração necessária do antioxidante para reduzir em 50 % o radical DPPH, sendo que quanto menor o IC50, maior a atividade antioxidante do material ou em poder antiradical (NEGRI; POSSAMAI; NAKASHIMA, 2009).

Segundo os resultados obtidos na tabela 05, os resultados referentes ao DPPH, pode-se inferir que o extrato acetato de etila apresentou um menor valor para reduzir em 50 % o radical DPPH, sendo assim, esse extrato apresentou uma maior atividade antioxidante em relação ao extrato etanólico. Estatisticamente, os valores diferiram ao nível de 5 %.

Na avaliação pelo método de poder redutor, quanto maior for o valor obtido como resultado, significa uma maior capacidade redutora em relação ao padrão utilizado, que nesse caso foi o ácido ascórbico. Mediante os resultados expostos, é possível constatar que o extrato acetato de etila obteve um

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult resultado melhor que o extrato etanólico, obtendo o valor de 330,8 mg AA/g.

Os melhores valores apresentados no DPPH e no poder redutor, no extrato acetato, em relação ao extrato etanólico, corrobora com os resultados obtidos no doseamento, já que na quantificação de flavonoides e fenólicos os melhores resultados foram no extrato acetato de etila, onde já se idealizava a ideia de potencial antioxidante desse extrato.

Os flavonoides e outros derivados fenólicos são conhecidos por aturem na captura e neutralização de espécies de espécies oxidantes como o ânio superóxido (O_2^-), radical hidroxila ou radical peróxido, e por isso os flavonoides têm suas propriedades relacionadas as potencialidades antioxidante. (SIMÕES *et al.*, 2017).

Atividade antioxidante pelo método de redução do complexo fosfomolibdênio

A tabela apresentada abaixo, apresentam os resultados do último método de avaliação de atividade antioxidante, o método de redução do complexo fosfomolibdênio.

TABELA 06: Atividade antioxidante pelo método de redução do complexo fosfomolibdênio.

CONCENTRAÇÃO	AcOEt	MeOH
1 mg/mL	64,80 % ± 0,01 a	49,03 % ± 0,07 b

Fonte: O autor (2020). **mg/mL**: miligramas por mililitro; **AcOEt**: acetato de etila; **MeOH**: metanol; Médias seguidas por letras distintas na horizontal diferem entre si ao nível de 5 % de probabilidade pelo teste de Scott-Knott.

A avaliação da atividade antioxidante pelo método do reativo fosfomolibdênio possui o benefício de avaliar a capacidade antioxidante de componentes lipofílicos e

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E

ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult hidrofílicos. Esse método, mesmo sendo simples e barato, permite avaliar a capacidade total de uma mistura complexa de compostos, como extratos e frações obtidos de plantas (Prieto *et al.* 1999). Diante dos resultados obtidos através desse método (Tabela 06) é possível deduzir que novamente o extrato acetato de etila teve o melhor resultado, mostrado ter uma maior atividade antioxidante que o extrato etanólico.

CONCLUSÕES

Mediante os resultados obtidos nesse trabalho, é possível concluir que a espécie *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult pode vir a ser utilizada na área medicinal ou alimentícia, devido ao considerável valor de fenólicos e flavonoides que essa espécie possui e, por também ter sido constatado a sua ligação direta com os bons resultados da atividade antioxidante em todos os métodos avaliados, sendo assim, a *Bromelia laciniosa* é uma espécie promissora para futuros trabalhos de isolamento de metabolitos especiais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL HARTHI, S. S. *et al.* Quantification of phenolic compounds, evaluation of physicochemical properties and antioxidant activity of four date (*Phoenix dactylifera* L.) varieties of Oman. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 10, n.3, p. 346–352, 2015.

BLOIS, M. **Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical.** *Nature*, v. 181, n. 4617, p. 1199-1200, abr. 1958. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/1811199a0>.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.; BERSET, C. **Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity.** *Lwt - Food Science And Technology*, v. 28, n. 1, p. 25-30, jan. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0023-6438\(95\)80008-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0023-6438(95)80008-5).

CANDIDO, B. R. C. *et al.* **Avaliação fitoquímica e determinação da atividade fotoprotetora de extratos orgânicos de *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult. & Schult.** In: JORNADA PERNAMBUCANA DE PLANTAS

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E

ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

MEDICINAIS E FILOTERAPIA, 5., 2018, Recife. *Anais...* Recife: Laboratório de Produtos Naturais (LAPRONAT) da Universidade Federal de Pernambuco, 2018. p. 11.

CONCEIÇÃO, E. *et al.* **Comparison of ultrasound-assisted extraction and dynamic maceration over content of tagitinin C obtained from *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. gray leaves using factorial design.** *Pharmacognosy Magazine*, v. 13, n. 50, p. 270-274, 2017. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1296.204555>.

DANCIU, V.; HOSU, A.; CIMPOIU, C. Thin-layer chromatography in spices analysis. *Journal of liquid chromatography e Related Tecnologies*, v. 41, n. 6, 2018.

DUART, E. C. P. S. **Caracterização físico-química, compostos bioativos e atividade antioxidante do fruto da macambira (*Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult. & Schult.f.).** Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Piauí, 2017.

FERREIRA, D. F. **Sisvar: a computer statistical analysis system.** *Ciência e Agrotecnologia*, v. 35, p.1039-1042, 2011.

KHATUA, S.; GHOSH, S.; ACHARYA, K. Simplified Methods for Microtiter Based Analysis of In Vitro Antioxidant Activity. *Asian Journal of Pharmaceutics*. v. 11, n. 2, p. 327-335, 2017.

KRUMREICH, F.D. *et al.* **Composição físico-química e de compostos bioativos em frutos de *Bromelia antiacantha* Bertol.** *Revista Brasileira de Fruticultura*, v. 37, n. 2, p. 450-456, 2015.

LEITE, M. S. *et al.* **Germination of spineless *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult (*Bromeliaceae*) seeds subjected to chemical scarification.** *Idesia (Arica)*, 2018. SciELO Agencia Nacional de Investigacion y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-34292018005002102>.

LIMA NETO, G.A. *et al.* **Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso.** *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 17, n. 43, p. 1069-1077, 2015. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/14_161.

MONTEIRO, S. C.; BRANDELLI, C. L. C. **FARMACOBOTÂNICA: Aspectos Teóricos e Aplicação.** Porto Alegre: Artmed, 2017. 156p.

NCCLS. **Método de referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade a terapia antifúngica das leveduras - M27-A2.** 2. ed. NCCLS, Wayne: USA, 2002.

NCCLS. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – M7-A6.** 6. ed. NCCLS, Wayne: USA, 2003.

NEGRI, M. L. S; POSSAMAI, J. C; NAKASHIMA, T. **Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa - *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.,**

ESTUDO FITOQUÍMICO, ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E

ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *Bromelia laciniosa* Mart. ex Schult

secas em diferentes temperaturas. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, n. 2, p. 553-556, jun. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000400007>.

PRIETO, P. *et al.* **Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a Phosphomolybdenum Complex: specific application to the determination of vitamin E.** *Analytical Biochemistry*, v.269, n.2, p.337-341, 1999.

RAMOS, R. T. M. *et al.* **Spectrophotometric Quantification of Flavonoids in Herbal Material, Crude Extract, and Fractions from Leaves of *Eugenia uniflora* Linn.** *Pharmacognosy Reserch*, v. 9, n. 3, p. 253-260, 2017.

RIOS, J.L.; RECIO, M. Medicinal plants and antimicrobial plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p.80-4,2005.

SIMÕES, C. *et. al.*, **FARMACOGNOSIA DA PLANTA AO MEDICAMENTO.** 5° ED. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora do UFRGS/ Editora UFSC, 2017.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao IFPE campus Barreiros pela estrutura necessária as análises e pelas bolsas, assim como ao CNPQ.

FARMÁCIA HOSPITALAR



CAPÍTULO 19

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Roberta Guerra Peixe SALES ¹

¹ Farmacêutica- residente do Programa de Residência em Farmácia Hospitalar UFF/HFSE
robertapeixe@gmail.com

RESUMO: Munir o paciente de informações sobre seu tratamento e monitorar fatores como as interações medicamentosas e as reações adversas são pilares do cuidado farmacêutico que estão diretamente alinhados com o Desafio Global de Segurança do Paciente. O desenvolvimento de ferramentas adequadas para o cuidado farmacêutico direciona o profissional durante a consulta com o paciente. O objetivo deste estudo foi desenvolver formulários de acompanhamento farmacoterapêutico e folhetos explicativos dos medicamentos enoxaparina e rivaroxabana. Este foi um estudo descritivo do desenvolvimento do material de apoio para o Cuidado Farmacêutico de um Hospital Federal do Rio de Janeiro. Os formulários foram criados à luz do método TOM, sendo adaptado para a realidade da Unidade. Os folhetos foram estruturados com informações obtidas nas bulas do profissional de saúde e do paciente, disponíveis no Bulário Eletrônico da ANVISA. Foram desenvolvidos formulários de primeiro atendimento e de acompanhamento, que contém campos de identificação do paciente, informações sociodemográficas, hábitos de vida, informações sobre possibilidade de gravidez, polifarmácia, sinais/sintomas comorbidades e campo aberto para evolução. Os folhetos contém informações de

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

apresentação, armazenamento, como ingerir/aplicar o medicamento, como proceder em caso de esquecimento da dose, reações adversas e interações medicamentosas mais comuns. O cuidado farmacêutico, em parceria com as equipes interdisciplinares, é capaz de empoderar o paciente, auxiliando na adesão e minimizando possíveis eventos adversos.

Palavras-chave: Cuidado farmacêutico. Enoxaparina. Rivaroxabana. Tromboembolismo venoso.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2017, iniciou a campanha “Medicação sem danos”, alinhada ao Desafio Global de Segurança do Paciente (DGSP). O objetivo desta campanha é reduzir danos severos evitáveis relacionados a medicamentos em 50% globalmente até 2022. Esses danos podem estar relacionados a erros ou práticas inseguras devido a deficiências em sistemas de saúde. Para alcançar a meta, cada estágio relacionado ao uso do medicamento pelo ou no paciente necessita de melhorias, incluindo no ato da prescrição, a dispensação, a administração, o monitoramento e uso propriamente dito deste (OMS, 2017).

Dentro das metas do desafio global da OMS, medicamentos anticoagulantes como a enoxaparina e a rivaroxabana estão contidos na lista de medicamentos de alta vigilância, sendo estes prioritários para o terceiro desafio global em segurança do paciente. Estes medicamentos também fazem parte da lista do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) publicada em 2019 (ISMP, 2018; 2019a; 2020a,b,c).

A enoxaparina é uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), que tem função anticoagulante ao ativar a antitrombina

III, inibindo os fatores de coagulação IIa e Xa (MACIEL, 2002; BAYER, 2019). Esta HBPM possui indicações para diferentes tipos de tratamentos, como a trombose venosa profunda (TVP) com ou sem embolismo pulmonar (EP); a angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico (AAS); o infarto agudo do miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea. Este HBPM também é utilizado para a profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV), em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral; do TEV em pacientes acamados devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas. Além de ser indicada para a prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise (SANOFI MEDLEY, 2019).

As principais reações adversas relatadas são hemorragias, trombocitopenia e trombocitose (SANOFI MEDLEY, 2019).

Já as interações medicamentosas descritas na literatura são: medicamentos que afetam a homeostasia como ácido acetilsalicílico e outros antiinflamatórios não esteroidais, incluindo o cetorolaco; dextrana 40, ticlopidina e clopidogrel; glicocorticóides sistêmicos; agentes trombolíticos e anticoagulantes; outras agentes antiplaquetários incluindo os antagonistas de glicoproteína IIb/IIIa. (SANOFI MEDLEY, 2019).

A rivaroxabana é um inibidor direto seletivo do fator Xa. As indicações deste medicamento são praticamente as mesmas as quais a enoxaparina é indicada: prevenção de TEV

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril; tratamento de TVP e prevenção de TVP e EP recorrentes, em adultos; tratamento da EP e prevenção da EP e TVP recorrentes, em adultos (BAYER, 2019; SANOFI MEDLEY, 2019).

Algumas das reações adversas classificadas como comuns na bula do medicamento são: anemia, hemorragias, edema, sangramento, edema, fadiga, astenia, tontura e cefaleia. As interações medicamentosas descritas são com cetoconazol, ritonavir, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e Erva de São João (BAYER, 2019).

Desde 1960, o farmacêutico trilha o caminho de reaproximação com o paciente, após décadas voltado para a produção de medicamentos. Com o advento da farmácia clínica e da necessidade de agregar maior conhecimento à equipe multi e interdisciplinar a expressão Cuidado Farmacêutico foi criada. O farmacêutico do serviço de cuidado tem como objetivo unir-se a equipe multiprofissional de saúde no foco no paciente, promovendo, protegendo e recuperando a saúde e prevenindo agravos relacionados a medicamentos (MATILE, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O cuidado farmacêutico tem em seu pilar o propósito de melhorar a qualidade de vida do paciente e a efetividade do tratamento através de duas vertentes: a educação em saúde e as ações de promoção do uso racional de medicamentos. Quando colocadas em prática, o farmacêutico presta serviços de atividades técnico-pedagógicas para a educação da comunidade e dos profissionais de saúde e serviços de clínica farmacêutica (MATILE, 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O impacto do cuidado farmacêutico na vida dos pacientes pode ser observado em diversos estudos que

evidenciam a satisfação dos pacientes, os resultados do uso dos medicamentos em idosos, diabéticos, hipertensos, dislipidêmicos, asmáticos, pessoas com depressão e insuficiência cardíaca, e o aumento da adesão destes ao seu tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O seguimento farmacoterapêutico de pacientes já apresenta resultados positivos na vida de indivíduos com diferentes patologias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O acompanhamento dos pacientes atendidos na farmácia ambulatorial tem como objetivo promover a adesão ao tratamento e o uso racional de medicamentos pelo paciente, visto que a orientação farmacêutica promove tais benefícios relacionados à terapia oral (SIMÕES, et al, 2020).

O conhecimento, por parte dos pacientes, dos efeitos dos medicamentos, seus efeitos adversos e a forma de administração é muito importante para que haja uma boa adesão ao tratamento proposto e assim um maior sucesso terapêutico. O farmacêutico é um profissional de extrema importância para fazer um acompanhamento mais próximo ao paciente da farmacoterapia utilizada por ele, e assim auxiliar na correta utilização dos medicamentos (SIMÕES et al, 2020; KASPER et al, 2017).

Munir o paciente de informações sobre seu tratamento e monitorar fatores como as interações medicamentosas e as reações adversas são pilares do cuidado farmacêutico que estão diretamente alinhados com o DGSP. O desenvolvimento de ferramentas adequadas para o uso do farmacêutico direciona o profissional aos pontos mais relevantes durante a consulta farmacêutica (OMS, 2017).

Os objetivos deste trabalho foram: desenvolver formulários de acompanhamento farmacoterapêutico e folhetos

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO
explicativos dos medicamentos enoxaparina e rivaroxabana,
para uso no Setor de Cuidado Farmacêutico em um hospital
geral do Rio de Janeiro.

MATERIAIS E MÉTODO

Este foi um estudo descritivo do material de apoio desenvolvido pelo Serviço de Farmácia do Hospital dos Servidores do Estado, no Rio de Janeiro, para o Setor de Cuidado Farmacêutico.

Utilizando como base o Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, o Método TOM (*Therapeutic Outcomes Monitoring*) foi selecionado para a construção do cuidado farmacêutico na instituição. Os formulários foram desenvolvidos no Microsoft Word 2010, de forma a refletir as necessidades e a realidade dos pacientes ambulatoriais atendidos na unidade (NOVAES et al., 2020).

As informações inclusas nos folhetos para cada um dos medicamentos foram obtidas através das bulas do profissional de saúde e do paciente, disponíveis no Bulário Eletrônico da Anvisa. Os folhetos foram elaborados visando a simplificação do vocabulário técnico para melhor compreensão do texto pelo paciente (ANVISA, 2020).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para melhor atender os pacientes e as necessidades de compilação de dados pelo farmacêutico, foram desenvolvidos

dois formulários, sendo um voltado para o primeiro atendimento do paciente e o outro as consultas subsequentes.

O Formulário de Primeiro Atendimento (Figura 1) foi desenvolvido de forma a auxiliar o farmacêutico do Serviço de Cuidado para compreender quem é o paciente que está realizando a consulta. O formulário foi subdividido em diferentes blocos de informação, para guiar o profissional durante o atendimento ao paciente. O campo “Identificação do paciente” coleta dados como: nome, prontuário, data de nascimento, idade, data da consulta e telefone.

A seção de “Informações sociodemográficas” coleta o sexo, a raça e a escolaridade do usuário. Dentre estas informações, a escolaridade é a que em um primeiro momento auxilia o profissional na adequação do discurso de forma a garantir o melhor entendimento das informações passadas a este paciente. As informações sobre a polifarmácia dos pacientes é essencial para identificar possíveis interações medicamentosas e descartar reações adversas relacionadas a outros fármacos. Os campos de sinais e sintomas e comorbidades são utilizados também para compreender quais possíveis reações adversas estão relacionadas à rivaroxabana e a enoxaparina.

Os campos subsequentes a estes são diretamente relacionados a possíveis interferentes no tratamento medicamentoso e tornam-se uma anamnese guiada. Os “Hábitos de vida” como elitismo, tabagismo e uso de substâncias ilícitas são coletados para compreender os possíveis interferentes na terapia medicamentosa. Esta seção se faz necessária para que o paciente seja incentivado a reduzir o uso de tais substâncias e, se possível suspendê-lo, de forma a garantir melhor ação dos medicamentos e melhora da saúde como um todo.

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

A seção “Informações sobre possibilidade de gravidez” é importante para compreender se a dose, a posologia e o medicamento escolhido estão adequados para a gestante. As informações contidas nos formulários estão de acordo com as recomendações dos Boletins ISMP sobre o uso seguro de medicamentos na gestação e na lactação (ISMP, 2019c,d).

No campo “Medicamentos utilizados e possíveis alergias”, compreende-se a polifarmácia utilizada pelo paciente, e avaliam-se as possíveis interações medicamentosas entre os medicamentos e a rivaroxabana ou enoxaparina. Para esta busca, o Serviço de Cuidado Farmacêutico faz uso da ferramenta online *Drug Interaction Checker* da plataforma *Drugs.com*. Caso alguma interação seja encontrada, o site disponibiliza as referências bibliográficas que embasaram a identificação da interação medicamentosa, de forma a munir o farmacêutico de informações para que possa comunicar ao médico prescritor sobre o problema relacionado ao medicamento que poderá acontecer e auxiliá-lo na escolha de uma alternativa terapêutica mais adequada. Esta avaliação sobre a polifarmácia e as possíveis alergias do indivíduo são recomendações do ISMP para pacientes polimedicamentados (ISMP, 2018; DRUGS.COM, 2020).

Durante o preenchimento da lista de medicamentos utilizada pelo paciente, será possível confirmar com o mesmo sobre as comorbidades as quais ele convive, que podem ser inclusas no campo “Comorbidades”. Já a seção “Sinais/Sintomas” foi criada para auxiliar o farmacêutico na identificação de futuras reações adversas. Durante a primeira consulta, o profissional pode questionar ao paciente se ele atualmente sente algo que o incomoda, ajudando a diferenciar

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO
estes sintomas de outros que podem iniciar após o início do
tratamento com enoxaparina ou rivaroxabana.

No final do formulário há um campo aberto para evolução
do paciente, onde é registrado o histórico de saúde durante a
consulta.

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Figura 1A. Formulário de primeiro atendimento de pacientes
em uso de rivaroxabana e enoxaparina (Primeira página)

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde
Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro
Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias



HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO

Cuidado Farmacêutico - Primeiro Atendimento:

IDENTIFICAÇÃO	
Nome: _____	Pront: _____
Data de nascimento: ____/____/____	Idade: _____
Data da Visita: ____/____/____	Data do Retorno: ____/____/____
Telefone: _____	
INFORMAÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS	
1. Sexo (informado pelo participante):	
<input type="checkbox"/> Feminino	
<input type="checkbox"/> Masculino	
<input type="checkbox"/> Outro: _____	
2. Raça (informado pelo participante):	
<input type="checkbox"/> Branco <input type="checkbox"/> Árabe	
<input type="checkbox"/> Negro <input type="checkbox"/> Outros : _____	
<input type="checkbox"/> Asiático <input type="checkbox"/> Paciente não quis informar	
<input type="checkbox"/> Índio <input type="checkbox"/> Paciente não sabe	
3. Escolaridade (informado pelo participante):	
<input type="checkbox"/> Não sabe ler	
<input type="checkbox"/> Ensino médio completo	
<input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto	
<input type="checkbox"/> Ensino superior incompleto	
<input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo	
<input type="checkbox"/> Ensino superior completo	
<input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto	
<input type="checkbox"/> Pós-graduação	
AVALIAÇÃO SOCIAL	
1. Você fuma?	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim - Quantos cigarros por dia? _____ cigarros	
2. Você bebe?	
<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim - Com que frequência?	
<input type="checkbox"/> Todos os dias <input type="checkbox"/> 3 a 5 vezes por mês	
<input type="checkbox"/> 3 a 5 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes por mês	
<input type="checkbox"/> Apenas nos finais de semana <input type="checkbox"/> Muito raramente	
3. Faz uso de drogas?	
<input type="checkbox"/> Não (vê of / s) <input type="checkbox"/> Sim - Com que frequência?	
<input type="checkbox"/> Todos os dias <input type="checkbox"/> 3 a 5 vezes por mês	
<input type="checkbox"/> 3 a 5 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1 a 2 vezes por mês	
<input type="checkbox"/> Apenas nos finais de semana <input type="checkbox"/> Muito raramente	
3.a - Que tipo de drogas? _____	

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Fonte: Hospital Federal dos Servidores do Estado. 2020.

Figura 1C. Formulário de primeiro atendimento de pacientes
em uso de rivaroxabana e enoxaparina (Terceira página)

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde

Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde

Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro

Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO



Rede
Hospitalar Federal
no Rio de Janeiro

Nome: _____ Pront: _____

SINAIS/ SINTOMAS

1. Paciente tem algum sinal/ sintoma (Ex.:dor de cabeça, vômitos, diarreia, prisão de ventre, fraqueza, sonolência,...)?

Sim Não

Sinal/Sintoma	Data de Início	Data de término	Em Andamento
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>

DIAGNÓSTICOS

1. Paciente tem algum diagnóstico (Ex.:câncer (especificar local do corpo), anemia, hipertensão, diabetes...)?

Sim Não

Diagnóstico	Data de Início	Data de término	Em Andamento
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

O Formulário de Acompanhamento (Figura 2) contém as mesmas informações presentes no formulário de primeiro atendimento, exceto pelas informações sociodemográficas e hábitos de vida. Nas consultas subsequentes, o foco do documento é auxiliar o profissional na identificação de eventos e reações adversas, além de novas interações medicamentosas relacionadas a medicamentos novos para o tratamento de comorbidades pré-existentes ou identificadas recentemente, no período entre as consultas farmacêuticas. Além disso, o campo aberto foi mantido para registrar informações sobre as condições de saúde do paciente.

Uma das funções dos formulários desenvolvidos é o registro do processo de trabalho do farmacêutico, estando este de acordo com o Art. 9º da Resolução N°585/2013 do Conselho Federal de Farmácia descreveu as atribuições clínicas do farmacêutico (CFF, 2013).

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Figura 2A: Formulário de acompanhamento de pacientes em uso de rivaroxabana e enoxaparina (Primeira página)


MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Assistência à Saúde Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias			
HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO			
Cuidado Farmacêutico - Acompanhamento:			
IDENTIFICAÇÃO			
Nome: _____		Pront: _____	
Data da Visita: ____/____/____		Data do Retorno: ____/____/____	
PARA PACIENTES DO SEXO FEMININO			
1. Paciente em idade fértil? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (Vá para próxima seção)			
2. Paciente está grávida? <input type="checkbox"/> Sim (Comunicar ao médico responsável) <input type="checkbox"/> Não			
3. Paciente acha que há possibilidade de estar grávida? <input type="checkbox"/> Sim (Comunicar ao médico responsável) <input type="checkbox"/> Não			
MEDICAMENTOS			
1. Desde a última visita, você usou ou está em uso de algum medicamento? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Medicamento	Data de Início	Data de término	Em Uso
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
			<input type="checkbox"/>
2. Desde a última visita, você teve alguma dificuldade para tomar a Rivaroxabana ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, Descreva: _____ _____			

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO
NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Figura 2B: Formulário de acompanhamento de pacientes em
uso de rivaroxabana e enoxaparina (Segunda Página)

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde
Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro
Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO



SINAIS/ SINTOMAS

1. Desde a última visita, paciente tem algum sinal/ sintoma (Ex.: dor de cabeça, vômitos, diarreia, prisão de ventre, fraqueza, sonolência,...)?
 Sim Não

Sinal/Sintoma	Data de Início	Data de término	Em Uso
			_
			_
			_
			_
			_

DIAGNÓSTICOS

1. Desde a última visita, paciente tem algum diagnóstico (Ex.: câncer (especificar local do corpo), anemia, hipertensão, diabetes, artrite/artrose, hepatite C...)?
 Sim Não

Sinal/Sintoma	Data de Início	Data de término	Em Uso
			_
			_
			_
			_
			_
			_
			_
			_
			_

Cuidado Farmacêutico – Acompanhamento_07/02/2020 Página 2 de 3

Fonte: Hospital Federal dos Servidores do Estado. 2020.

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Contendo um resumo simplificado em linguagem acessível, os folhetos têm como proposta conter informações curtas, rápidas e relevantes sobre o uso dos medicamentos que estão sendo dispensados.

Os folhetos informativos sobre a rivaroxabana (Figura 3) e a enoxaparina (Figura 4) foram desenvolvidos a luz das bulas de cada medicamento. Dentro da consulta farmacêutica, ele será apresentado ao paciente após a anamnese farmacêutica, de forma a sanar dúvidas sobre o tratamento e finalizar o atendimento com a dispensação do medicamento.

Para conscientização dos pacientes sobre o local de armazenamento mais adequado se medicamentos, foi inserida a informação sobre “armazenamento”.

No folheto da enoxaparina há um esquema com imagens que exemplificam como deve ser realizada a aplicação do medicamento, passo a passo. Já para a rivaroxabana, contém informações de como o paciente irá ingerir o medicamento e com quais bebidas ele poderá ou não administrar o medicamento.

A seção que explica como proceder caso o indivíduo esqueça de ingerir ou aplicar uma das doses foi incluída para explicar ao paciente a importância da manutenção dos horários, mas também para alertá-lo sobre os riscos da superdosagem caso o mesmo administrar uma dose dobrada para “compensar” a dose perdida.

A lista com as principais interações medicamentosas e reações adversas mais comuns auxiliam ao paciente ao compreender o que pode ocorrer durante o seu tratamento. Incentivando a continuidade do cuidado farmacêutico, no

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Figura 3. Folheto explicativo para pacientes em uso de enoxaparina

COMO SEGUIR O TRATAMENTO?

Apresentação do medicamento

Seringas de 20mg, 40 mg, 60 mg ou 80 mg.

Armazenamento do medicamento

Seu medicamento deve ser guardado em local seco e arejado, ao abrigo da luz. Não guarde em local quente ou dentro da geladeira.

Informações importantes

Seu médico pode pedir para você fazer a injeção na parte da frente do braço ou na parte de cima da coxa. Neste caso aplicar a agulha reta dentro da prega formada com o indicador e o polegar.

- Para as seringas de 60 mg e 80 mg, o ajuste da dose indicada pelo seu médico pode ser necessário:

Segure a seringa apontando para baixo (para manter a bolha de ar na seringa) e jogue fora o excesso de medicamento de acordo com a dose indicada pelo seu médico. Uma gota pode aparecer na ponta da agulha. Para removê-la antes da administração, dê leves batidas na seringa com a agulha apontada para baixo.

Se eu esquecer de aplicar meu medicamento?

- Aplique a dose assim que se lembrar.
- Se estiver próximo do horário da próxima dose, espere por este horário. Você não deve tomar duas doses para compensar a dose esquecida. Aplique apenas a dose recomendada para o horário.

Não tome os medicamentos abaixo sem a orientação anterior do seu médico:

- Anti-inflamatórios ácido acetilsalicílico (AAS) e cecorolaco;
- Antiagregantes plaquetários como ticlodipina e clopidogrel

Este medicamento pode lhe trazer alguns efeitos desagradáveis como:

- Sangramento, coceira, dor, vermelhidão, inchaço e hematomas no local da injeção, dor de cabeça.

EM CASO DE SANGRAMENTO BUSQUE UM HOSPITAL OU PRONTO SOCORRO!!

**Não tome medicamentos sem conhecimento do seu médico!
Informe ao sempre ao seu dentista o uso deste medicamento!
Não interrompa o tratamento sem conhecimento do seu médico!**

Se tiver alguma dúvida, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação do seu médico ou farmacêutico!

O sucesso de seu tratamento também depende de você!

Data do atendimento	Dose	Nº de seringas

Como aplicar o medicamento?

1. Lave bem as mãos com sabão e água, e seque.
2. Fique em uma posição confortável (sentado ou deitado) para a aplicação da injeção.
3. A injeção deve ser aplicada em uma área ao lado esquerdo ou direito da barriga, 3 a 4 dedos afastados do umbigo. Alternar o lugar a cada aplicação.
4. Limpe o lugar escolhido com algodão e álcool, e deixe secar.
5. A seringa já contém o medicamento e está pronta para ser usada. Retire a capa da agulha com cuidado.
6. A seringa contém uma bolha de ar. Não retire a bolha de ar da seringa. Segure a seringa com a mão que você escreve normalmente. Com a outra mão utilize os dedos indicador e polegar para segurar a parte da barriga onde você vai aplicar a injeção, formando uma dobra na pele.
7. Insira a agulha reta dentro da prega formada com o indicador e o polegar e empurre o medicamento até ouvir um "click" (mecanismo de segurança automático sendo ativado).
8. Retire a agulha da pele puxando-a de uma vez e solte a mão que escreve somente após a retirada da agulha. A agulha ficará totalmente coberta por uma capa protetora. Para evitar ficar roxo, não esfregue, não massageie e não coloque gelo no local após a aplicação.



Hospital Federal dos Servidores do Estado

ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES EM USO DE ENOXAPARINA

Setor de Farmácia



Nome: _____ Pront: _____

Fonte: Hospital Federal dos Servidores do Estado. 2020.

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Figura 4. Folheto explicativo para pacientes em uso de rivaroxabana

COMO SEGUIR O TRATAMENTO?

Apresentação do medicamento

Comprimido revestido de 20 mg.

Armazenamento do medicamento

Seu medicamento deve ser guardado em local seco e arejado, não guarde em local quente ou dentro da geladeira.

Como tomar o medicamento?

- Tome seu medicamento sempre com um copo cheio de água. Este medicamento deve ser tomado junto com alimentos. Uma vez que você tenha engolido o comprimido, você deve se alimentar logo em seguida.

- Caso tenha dificuldade para engolir o comprimido inteiro, triture e misture o comprimido com água ou alimentos pastosos (como purê de maçã). Esta mistura precisa ser consumida logo após seu preparo.

Informações importantes

- Não tomar o medicamento com suco de frutas ácidas (laranja, limão, toranja) e

- Não tomar o medicamento com café, chás ou outras bebidas quentes.

- **Não fumar. Não usar bebidas alcoólicas durante o tratamento.**

Se eu esquecer de tomar meu medicamento?

- Tome assim que se lembrar, sempre com um copo cheio de água.

- Se só se lembrar no dia seguinte, **NÃO tome mais de um comprimido por dia** para compensar uma dose esquecida! Tome o próximo comprimido no dia seguinte e continue tomando um comprimido por dia.

Outros sinais: fraqueza anormal, cansaço, palidez, tontura; dor de cabeça ou inchaço sem explicação; dificuldade de respiração, choque inexplicável, dor no peito; pressão aumentada nos músculos das pernas ou braços após sangramento, que causa dor, inchaço, sensação alterada, formigamento ou paralisia; mau funcionamento dos rins após sangramento.

Não tome medicamentos sem conhecimento do seu médico!

Informe ao sempre ao seu dentista o uso deste medicamento!

Não interrompa o tratamento sem conhecimento do seu médico!

Se tiver alguma dúvida, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação do seu médico ou farmacêutico!

O sucesso de seu tratamento também depende de você!

Data do atendimento	Nº de comprimidos	Como tomar?	Data do retorno

Não tome os medicamentos abaixo sem a orientação anterior do seu médico:

- Anticonvulsivantes fenitoína, carbamazepina, fenitoína;
- Antidepressivos Erva de São João (*Hypericum perforatum*);
- Antibiótico rifampicina; cetoconazol;
- Antiviral ritonavir;
- Antiinflamatório naproxeno

- Anticoagulantes como clopidogrel, enoxaparina, varfarina e ácido acetilsalicílico (AAS), caso coadministrados podem aumentar o risco de sangramentos. O médico necessita avaliar a necessidade de coadministração caso a caso.

Este medicamento pode lhe trazer alguns efeitos desagradáveis como:

Este medicamento pode lhe trazer alguns efeitos desagradáveis tais como:

Anemia; sangramento no estômago, intestino e nas gengivas; sangramento no nariz e nos olhos; sangramento e coceira na pele; aparecimento de sangue na urina; período menstrual longo e com maior fluxo de sangue; tosse com sangue; dores abdominais; indigestão, náusea, constipação, diarreia, vômito; febre, inchaço nos membros; fraqueza e cansaço; sangramento pós-operatório; aparecimento de manchas vermelhas ou arroxeadas; dores nas mãos e nos pés; dor de cabeça, tontura; pressão baixa; mau funcionamento dos rins.

ATENÇÃO! ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR SANGRAMENTOS!

Saiba identificar os sinais:

- Qualquer sangramento prolongado ou volumoso; sangramento menstrual prolongado e volumoso; e anemia.

Hospital Federal dos Servidores do Estado

ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES EM USO DE

RIVAROXABANA

Sector de Farmácia Ambulatorial



Nome: _____

Prontuário: _____

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Fonte: Hospital Federal dos Servidores do Estado. 2020.

folheto há um espaço para agendamento do retorno do paciente à próxima consulta.

Os formulários são parte da construção da relação entre o farmacêutico e o paciente. Durante o preenchimento e coleta das informações, o paciente pode enxergar no farmacêutico um aliado para o sucesso de seu tratamento. Com os folhetos explicativos, o profissional pode fornecer informações sobre o tratamento, mas também pode sanar dúvidas e empoderar o paciente, de forma a engajá-lo na terapia (ISMP, 2019b).

Segundo Ribeiro (2020), o farmacêutico auxilia a equipe interdisciplinar a melhorar a qualidade da assistência aos pacientes, contribui para a redução de erros relacionados à medicamentos e na melhoria dos resultados terapêuticos. As consultas farmacêuticas promovem o uso racional de medicamentos, a adesão ao tratamento, tornando o paciente corresponsável pelo seu tratamento. O cuidado farmacêutico torna o uso de medicamentos mais resolutivo, podendo criar novos indicadores em saúde e solucionar problemas relacionados a medicamentos (ANGELO, 2018).

CONCLUSÕES

O cuidado farmacêutico possui importante papel dentro da assistência a saúde realizada pela equipe interdisciplinar. A utilização de ferramentas de coleta de dados do serviço auxilia na documentação do processo realizado e na avaliação dos êxitos deste junto ao paciente. O empoderamento do usuário do serviço de saúde em relação ao seu tratamento e sua adesão é uma missão que o farmacêutico deve perseguir, propiciando o

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO uso racional de medicamentos e minimizando possíveis eventos adversos evitáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Bulário eletrônico**. Disponível em:

<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 31 de out. de 2020.

ANGELO, F.A. A importância do cuidado farmacêutico na atenção básica no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Revista Acedêmica Oswaldo Cruz**, ano 5, n. 19, p. 1-13, 2018.

BAYER. **Xarelto® (rivaroxabana)**. Bula do medicamento – profissional de saúde. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica – Caderno 1: Serviços Farmacêuticos na Atenção Básica à Saúde.

Ministério da Saúde, Brasília – DF, 2014. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/servicos_farmaceuticos_atenc_ao_basica_saude.pdf>. Acesso em: 10 de fev. de 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução Nº 585 de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências.**

DRUGS.COM. **Drug Interactions Checker**. Disponível em:

<https://www.drugs.com/drug_interactions.html>. Acesso em: 31 de out. de 2020.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS - ISMP. Desafio global de segurança do paciente medicação sem danos.

Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, v.7, n.1, p.1-8, 2018.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS - ISMP. Polifarmácia: Quando muito é demais? **Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, v. 7, n. 3, p. 1-8, 2018.

(a) INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE

MEDICAMENTOS - ISMP. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar – lista atualizada 2019. **Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2019.

(b) INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE

MEDICAMENTOS - ISMP. Estratégias para envolver o paciente na prevenção de erros de medicação. **Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, v. 8, n. 3, p. 1-9, 2019.

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO

FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO

(c) INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE

MEDICAMENTOS - ISMP. Uso seguro de medicamentos na lactação.

Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, v. 8, n. 9, p. 1-12, 2019.

(d) INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE

MEDICAMENTOS - ISMP. Uso seguro de medicamentos na gestação.

Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, v. 8, n. 10, p. 1-14, 2019.

(a) INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE

MEDICAMENTOS - ISMP. Uso seguro de anticoagulantes orais de ação

direta. **Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, v.9, n.1, p.1-12, 2020.

(b) INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE

MEDICAMENTOS - ISMP. Prevenção de erros de medicação entre

pacientes em uso de anticoagulantes orais. **Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, v.9, n.3, p.1-11, 2020.

(c) INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE

MEDICAMENTOS - ISMP. Enoxaparina: erros de medicação, riscos e

práticas seguras na utilização. **Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, v.9, n.4, p.1-10, 2020.

KASPER, M. et al. Adesão à terapia medicamentosa e qualidade de vida

de usuários de uma unidade de saúde da família de Novo Hamburgo - RS.

Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 08, n. 04, p. 11-17, 2017.

SIMÕES, M.V.V.; MARTINS, J.S.; VIEIRA, S.L.; FERNANDES, W.C.;

SANTANA C.A. Cuidados farmacêuticos na adesão da terapia

medicamentosa oral em pacientes onco-pediátricos. **Revista PubSaúde**, v, 4, p. 1-8, 2020.

MATILE, E. Papel do farmacêutico na oncologia: da manipulação à

assistência farmacêutica. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 5,

n. 14, p. 29-31, 2008.

NOVAES, M.R.C.G.; NUNES, M.S.; BEZERRA, V.S. Guia de Boas Práticas

em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. 2ª ed. **Manole**, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Medication without harm. WHO

global patient safety challenge. **Organização Mundial da Saúde**, p. 1. 2017.

RIBEIRO, L.C.A importância do cuidado farmacêutico na prevenção e

tratamento de doenças cardiovasculares. **Revista Eletrônica Acervo**

Saúde, v. 57, p. 1-8, 2020.

SANOFI MEDLEY. **Clexane® (enoxaparina sódica)**. Bula do medicamento

– profissional de saúde. 2019.

DESENVOLVIMENTO DE FERRAMENTAS PARA O CUIDADO
FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DO TROMBOEMBOLISMO VENOSO
AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Serviço de Farmácia do Hospital Federal dos Servidores do Estado por permitir o desenvolvimento deste trabalho com foco na educação dos residentes em Farmácia Hospitalar da Universidade Federal Fluminense.

FARMACOGNOSIA



ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

CAPÍTULO 20

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

Francisco Fernandes LACERDA JÚNIOR ¹

Eurípedes Targino Linhares NETO ²

Paula Benvindo FERREIRA ³

Normando Alexandre Da Silva COSTA ⁴

Bagnólia Araújo DA SILVA ⁵

¹ Mestrando do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/CCS, UFPB; ² Graduando do curso de Farmácia, UFPB; ³ Pós-Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - PPgPNSB/CCS, UFPB; ⁴ Doutorando do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - PPgPNSB/CCS, UFPB; ⁵ Orientadora/Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas/PPgPNSB/CCS/UFPB.

lacerdafar17@gmail.com

bagnolia@lff.ufpb.br

RESUMO: A *Piper nigrum*, também chamada de “pimenta-do-reino”, destaca-se devido suas atividades farmacológicas descritas, grande parte destas atribuídas a seu constituinte majoritário, a piperina. Estudos anteriores demonstraram que a piperina diminui a motilidade do íleo de cobaia, previne o remodelamento em hipertensão induzida por L-NAME em aorta de ratos e inibe a proliferação e migração de células do músculo liso vascular. Diante disso, esse trabalho tem por objetivo avaliar a possível atividade espasmolítica da piperina em útero de rata, e traqueia, corpo cavernoso e artéria pulmonar isolados de ratos. Avaliando a atividade espasmolítica, a piperina promoveu um discreto relaxamento em corpo cavernoso pré-contráido com fenilefrina ($E_{max} = 10,2 \pm 5,6\%$), o mesmo foi observado em traqueia de rato ($E_{max} = 20,6 \pm 3,0\%$). De forma semelhante, em artéria pulmonar, na presença de endotélio

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE *Piper nigrum* L. (PIPERACEAE)

funcional, a piperina relaxou o órgão pré-contraído com fenilefrina ($E_{\max} = 4,7 \pm 2,6\%$). Na ausência de endotélio funcional, a piperina promoveu relaxamento dependente de concentração ($E_{\max} = 87,8 \pm 5,0\%$). A piperina também relaxou o útero de rata com baixa eficácia farmacológica quando contraído com ocitocina ($E_{\max} = 42,7 \pm 8,9\%$), no entanto quando o útero foi contraído com carbacol, apresentou valores de $E_{\max} = 85,8 \pm 7,4\%$. Demonstrando assim, atividade espasmolítica em útero e artéria pulmonar de ratos Wistar, sugerindo um grande potencial da piperina para sua utilização como um futuro fármaco.

Palavras-chave: *Piper nigrum*. Pimenta preta. Músculo liso. Útero. Artéria pulmonar.

INTRODUÇÃO

As plantas medicinais desde muito tempo são utilizadas pelo homem como uma fonte de cura para enfermidades (CRAGG; NEWMAN, 2018). Possibilitando, que com o passar dos anos, a pesquisa acerca dos produtos oriundos das plantas medicinais, desencadeasse o desenvolvimento de diversos fármacos que podem ser utilizados para diversas finalidades terapêuticas, e que muitas vezes são utilizadas na medicina moderna (CALIXTO et al., 2019).

Vários alimentos utilizados na dieta de diferentes populações há muitos anos, vêm ganhando destaque no âmbito das pesquisas científicas por suas propriedades nutricionais, terapêuticas e medicinais, assim sendo adicionados à constituição de cosméticos, suplementos alimentares e medicamentos (BATISTA, 2019).

Nesse contexto, as pimentas são exemplos de alimentos tradicionalmente utilizados por diversas culturas, como a

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

Chinesa, Indiana e Norte Africana (PISSINATE, 2016). Entre as espécies mais utilizadas mundialmente, destaca-se a pimenta preta, que possui nome científico *Piper nigrum* L., conhecida popularmente no Brasil como pimenta-do-reino (HEERASING et al., 2019). A composição química da pimenta do reino vem motivando estudos científicos há quase duzentos anos, nessa destaca-se a piperina, alcaloide majoritário da planta, que possui diversas propriedades farmacológicas atribuídas a esta substância, tais como citotóxica, anti-inflamatória, antipirética, analgésica, antioxidante, antitumoral, antifúngica, bactericida e em modelos de músculo liso, apresentou efeito relaxante em íleo de cobaia e em aorta de ratos. (ABUKAWSAR et al., 2018; JOSHI., SHRESTHA., ADHIKARI., 2018; HEERASING et al., 2019).

A *Piper nigrum* L. é utilizada em diversas regiões do mundo, na medicina popular como alternativa no tratamento de diversas doenças, dentre as quais se destacam sua aplicação em distúrbios que afetam o músculo liso como a diarreia, asma, bronquite, impotência sexual, cólica menstrual, e hipertensão (BUI et al., 2017; MALIK et al., 2018; TAKOORE, 2019;).

O músculo liso reveste a maioria dos órgãos e ocos do organismo, e na sua fisiologia molecular, um aumento na concentração citosólica de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_c$) é a causa primária para a produção da contração. A contração desse músculo pode ocorrer através do acoplamento eletromecânico, que resulta na despolarização da membrana, promovendo um aumento da $[Ca^{2+}]_c$ e contração muscular, como induzida pelo acoplamento fármaco-mecânico, que pode ser independente do potencial de membrana, através da ligação de um agonista ao seu receptor (MURTADA., ARNER., HOLZAPFEL, 2012).

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

No acoplamento eletromecânico, o início da contração ocorre devido à despolarização que vai ocorrer na membrana em resposta à estimulação elétrica, choques mecânicos, ligação de um agonista a um receptor de membrana, elevação da concentração de K^+ no meio extracelular ou à ligação de bloqueadores dos canais de K^+ (REMBOLD, 1996), o que leva a um influxo de Ca^{2+} através dos canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v), que é a principal porta de entrada para o Ca^{2+} proveniente do meio extracelular (REHO, J. J., ZHENG, X., FISHER, S. A, 2014).

A contração do músculo liso gerada pelo acoplamento fármaco-mecânico ocorre por meio da utilização de agonistas contráteis tais como a fenilefrina (FEN), que desencadeará o processo de contração do músculo liso (WEBB, 2003). Entretanto, o relaxamento no músculo liso ocorre como resultado da remoção do estímulo contrátil ou pela ação direta de uma substância que iniba um dos passos dos mecanismos contráteis (CHEN, X., MEROUEH, M., MAZUR, G., et al., 2018).

Assim a importância da investigação dos efeitos farmacológicos dos produtos naturais, está na busca de compostos que tenham potencial para diversas aplicações em processos patológicos, sabendo que a desregulação da reatividade contrátil e relaxante do músculo liso, pode desencadear processos patológicos, como, asma, dismenorreia, disfunção erétil e hipertensão pulmonar.

Nesse contexto, decidiu-se então investigar se a piperina, substância obtida da *Piper nigrum* L. apresentaria atividade relaxante em alguns modelos experimentais de músculo liso, a exemplo do útero de rata, e traqueia, corpo cavernoso e artéria pulmonar de rato.

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE *Piper nigrum* L. (PIPERACEAE)

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa científica foi desenvolvida no Laboratório de Farmacologia Funcional Prof. George Thomas do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB) do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Produto-teste

A piperina foi isolada e cedida pelos colaboradores da fitoquímica, Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho e Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde.

Animais

Foram utilizados ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), pesando entre 250-350 g e ratas Wistar virgens pesando entre 150-250 g, provenientes da Unidade de Produção Animal(UPA)/Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM) da UFPB.

Os animais foram mantidos sob rigoroso controle alimentar com uma dieta balanceada a base de ração (Presence[®]) com acesso a água *ad libitum*, ventilação e temperatura (22 ± 1 °C) controladas e constantes. Os experimentos eram realizados no período entre 8 e 20h00. Os procedimentos experimentais foram submetidos à Comissão de Ética no Uso de Animais/UFPB e aprovados (CEUA n° 5965140518).

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE *Piper nigrum* L. (PIPERACEAE)

Drogas e reagentes

O bicarbonato de sódio, os cloretos de cálcio di-hidratado e de potássio e de magnésio como também a glicose, foram obtidos da Êxodo científico (Brasil). Estas substâncias, exceto a glicose e o cloreto e o bicarbonato de sódio foram dissolvidas e diluídas em água destilada para obtenção de cada solução-estoque que eram mantidas sob refrigeração. O cloridrato de carbamilcolina (CCh) e o ácido araquidônico (AA) foram obtidos da Merck e da Sigma-Aldrich (Brasil), respectivamente. Estes eram mantidos à -20 C, dissolvidos e diluídos em água destilada e etanol absoluto, respectivamente, para obtenção da solução-estoque (10^{-2} M).

A fenilefrina, foi obtida da União química, a acetilcolina foi obtida da SIGMA, estas substâncias eram mantidas sob refrigeração. A mistura carbogênica (95% de O₂ e 5% de CO₂) foi obtida da White Martins (Brasil).

Aparelhos

Para o registro das contrações isométricas, os órgãos eram suspensos em cubas de banho para órgãos isolados (6 mL), modelo BOI-04 e conectados a transdutores de força isométricos modelo TIM 05 acoplados a um amplificador modelo AECAD04F. Este, por sua vez, estava conectado a um sistema de aquisição digital com o software AQCAD versão 2.5.0 para aquisição dos dados e ANCAD para análise. O sistema contém uma bomba termostática modelo BT-60 que

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

controla a temperatura das cubas. Todos os aparelhos foram adquiridos junto a AVS Projetos (São Paulo, SP, Brasil).

Os valores de pH eram aferidos através de um pHmetro digital modelo PG2000 (GEHAKA, São Paulo, SP, Brasil). As substâncias eram pesadas em balança analítica modelo AY 220 e os animais em balança semianalítica modelo e RS232 (WANT Balance Instrument Co., Jiangsu, China).

Soluções nutritivas

Foram utilizadas soluções nutritivas, ajustadas ao pH 7,4 (com uma solução de HCl ou NaOH 1N), gaseificadas com carbogênio (95% de O₂ e 5% de CO₂), e mantidas a 32°C para útero de rata ou 37 °C para traqueia, corpo cavernoso e artéria pulmonar de rato, cujas composições estão descritas abaixo:

Solução de Locke Ringer (mM): NaCl (154,0), KCl (5,6), MgCl₂ (2,1), CaCl₂ (2,2), glicose (5,5) e NaHCO₃ (5,5).

Solução de Krebs normal (mM): NaCl (118,0), KCl (4,5), MgSO₄ (5,7), KH₂PO₄ (1,1), CaCl₂ (2,5), glicose (11,0) e NaHCO₃ (25,0).

Solução de Krebs Henseleit (mM): NaCl (119,0), KCl (4,6), MgSO₄ (1,2), KHPO₄ (1,2), CaCl₂ (1,5), glicose (11,4) e NaHCO₃ (20,0).

Preparação do produto-teste

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE *Piper nigrum* L. (PIPERACEAE)

A substância foi solubilizada em Cremophor® (3%) e diluída em água destilada, para obtenção da solução de partida (10^{-2} M), e rediluída em água destilada de acordo com a necessidade de cada protocolo experimental. A concentração final de Cremophor® nas cubas nunca excedeu 0,01% (v/v). Nesta concentração o Cremophor® é desprovido de efeito contrátil ou relaxante significativo nos órgãos estudados, de acordo com dados obtidos em experimentos anteriores.

Triagem Farmacológica

Efeito da piperina frente às contrações tônicas induzidas por carbacol em traqueia de isolada de rato

Todos os animais foram eutanasiados por anestesia com cetamina 100 mg/kg (i.p.) e xilazina 10 mg/kg (i.p.), seguido por método complementar, que foi exsanguinação dos vasos cervicais. Em seguida, a traqueia removida. As preparações eram mantidas a uma temperatura de 37 °C, aeradas com carbogênio e permaneciam em repouso durante 60 minutos, sendo a solução de Krebs trocada a cada 15 minutos, para evitar a influência de metabólitos liberados pelo órgão no meio. Após o período de estabilização, uma primeira contração era induzida pela adição de carbacol (10^{-6} M). A integridade do epitélio era verificada pela adição de 10^{-4} M de ácido araquidônico (AA) à cuba durante a fase tônica da primeira resposta induzida por CCh. O epitélio era considerado íntegro quando os segmentos dos órgãos apresentaram relaxamento igual ou superior a 50%. Em relaxamento igual ou inferior a 10%, os segmentos eram considerados sem epitélio funcional. Após a verificação da

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

integridade do epitélio, a preparação era lavada e, após 30 minutos, induzia-se uma curva concentração-resposta cumulativa ao CCh, agonista dos receptores muscarínicos na ausência e na presença da substância teste verificada no experimento (OUEDRAOGO; ROUX, 2014).

Efeito da piperina frente às contrações fásicas induzidas por carbacol ou por ocitocina em útero isolado de rata

Após a eutanásia dos animais como descrito anteriormente, o útero foi removido e as preparações foram suspensas em uma linha de algodão conectadas a um transdutor de força isotônico e estabilizadas por 40 min, submetidas a tensão de repouso de 1 g. Após o período de estabilização, foram induzidas duas contrações fásicas de magnitude similar com 10^{-5} M de carbacol ou 10^{-2} UI/mL de ocitocina, posteriormente os derivados eram incubados por 15 min em preparações distintas, e em seguida era induzida uma terceira contração utilizando um dos agonistas acima citados. Os valores de E_{max} e de CI_{50} foram obtidos (SUN et al., 2017; ARROWSMITH, 2014).

Efeito da piperina sobre as contrações tônicas induzidas por fenilefrina em artéria pulmonar isolada de rato

Após a eutanásia dos animais a artéria pulmonar foi obtida e limpa de tecido conjuntivo e adiposo. Para registro das contrações isométricas, os segmentos dos órgãos foram suspensos individualmente por uma haste de aço inoxidável, em cubas de banho para órgãos isolados (6 mL) contendo

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

solução fisiológica de Krebs Henseleit. As preparações foram estabilizadas por um período de 1 h e mantidas sob uma tensão de repouso de 1 g. Durante esse período, a solução nutritiva foi renovada a cada 15 min para prevenir a interferência de metabólitos (ALTURA, 1970). Após o período de estabilização foi induzida uma contração com 10^{-5} M de fenilefrina (FEN) (PAUVERT et. al., 2003) e durante o componente tônico, foi adicionado 10^{-6} M de acetilcolina (ACh) às preparações para verificar a integridade do endotélio (FURCHGOTT; ZAWDZKI, 1980). O endotélio vascular foi considerado íntegro quando os segmentos dos órgãos apresentaram relaxamento igual ou superior a 60%. Em relaxamento igual ou inferior a 10%, os segmentos foram considerados sem endotélio funcional (PAUVERT et. al., 2003). Após a lavagem, foi esperado um período de 30 min e durante o componente tônico de uma segunda resposta ao agonista, a substância foi adicionada de maneira cumulativa.

O relaxamento foi expresso como a percentagem reversa da contração inicial induzida por FEN na ausência e na presença do endotélio funcional e os valores do logaritmo da concentração de uma substância que produz 50% do seu efeito máximo (pCE_{50}) e do efeito máximo (E_{max}) foram calculados por regressão não linear.

Efeito da piperina sobre as contrações tônicas induzidas por fenilefrina em corpo cavernoso isolado de rato

Os ratos foram eutanasiados como descrito anteriormente e o corpo cavernoso foi removido do animal próximo a sua fixação com o ossoísquio. Em seguida, foram

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

removidas a veia dorsal peniana e a uretra e os cornos separados em dois segmentos. Para registro das contrações isométricas, as preparações foram suspensas em hastes de aço em cubas de banho para órgãos isolados (6 mL) contendo solução fisiológica de Krebs Ringer (CLAUDINO et al., 2004). As preparações foram estabilizadas por 1 h sob tensão de repouso de 0,5 g. Após período de estabilização, foi induzida uma contração com 10^{-5} M de FEN e, sobre o componente tônico dessa contração, a substância foi adicionada de maneira cumulativa. O relaxamento foi expresso como a porcentagem reversa da contração inicial induzida por FEN e os valores de pCE_{50} e E_{max} foram calculados por regressão não linear.

Análise Estatística

Os resultados obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média (e.p.m.) e analisados estatisticamente empregando-se o teste t (não pareado) ou análise de variância (ANOVA) *one-way* seguido do pós-teste de Tukey. As diferenças entre as médias foram consideradas significantes quando os valores de $p < 0,05$. Como parâmetro de eficácia, foi utilizado o E_{max} e como parâmetros de potência foram utilizados os valores de pCE_{50} e CI_{50} . Os dados provenientes dos experimentos foram analisados pelo programa GraphPadPrism® versão 5.01 (GraphPad Software Inc., San Diego CA, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

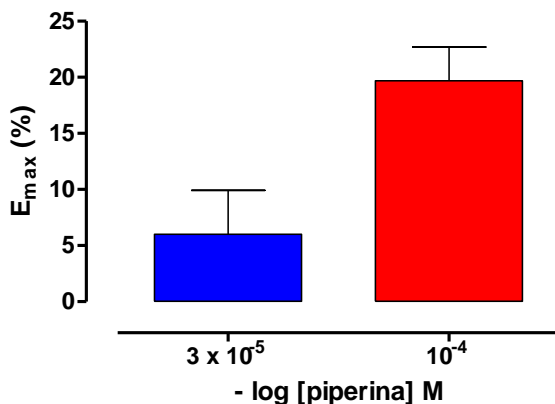
Visto que a piperina já possui atividades farmacológicas descritas sobre alguns modelos de músculo liso, tais como, espasmolítica em íleo de cobaia e ação sobre endotélio de aortas de ratos, onde o alcaloide extraído da “pimenta-preta” revelou atividade preventiva sobre o remodelamento vascular em modelos de hipertensão induzida por L-NAME (HLAVAČKOVÁ et al., 2011; LEE et al., 2015), justifica-se a investigação do efeito deste alcaloide em outros modelos experimentais de musculatura lisa como a traqueia, a artéria pulmonar e o corpo cavernoso de ratos, e útero de rata.

Entre as atividades farmacológicas descritas para a piperina, pode-se citar a anti-inflamatória (VASAVIRAMA; UPENDER, 2014), que aliadas a uma possível atividade relaxante em músculo liso das vias aéreas, justificaria uma investigação em traqueia de rato, podendo supostamente indicar uma possível ação em disfunções respiratórias importantes, como asma. Desse modo, decidiu-se investigar um possível efeito relaxante da piperina em traqueia de rato.

A piperina nas concentrações de 3×10^{-5} e 10^{-4} M ($n = 3$) relaxou a traqueia, com epitélio funcional, com baixa eficácia farmacológica ($E_{\max} = 20,6 \pm 3,0\%$), em contrações induzidas por 10^{-5} M de carbacol (**Gráfico 1**), sugerindo, pois, que a substância possa ter ações em alvos mais seletivos, em outros músculos lisos, como ou útero de rata, artéria pulmonar e corpo cavernosodescrito anteriormente e em íleo de cobaia, órgão no qual a substância mostrou atividade significativa na alteração da motilidade (MIYAKO et al., 2015).

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

Gráfico 1 – Efeito da piperina sobre as contrações tônicas induzidas por 10^{-5} M de carbacol em traqueia isolada de rato.



Fonte: Autor, 2019.

Os símbolos e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 3).

A piperina apresentou efeito em músculo liso intestinal, por uma alteração da motilidade de íleo isolado de cobaia (MIYAKO et al., 2015), sugerindo que o músculo liso fásico é um alvo potencial para ação da piperina. Desse modo, decidiu-se dar continuidade ao estudo da investigação de um possível efeito relaxante da piperina em útero de rata.

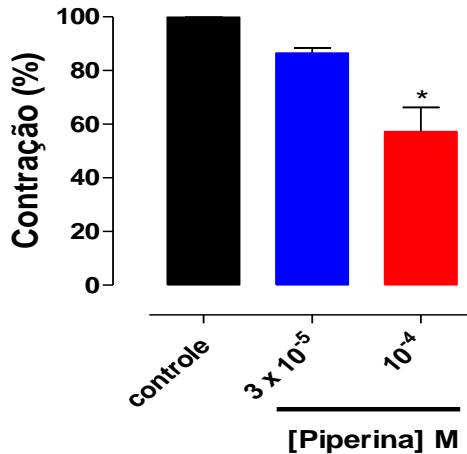
E foi observado que a piperina inibiu as contrações fásicas induzidas por 10^{-2} UI/mL de ocitocina ($E_{\max} = 42,7 \pm 8,9\%$), apenas na concentração de 10^{-4} M (n = 3), entretanto, com baixa eficácia farmacológica (**Gráfico 2**). Diferentemente, a piperina inibiu de maneira dependente de concentração as contrações fásicas induzidas por 10^{-5} M de carbacol (n = 5), apresentando valores de E_{\max} de $85,8 \pm 7,4\%$ e pCl_{50} de $3,5 \pm 0,4 \times 10^{-5}$ M (**Gráfico 3**). Após a lavagem da preparação, a

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

responsividade do órgão à ocitocina e ao carbacol foi restaurada em média 40 e 45 minutos, respectivamente, após a retirada da piperina (concentração de 10^{-4} M) da cuba.

Diante disso, sugere-se que essa substância possa estar agindo em níveis de receptores muscarínicos para exercer seu efeito tocolítico *in vitro* em ratas.

Gráfico 2 – Efeito da piperina frente a contrações fásicas induzidas por 10^{-2} M de ocitocina em útero isolado de rata.

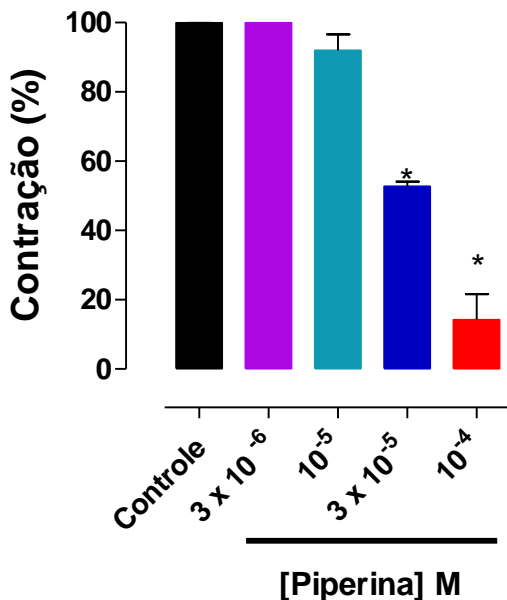


Fonte: Autor, 2019.

As colunas e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 3). Teste *t* student; **p* < 0,05 (Controle vs. piperina).

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

Gráfico 3 – Efeito da piperina frente às contrações fásicas induzidas por 10^{-5} M de carbacol em útero isolado de rata.



Fonte: Autor, 2019.

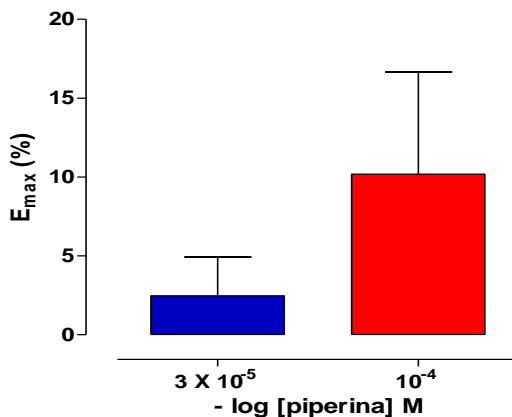
As colunas e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente ($n = 5$). Teste *t* student; * $p < 0,05$ (Controle vs. piperina).

Prosseguindo a triagem farmacológica, decidimos avaliar uma possível atividade relaxante da piperina em corpo cavernoso de rato, observamos que a piperina ($n = 3$), na concentração de 3×10^{-5} M ($E_{\max} = 0\%$) não apresentou efeito relaxante frente ao órgão pré-contraído com uma concentração de 3×10^{-5} M de fenilefrina. Já a concentração de 10^{-4} M da piperina relaxou o órgão pré-contraído com uma concentração de 3×10^{-5} M de fenilefrina, entretanto com baixa eficácia ($E_{\max} = 5,25 \pm 2,64\%$). Diferindo de efeitos promovidos por alcaloides como a keayanine ($E_{\max} = 90,5\%$) isolado das raízes da planta

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

M. keayana e também da ergolina ($E_{\max}= 97\%$) alcaloide isolado das cascas de *Securidaca longepedunculata*, que apresentaram atividade relaxante em corpo cavernoso de ratos (MEYER; RAKUAMBO; HUSSEIN, 2018; ZAMBLÉ et al., 2019). Assim, não sendo interessante prosseguir os estudos da substância nesse órgão, pois caso venha a ser utilizado para o tratamento de desordens que acometem o sistema reprodutor masculino, seria utilizada uma grande concentração da mesma (**Gráfico 4**).

Gráfico 4 – Efeito da piperina frente à contração induzida por 3×10^{-5} M de fenilefrina em corpo cavernoso isolado de rato.



Fonte: Autor, 2019.

Os símbolos e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente ($n = 3$).

Dessa forma, decidimos então avaliarmos se a piperina apresentaria efeito relaxante em modelo experimental de artéria pulmonar de ratos. A contração da artéria pulmonar é

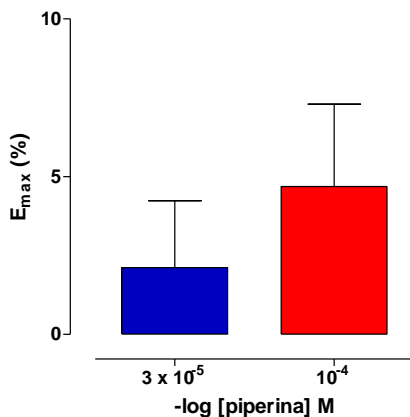
ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

considerada um dos principais mecanismos envolvidos na hipertensão pulmonar, levando a um aumento resistência vascular da pequena circulação, por promover hipertrofia da parede vascular causando um aumento na contratilidade dessa musculatura. A disfunção endotelial também tem participação na gênese da hipertensão pulmonar (NOBRE et al., 2013), visto que o endotélio é responsável pelo controle do tônus da musculatura lisa e da resistência vascular, através da produção de mediadores que podem produzir vasoconstrição ou vasodilatação como o óxido nítrico, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e a prostaciclina. Entre os fatores contráteis, os principais são o tromboxano A₂, a angiotensina II, a endotelina-1 (CARVALHO et al., 2001).

Ao avaliarmos a atividade da piperina sobre o componente tônico da contração em artéria pulmonar de ratos (E+), induzida por fenilefrina na concentração de 10⁻⁵ M, observamos que o alcaloide na concentração de 3 x 10⁻⁵ M (E_{max} = 2.1 ± 2.1 %) não apresentou efeito relaxante sobre este órgão. Já para a concentração 10⁻⁴ M da piperina (E_{max} = 4.7 ± 2,6%), observou-se um discreto relaxamento em artéria pulmonar de rato com endotélio (**Gráfico 5**). Divergindo do efeito promovido por alguns alcaloides como a aloperina extraída das cascas de *Sophora alopecuroides* que apresentou efeito relaxante em artéria pulmonar de rato (WU et al., 2017). Esses resultados sugerem que a piperina possivelmente não está atuando sobre fatores contráteis ou relaxantes presentes no endotélio funcional da artéria pulmonar de ratos.

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

Gráfico 5 – Efeito da piperina frente às contração induzida por 10^{-5} M de fenilefrina em artéria pulmonar de rato com endotélio (E+).



Fonte: Autor, 2019.

Os símbolos e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 3).

Adicionalmente, tendo em vista que a piperina não apresentou efeito vasorrelaxante em artéria pulmonar de ratos na presença do endotélio funcional. Decidimos avaliar se esta substância apresentaria efeito relaxante em artéria pulmonar na ausência do endotélio funcional.

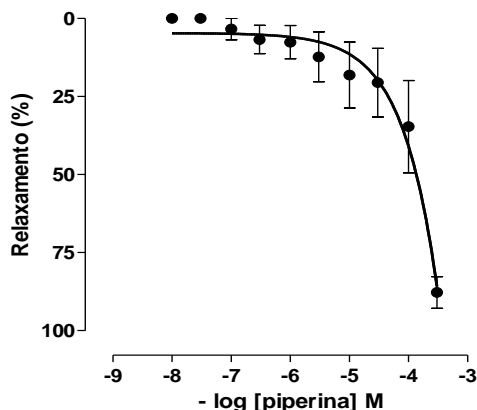
Buscando uma atividade relaxante da piperina sobre o componente tônico da contração em artéria pulmonar de ratos (E-) induzida por fenilefrina na concentração de 10^{-5} M, observou-se que a piperina promoveu relaxamento da musculatura lisa do vaso, dependente de concentração (E_{max} $87,8 \pm 5,0\%$) e (pCE_{50} $4,2 \pm 0,3\%$) (**Gráfico 6**).

Assim sugerindo que a piperina apresenta um efeito vasorrelaxante na ausência de endotélio funcional, podendo

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

este efeito está relacionado a uma possível ação da piperina sobre o cálcio dos estoques intracelulares, assim como também podendo estar atuando sobre o influxo dos íons Ca^{2+} extracelular, através de algum alvo presente na membrana da célula muscular lisa, a exemplo dos canais de Ca^{2+} presentes na membrana (YASHIRO; DULING, 2013). Tendo em vista que a piperina em um estudo realizado por Taqvi et al., (2018) promoveu relaxamento em aorta de coelho por promover bloqueio de canais de Ca_v .

Gráfico 6 – Efeito da piperina frente à contração induzida por 10^{-5} M de fenilefrina em artéria pulmonar de rato sem endotélio funcional (E-).



Fonte: Autor, 2019.

Os símbolos e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 5).

CONCLUSÕES

Na investigação de um possível efeito espasmolítico da piperina nos modelos experimentais de músculo liso estudados, pode-se concluir que o alcaloide apresentou efeito espasmolítico não seletivo com baixa eficácia em traqueia e corpo cavernoso de rato, porém mostrou um efeito potente e eficaz em útero de rata e artéria pulmonar de rato sem endotélio funcional.

Demonstrando assim, uma atividade espasmolítica da piperina em útero de rata, por possivelmente antagonizar receptores muscarínicos, e em artéria pulmonar de ratos sem endotélio funcional, por possivelmente modular negativamente Ca_v , sugerindo assim, um grande potencial promissor da piperina em continuar sendo estudada, vislumbrando sua aplicação futura em distúrbios que afetam esses músculos lisos, como a dismenorrea e hipertensão pulmonar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABUKAWSAR, M. M., SALEH-E-IN, M. M., AHSAN, M. A., RAHIM, M. M., BHUIYAN, M. N. H., ROY, S. K., NAHER, S. Chemical, pharmacological and nutritional quality assessment of black pepper (*Piper nigrum* L.) seed cultivars. **Journal of Food Biochemistry**, v. 42, n. 6, p. 12590, 2018.
- ALTURA, B. T.; ALTURA, B. M. Differential effects of substrate depletion on drug induced contractions of rabbit aorta. **American Journal of Physiology**, v. 219, p. 1698-1705, 1970.
- ARROWSMITH, S.; WRAY, S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. **Journal of neuroendocrinology**, v. 26, n. 6, p. 356-369, 2014.
- BUI, T. T., PIAO, C. H., SONG, C. H., SHIN, H. S., SHON, D. H., CHAI, O. H.. Piper nigrum extract ameliorated allergic inflammation through inhibiting Th2/Th17 responses and mast cells activation. **Cellular immunology**, v. 322, p. 64-73, 2017.

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

- CALIXTO, JOÃO B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, 2019.
- CARVALHO, M. H. C.; NIGRO, D.; LEMOS, V. S.; TOSTES, R. D. C. A.; FORTES, Z. B. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 1, p. 76-88, 2001.
- CHEN, X., MEROUEH, M., MAZUR, G., ROUSE, E., HUNDAL, K. S., STAMATKIN, C. W., & OBUKHOV, A. G. Phenylephrine, a common cold remedy active ingredient, suppresses uterine contractions through cAMP signalling. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2018.
- CLAUDINO, M. A.; PRIVIERO, F. B. M.; TEIXEIRA, C. E.; DE NUCCI, G.; ANTUNES, E.; ZANESCO, A. Improvement in relaxation response in corpus cavernosum from trained rats. **Urology**, v. 101, p. 1004-1008, 2004
- CRAGG, GORDON M.; NEWMAN, DAVID J. Natural products as sources of anticancer agents: current approaches and perspectives. In: *Natural Products as Source of Molecules with Therapeutic Potential*. **Springer, Cham**. p. 309-331, 2018.
- FERREIRA, B. H. DIFERENTES CLONES DE PIMENTA MALAGUETA EM URUTÁI: ADAPTAÇÃO PRODUTIVA EM QUALIDADE E QUANTIDADE. **Dissertação de mestrado**. Instituto Federal de Goiás, 2019.
- FURCHGOTT, R. F.; ZAWADKI, J. V. The obligatory role of endothelium cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 286, p. 373-376, 1980.
- HLAVAČKOVÁ, L.; JANEGO VÁ, A.; ULIČNÁ, O.; JANEGA, P.; ČERNÁ, A.; BABÁL, P. Spice up the hypertension diet-curcumin and piperine prevent remodeling of aorta in experimental L-NAME induced hypertension.. **Nutrition & metabolism**, v. 8, n. 1, p. 72, 2011.
- IKAN, R. In *Natural Products: A Laboratory Guide* 2nd ed.; **NY: Academic Press**, p. 233-238, 1991.
- JOSHI, Dirgha Raj; SHRESTHA, Abinash Chandra; ADHIKARI, Nisha. A review on diversified use of the king of spices: *Piper nigrum* (Black Pepper). **International Journal of Pharmaceutical Sciences Research**, v. 9, n. 10, p. 4089-101, 2018.
- LEE, K. P.; LEE, K.; PARK, W.H.; KIM, H.; HONG, H. Piperine inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation and migration in vascular smooth muscle cells. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 2, p. 208-215, 2015.
- MALIK, K., AHMAD, M., BUSSMANN, R. W., TARIQ, A., ULLAH, R., ALQAHTANI, A. S., SHAH, S.N. Ethnobotany of anti-hypertensive plants used in northern Pakistan. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 789, 2018.

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

MEYER, J. J. M.; RAKUAMBO, N. C.; HUSSEIN, A. A. Novel xanthones from *Securidaca longepedunculata* with activity against erectile dysfunction. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, n. 3, p. 599-603, 2018.

MIYAKO, TAKAKI et al. Effects of piperine on the motility of the isolated guinea-pig ileum: comparison with capsaicin. **European Journal of Pharmacology**, V. 186, N. 1, P. 71-77, 2015.

MURTADA, S. C., ARNER, A., HOLZAPFEL, G. A. Experiments and mechanochemical modeling of smooth muscle contraction: significance of filament overlap. **Journal of theoretical biology**, v. 297, p. 176-186, 2012.

NOBRE, F.; COELHO, E. B.; LOPES, P. C.; GELEILETE, T. J. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto Online)**, v. 46, n. 3, p. 256-272, 2013.

OUEDRAOGO, N.; ROUX, E. Physiology of airway smooth muscle contraction: an overview. **Journal Pulmonary Respire Medical**, v. 4, n. 221, p. 2, 2014.

PAUVERT, O.; LUGNIER, C.; KERAVIS, T.; MARTHAN, R.; ROUSSEAU, E.; SAVINEAU, J. P. Effect of sildenafil on cyclic nucleotide phosphodiesterase activity, vascular tone and calcium signaling in rat pulmonary artery. **British Journal of Pharmacology**, v. 139, p. 513-522, 2003.

PISSINATE, K. Atividade citotóxica de *Piper nigrum* e *Struthanthus marginatus*. Estudo preliminar da correlação entre a citotoxicidade e hidrofobicidade da piperina e derivados sintéticos. **Tese.Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro**, 2016.

REHO, JOHN J.; ZHENG, XIAOXU; FISHER, STEVEN A. Smooth muscle contractile diversity in the control of regional circulations. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 306, n. 2, p. H163-H172, 2014.

REMBOLD, C. M. Electromechanical and pharmacomechanical coupling. M. Biochemistry of Smooth Muscle Contraction. San Diego, **Academic Press**, p. 227 –239, 1996.

SUN, L., LIU, L. N., LI, J. C., LV, Y. Z., ZONG, S. B., ZHOU, J., XIAO, W. The essential oil from the twigs of *Cinnamomum cassia* Presl inhibits oxytocin-induced uterine contraction in vitro and in vivo. **Journal of ethnopharmacology**, v. 206, p. 107-114, 2017.

TAKOOREE, H., AUMEERUDDY, M. Z., RENGASAMY, K. R., VENUGOPALA, K. N., JEEWON, R., ZENGIN, G., & MAHOMOODALLY, M. F.. A systematic review on black pepper (*Piper nigrum* L.): from folk uses

ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DA PIPERINA, ALCALOIDE ISOLADO DE
Piper nigrum L. (PIPERACEAE)

to pharmacological applications. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 59, n. sup1, p. S210-S243, 2019.

TAQVI, S. I. H.; SHAH, A. J.; GILANI, A. H. Blood pressure lowering and vasomodulator effects of piperine. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 52, n. 5, p. 452-458, 2018.

VASAVIRAMA K, UPENDER M. [Piperine: a valuable alkaloid from *Piper species*](#). **Internacional Journal Pharmacy Pharmacology Science**; v.6: p. 34-38, 2014.

WEBB, R. C. Smooth muscle contraction and relaxation. **Advances in physiology education**, v. 27, p. 201-206, 2003.

WU, F.; YAO, W.; YANG, J.; ZHANG, M.; XU, Y.; HAO, Y.; ZHOU, R. Protective effects of aloperin on monocroline-induced pulmonary hypertension via regulation of Rho A/Rho kinsase pathway in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 95, p. 1161-1168, 2017.

YASHIRO, Y.; DULING, B. R. Participation of intracellular Ca²⁺ stores in arteriolar conducted responses. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 285, n. 1, p. H65-H73, 2013.

ZAMBLÉ, A.; MARTIN-NIZARD, F.; SAHPAZ, S.; REYNAERT, M. L.; STAELS, B., BORDET, R.; BAILLEUL, F. Effects of Microdesmis keayana alkaloids on vascular parameters of erectile dysfunction. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 23, n. 6, p. 892-895, 2019.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNBSB), a Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e ao Conselho Nacional De Pesquisa e Desenvolvimento Científico (CNPq) pelo apoio institucional e financeiro.

FARMACOLOGIA, BIOQUÍMICA E MOLÉCULA



AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA
POLYGONACEAE
CAPÍTULO 21

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA
POLYGONACEAE**

Hayaly Felinto ALVES ¹

Thaís Trajano LIMA ¹

Tays Amanda Felisberto GONÇALVES ²

¹ Graduandas do curso de Farmácia, CCS/UFPB; ² Orientadora/Doutoranda em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos CCS/UFPB.
Hayaly.felinto@academico.ufpb.br

RESUMO: A oxidação de biomoléculas é um dos principais causadores de diversas patologias incluindo doenças neurodegenerativas e também doenças crônicas não transmissíveis, tais como o câncer, diabetes, entre outras. O estresse oxidativo pode ser definido como um desbalanço entre as espécies oxidantes e as espécies reativas, ocasionando uma sobrecarga nos sistemas antioxidantes. Deste modo, dar-se-á a importância de pesquisar moléculas com caráter antioxidante, principalmente no âmbito de produtos naturais, como promissoras ao desenvolvimento de potentes fármacos. Portanto, o objetivo do presente estudo é investigar dentre os artigos disponíveis na íntegra a capacidade biológica antioxidante na família de plantas Polygonaceae, com objetivo de trazer uma nova perspectiva na análise bibliográfica. A família Polygonaceae abrange 42 gêneros e são amplamente encontrados ao redor do mundo. O trabalho contempla uma revisão de 22 artigos, precedidos de triagem, referentes aos últimos cinco anos, que trazem características de uma pesquisa farmacológica em busca de potentes fármacos oriundos de

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

extratos de plantas da família Polygonaceae, onde foram identificados cinco gêneros com atividade oxidante presente em seus compostos bioativos. Ademais, também foram identificadas, adicionalmente, outras atividades farmacológicas relacionadas ao extrato, tais como: atividade antiinflamatória, antidiabética, neuroprotetora, hematoprotetora, anticolinesterásica, entre outras. Esse compilado mostra que o desenvolvimento de novos fármacos com enfoque na família Polygonaceae pode vir a ser o futuro da ciência.

Palavras-chave: Polygonaceae. Antioxidante. Farmacologia.

INTRODUÇÃO

A busca de novos medicamentos tem sido intensificada nas últimas décadas, e com ela cresce o desejo de adquirir novos fármacos provenientes de produtos naturais, com o fim de baratear o custo com a matéria prima e o custo de produção. Dessa forma, o século XIX foi caracterizado pelo desenvolvimento de métodos de extração e purificação de materiais de origem natural que permitiram as primeiras descobertas dos princípios ativos em plantas (ANDRADE et al., 2018).

Dados da Organização Pan-Americana de Saúde mostraram que coletivamente, câncer, diabetes, doenças pulmonares e cardiovasculares causam 41 milhões de mortes a cada ano, correspondendo a 71% de todas as mortes no mundo (OPAN, 2018). O fenômeno comum para o desenvolvimento destas doenças é o estresse oxidativo.

O estresse oxidativo é caracterizado como um desequilíbrio entre a produção de radicais livres, endógenos, e de seus metabólitos reativos (CAMPOS; LEME, 2018).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

Os radicais livres, quimicamente falando, são átomos ou moléculas que contém um ou mais elétrons não pareados, ou seja, falta em sua estrutura química um ou mais elétrons. Por este motivo os radicais livres atacam as outras moléculas, roubando ou cedendo elétrons para se tornarem estáveis. Ao capturar o elétron, ele atua como agente oxidante participando de diferentes processos fisiológicos. Entretanto, quando produzido de forma exacerbada danifica a membrana e a estrutura da célula, podendo em casos extremos, levar a morte celular (MOSCA et al., 2017).

Os radicais livres causam principalmente desestruturação do citoesqueleto, alteração das bombas iônicas e peroxidação dos ácidos graxos presentes nas membranas celulares; eles agem por diversos mecanismos como: oxidação de grupos sulfidril que levam a inativação de enzimas, alterações do DNA que pode levar a inibição da síntese de ATP (adenosina trifosfato) e o consumo das reservas de NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo, em seu estado oxidado) (COSSENTINI et al., 2019).

Além disso, podem agir na inativação direta do óxido nítrico (NO), o que compromete o relaxamento vascular. Assim, o NO, presente nesse microambiente tóxico, pode reagir com o ânion superóxido produzindo peroxinitrito, uma molécula altamente reativa que pode ativar citocinas pró-inflamatórias (COSSENTINI et al., 2019).

Desta forma, o estresse oxidativo pode incitar os mecanismos de inflamação e o excesso destes causa uma retroalimentação positiva no quadro redox, induzindo de forma excessiva os danos celulares e destruição de tecidos, podendo provocar processo inflamatório crônico, o qual, conforme a

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

intensidade, pode gerar danos irreversíveis aos tecidos (RODRIGES, 2019).

Nesse interim, a oxidação das biomoléculas endógenas acaba por gerar alguns metabólitos secundários, nos quais servem como marcadores do desequilíbrio redox, e são importantes para indicar o evento no qual o metabolismo enfrenta (RODRIGES, 2019).

Os principais produtos são derivados sobretudo da oxidação de proteínas e lipídeos como o malodeído – MDA (oriundo da oxidação dos ácidos graxos), induz a formação de carbonilos (resultados da ação de ROS nas proteínas) e também na desnaturação do DNA. Ademais, açúcares redutores reagem com esses metabólitos e acabam por gerar os produtos finais da glicação avançada (AGE's) que atuam como mediadores de diversas complicações diabéticas (RODRIGES, 2019).

E no caos que o estresse oxidativo pode causar, o organismo conta com um sistema de defesa próprio. Dentre eles podemos citar o sistema enzimático no qual compõe as enzimas: superóxido desmutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx), que agem neutralizando as espécies reativas. A molécula responsável por regular a expressão dos genes que codificam essas enzimas é o fator nuclear eritroide relacionado ao fator 2 (Nrf2), considerado o regulador chave da resposta antioxidante do organismo (HAHN et al., 2017).

Além das enzimas citadas, o Nrf2 também codifica outras moléculas antioxidantes, como: heme oxigenase 1 (HO-1), NAD(P)H, quinona oxidoreductase 1 (NQO1), glutathione S transferase (GST), glutathione reductase (GR), tioredoxina (Trx) e

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

glutamato cisteína ligase (GCL) (Hahn et al., 2017). Essas proteínas atuam na regulação e supressão do estresse oxidativo em células endoteliais e neurais (MACHADO et al., 2016).

Outra enzima importante é a proteína cinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), na qual fosforila complexos enzimáticos, tais como o complexo Hippo, que induz a transcrição de genes responsáveis pela proliferação celular, reduzindo assim o dano oxidativo, principalmente no tecido hepático (LEE et al., 2020).

O conteúdo não-enzimático conta com a ação de algumas espécies endógenas como vitaminas e minerais mas também com as exógenas que pode ser encontradas na natureza. Em muitos estudos foi observado que alguns metabólitos oriundos de extratos naturais apresentaram alta atividade antioxidante através, sobretudo, de compostos fenólicos e flavonoides, tais atividades também foram verificadas nos gêneros pertencentes da família Polygonaceae, nosso objeto de estudo (RODRIGES, 2019).

A Polygonaceae é uma família cosmopolita, monotípica, que apresenta 42 gêneros e 1100 espécies. A família é constituída por árvores, arbustos, ervas e lianas. Apesar de existir inúmeras espécies vegetais que são utilizadas na medicina tradicional, poucas são conhecidas por estudos científicos de comprovação terapêutica.

Desse modo, destaca-se a importância da comunidade científica em gerar estudos de compostos que minimizem os efeitos oxidantes, com a finalidade de desenvolver possíveis fármacos. Portanto, o objetivo da presente revisão é apresentar um compilado dos estudos recentes que trouxeram resultados

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

da ação antioxidante das substâncias bioativas isoladas dos gêneros da família Polygonaceae.

MATERIAIS E MÉTODO

O estudo vigente trata-se uma revisão sistemática da literatura que incluiu artigos disponíveis no banco de dados MEDLINE/PubMed. Foi usada a ferramenta de busca avançada para correlacionar os seguintes descritores: *Antioxidant*; *Polygonaceae*. Assim como, foi aplicado os seguintes filtros: Idiomas – Inglês e Português; Artigos dos últimos cinco anos (2015 – 2020); Artigos *open acess*.

Na busca foram obtidos 74 artigos, os quais passaram por um processo de triagem, onde foram submetidos à exclusão de 52 artigos, resultando na inclusão dos outros 22. Dos critérios de exclusão, os artigos foram submetidos a duas etapas:

Etapa 1 – Exclusão pela leitura do título (31 artigos excluídos): 27 artigos foram excluídos por não incluir a atividade antioxidante da substância; 04 artigos foram excluídos por não apresentar um estudo sobre a família Polygonaceae.

Etapa 2 – Exclusão por leitura do resumo (21 artigos excluídos): 11 artigos forma excluídos por não apresentar dados sobre a atividade farmacológica; 06 artigos foram excluídos por ser estudo de revisão; 03 artigos foram excluídos por não incluir a atividade antioxidante da substância em seu trabalho; e 01 artigo foi excluído por não ser *Open Acess*.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA
POLYGONACEAE

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 22 artigos selecionados foram categorizados em os gêneros estudados e em substância bioativa (Gráfico 2). Todos os artigos abordaram uma pesquisa relacionada à atividade antioxidante dos compostos, deles 01 artigo foi publicado no ano de 2015, 04 foram publicados no ano de 2016, 03 no ano de 2017, 09 artigos publicados no ano de 2018, 04 no ano de 2019 e por fim 01 artigo publicado no ano de 2020, totalizando um percentual de 63,6% dos artigos selecionados.

Alguns estudos demonstraram que atividade antioxidante da planta estava relacionada a uma atividade biológica testada in vitro (Tabela 1).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

Tabela 1 – Síntese dos dados encontrados na pesquisa.

Artigos selecionados	Planta	Autores	Composto analisado	Atividade biológica	Substância Bioativa
Anti-inflammatory and Antioxidant Activities of the Extracts from Leaves and Stems of <i>Polygonum odoratum</i> Lour.	<i>Polygonum odoratum</i>	Chansiw et al., 2019	Extrato Metanólico e de água de folhas Extrato Diclorometano e de água de caule	Eleito inibitório da produção de NO	Compostos fenólicos flavonoides
Antioxidant, Hepatoprotective, and Antidepressive Effects of <i>Rumex trigintifolius</i> Extracts and Identification of a Novel Bioactive Compound.	<i>Rumex trigintifolius</i>	Mhalla et al., 2018	Fração acetato de etila e extrato hidroalcoólico	Atividade hepatoprotetora e antidepressiva	Compostos fenólicos flavonoides
Antioxidant and antidiabetic properties of tartary buckwheat rice flavonoids after in vitro digestion	<i>Fagopyrum tataricum</i>	Bao et al., 2016	Pó liofilizado do extrato de flavonoide	Atividade antioxidante, antidiabética, inibição da α -glucosidase.	Flavonoides (rutina e quercetina)
The Effects of Buckwheat Leaf and Flower Extracts on Antioxidant Status in Mouse Organs	<i>Fagopyrum esculentum</i>	Sadauskiene et al., 2018	Extratos hidroalcoólico de folhas e flores	Aumento da atividade da SOD e CAT	Compostos fenólicos flavonoides
The Protective Effect of <i>Polygonum cuspidatum</i> (PCE) Aqueous Extract in a Dry Eye Model	<i>Polygonum cuspidatum</i>	Park et al., 2018	Extrato aquoso	Inibição do estresse hiperosmolar, apoptose, oxidação e inflamação	Polifenóis
Ameliorative Effect and Mechanism of the Purified Anthraquinone-Glycoside Preparation from <i>Rheum palmatum</i> L. on Type 2 Diabetes Mellitus	<i>Rheum palmatum</i> L.	Cheng et al., 2019	Extrato Metanólico	Atividade antioxidante e hipoglicemiante	Glicosídeo antraquinona
Polydatin alleviated alcoholic liver injury in zebrafish larvae through ameliorating lipid metabolism and oxidative stress	<i>Polygonum cuspidatum</i>	Lai et al., 2018	Dissolução dimetilsulfóxido	em	Polifenóis
Tartary Buckwheat Extract Attenuated the Obesity-Induced Inflammation and Increased Muscle PGC-1 α /SIRT1 Expression in High Fat Diet-Induced Obese Rats	<i>Fagopyrum tataricum</i>	Kim et al., 2019	Extrato etanólico	Regulação da adipogênese, inflamação e biogêneses mitocondrial muscular.	Compostos fenólicos, flavonoides (rutina)
<i>Rheum turkestanicum</i> reduces glutamate toxicity in PC12 and N2a cell lines	<i>Rheum turkestanicum</i>	Rajabian et al., 2018	Extrato hidroalcoólico	Atividade neuroprotetora	Rutina
Evaluation of <i>Rumex hastatus</i> leaves against hepatic fibrosis: a rat model	<i>Rumex hastatus</i>	Sahreem Khan, Khan, 2017	Fração de acetato de etila e metanol	Antioxidante hepatoprotetora	Compostos fenólicos polifenólicos
Protective effect of <i>Rhei Rhizoma</i> on reflux esophagitis in rats via Nrf2-mediated inhibition of NF- κ B signaling pathway	<i>Rhei Rhizoma</i>	Kwon et al., 2016	Extrato aquoso	Antiinflamatória e ativa a vida da Nrf2 / HO-1	Glicosídeo senna

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

Continuação tabela 1.

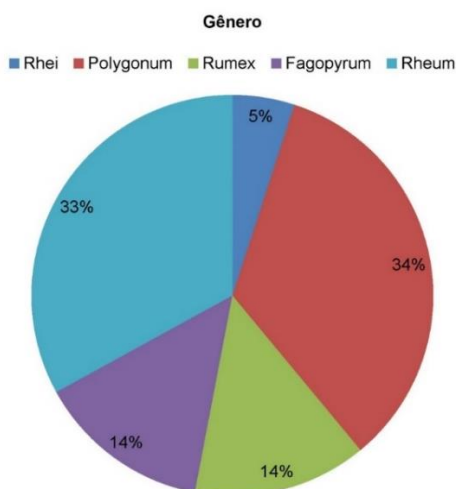
Artigos selecionados	Planta	Autores	Composto analisado	Atividade biológica	Substância Bioativa
In Vivo Anti-Osteoarthritis Effects of 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-Glucoside from <i>Polygonum Multiflorum</i>	<i>Polygonum multiflorum</i>	Tsai et al, 2018	Extrato Metanólico	Inibiu a produção de óxido nítrico, prostaglandina E, e a expressão da síntase de óxido nítrico induzível (iNOS)	2,3,5,4'-tetra-2'-S- β -D-glucoside (THSG)
The Critical Role of IL-10 in the Antineuroinflammatory and Antioxidative Effects of <i>Rheum tanguticum</i> on Activated Microglia	<i>Rheum tanguticum</i>	Meng et al, 2018	Extrato metanólico	Antioxidante e antineuroinflamatório	Aloe emodina e catequina
Effect of <i>Polygonum Multiflorum</i> Thumb on liver fatty acid content in aging mice induced by D-galactose	<i>Polygonum Multiflorum</i>	Yang et al, 2019	Extrato etanólico	Melhora na atividade enzimática das enzimas antioxidantes	Glicosídeos estreño
Effect of rhubarb on neonatal rats with bronchopulmonary dysplasia induced by hyperoxia	<i>Ruibarbo</i>	Yin et al, 2018	Extrato	Melhora na displasia bronco pulmonar	Não especificou
Emodin in <i>Rheum undulatum</i> inhibits oxidative stress in the liver via AMPK with Hippo/Yap signalling pathway	<i>Rheum undulatum</i>	Lee et al, 2020	Dissolução polietilenoglicol	Hepatoprotetor antioxidante	Emodina
Anti-Alzheimer's Studies on β -Sitosterol Isolated from <i>Polygonum hydropiper</i> L	<i>Polygonum hydropiper</i>	Ayaz et al, 2017	Fração em clorofórmio e acetato de etila	Atividade antioxidante e anticolinesterásicas	β -sitosterol
Evaluation of therapeutic potential of the silver/silver chloride nanoparticles synthesized with the aqueous leaf extract of <i>Rumex acetosa</i>	<i>Rumex acetosa</i>	Kota et al, 2017	Extrato aquoso da folha	Antioxidante antibactericida	Flavonoides terpenóides
Hepatoprotective effect of the ethanol extract of <i>Polygonum orientale</i> on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice	<i>Polygonum orientale</i>	Chiu et al, 2018	Extrato etanólico	Antioxidante hepatoprotetora	Flavonoides
Comparative chemical profiling, cholinesterase inhibitions and anti-radicals properties of essential oils from <i>Polygonum hydropiper</i> L: a preliminary anti- Alzheimer's study	<i>Rheum Officinale</i>	Avaz et al, 2015	Destilação a vapor	Antioxidante anticolinesterase	Óleos essenciais
<i>Argirein</i> alleviates stress-induced and diabetic hypogonadism in rats via normalizing testis endothelin receptor A and connexin 43	<i>Rumex hastatus</i>	Xu et al, 2016	Síntese	Antioxidante e anti-diabética	Rhein-arginina
Rhein and rhubarb similarly protect the blood-brain barrier after experimental traumatic brain injury via gp91 phox subunit of NADPH oxidase/ROS/ERK/MMP-9 signaling pathway	<i>Rheum palmatum</i>	Wang et al, 2016	Extrato metanólico	Antioxidante neuroprotetora	Reína

Fonte: Alves. 2020

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

Os gêneros mais estudados da família Polygonaceae com atividade antioxidante discutida foram *Rheum* (33%) e *Polygonum* (34%) (Gráfico 1), demonstrando, portanto, que os gêneros em questão são potentes fármacos, considerando a possibilidade de abranger seus estudos.

Gráfico 1 – Percentagem de frequência dos gêneros na pesquisa.



Fonte: ALVES (2020)

O *Rheum* é um gênero altamente diversificado com cerca de 60 espécies. Além da capacidade antioxidante este gênero diferentes atividades biológicas como: atividade hepatoprotetora (14,28%), neuroprotetora (42,85%), hipoglicemiante (28,57%) e pulmonar (14,3%)

Vários mecanismos antioxidantes estão associados a este gênero. LEE et al., (2020) sugeriu a via da AMPK como potente alvo de ação da emodina – composto isolado do *Rheum undulatum* – e na ativação da enzima LKB1 (*liver kinase B1*, presente no complexo enzimático Hippo). Nas células, a

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA
POLYGONACEAE

emodina inibiu a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e o dano mitocondrial induzido pelo ferro, mediado pelos sinais LKB1-AMPK e Hippo. Ele observou que a emodina inibiu com sucesso a elevação dos marcadores plasmáticos de hepatotoxicidade e dano oxidativo ao tecido hepático induzido pelo analgésico acetaminofeno (APAP).

Já na função anti-inflamatória, Meng e colaboradores (2018) avaliaram os possíveis efeitos antineuroinflamatórios e antioxidantes do *Rheum tanguticum* usando culturas organotípicas de fatias do hipocampo e cultura da microglia após estimulação com ativadores de microgliais endógenos localizados nas placas senis de pacientes com doença de Alzheimer. Como resultado, observou-se que o *Rheum tanguticum* atuou como um agente polarizador na microglia, favorecendo o deslocamento para o fenótipo tipo M2 (Macrófago do tipo 2) fornecido na diferenciação do monócito pela via alternativa, mais eficiente como produtor de IL-10, fator anti-inflamatório, contribuindo negativamente para a produção de mediadores pró-inflamatórios e oxidativos, incluindo *interleucina do tipo 1 β* (IL-1 β), fator de necrose tumoral do tipo α (TNF- α) e óxido nítrico (NO) (MENG et al., 2018).

Ademais, na procura de antioxidantes para reduzir efeitos hipoglicêmicos, Cheng e colaboradores investigaram o mecanismo de antraquinonas extraídas de *Rheum palmatum* L. (PAGR) em modelo de diabetes induzida por estreptozotocina (STZ) e por dieta rica em gordura em ratos. Os resultados mostraram que o PAGR pode melhorar a capacidade antioxidante de ratos com diabetes e, assim, reduzir o nível de estresse oxidativo, regulando a via de apoptose e reduzindo o dano à estrutura mitocondrial, protegendo as células β

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

pancreáticas da apoptose e restaurando sua função (CHENG et al., 2019).

No tocante ao gênero *Polygonum*, ele compreende aproximadamente 30 espécies distribuídas pelo mundo. Associada a atividade antioxidante este gênero apresenta como atividade farmacológica, atividade hepatoprotetora (25%), anti-inflamatória (50%) e anticolinesterásica (25%).

No estudo de LAI et al., (2018), foi mostrado que a polidatina extraída do *Polygonum cuspidatum* aliviou fortemente a esteatose hepática e diminuiu os níveis de expressão de genes relacionados ao metabolismo de álcool e lipídios. Além disso, indicou que a polidatina tem forte capacidade antioxidante, sendo uma abordagem terapêutica eficaz para prevenir o estresse oxidativo em larvas de peixe-zebra. O mecanismo protetor da polidatina estava na supressão da apoptose e do acúmulo de lipídios por meio da regulação negativa da expressão de genes.

No mesmo ano, dois autores distintos avaliaram a ação do *Polygonum* nas células de macrófagos RAW 264.7. Chansiw e colaboradores (2018) mostraram que o *Polygonum Odorum* demonstrou potência na redução da produção de NO em células de macrófagos induzidas por lipopolissacarídeo.

Assim como Chansiw, Tsai (2018) estudaram o efeito do *Polygonum* nas células de macrófagos, a partir de extratos isolados de 2,3,5,4'-Tetrahidroxi-estilbeno-2-O- β -D-glucosídeo (THSG), um poli-hidroxistilbeno oriundo da raiz do *Polygonum multiflorum*. Os autores concluíram que THSG inibiu adicionalmente a produção de NO, prostaglandina E₂ (PGE₂) e a expressão de sintase de NO induzível (iNOS) e ciclooxigenase-2, assim como inibiu metaloproteinase-13 de

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

matriz por condrócitos primários de rato estimulados por interleucina-1 β (TSAI et al., 2018) .

Os resultados em conjunto fornecem evidências para apoiar a correlação entre a patogênese da osteoartrite e a resposta inflamatória para artrite anti-degenerativa. Assim como, mostrou que o THSG isolado do *Polygonum multiflorum* é um potente antioxidante.

Quanto a atividade hepatoprotetora, Yang et al. (2019) avaliou os efeitos da planta na redução do estresse oxidativo no modelo de envelhecimento induzido por D-galactose. Existem muitos pontos de vista sobre as causas da senescência induzida pela D-galactose, entre os quais a ideia principal é que a D-galactose atua a partir da galactose oxidase no corpo para produzir aldohexose e peróxido de hidrogênio, o que aumenta as espécies reativas de oxigênio e a peroxidação lipídica e, eventualmente, produz radicais livres de oxigênio, o que leva ao envelhecimento do corpo (YANG et al., 2019).

Nesse contexto, o estudo do autor referido trouxe um modelo de envelhecimento induzido por D-galactose para demonstrar os efeitos do *Polygonum multiflorum* no conteúdo de ácidos graxos no fígado. O extrato melhorou a atividade enzimática da SOD e GSH-Px e reduziu a atividade enzimática do MDA reduzindo a produção de ROS. Assim como o conteúdo de ácidos graxos diminuíram significativamente em camundongos senescentes. Os resultados ainda mostraram que o componente principal, glicosídeos de estireno, reduziu a produção de ROS nas células, podendo ser o composto responsável pela ação do extrato (YANG et al., 2019).

Com relação à atividade anticolinesterásica, o β -sitosterol isolado do *Polygonum hidropiper* L. aumentou a ação

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

de enzimas antioxidantes, assim como exibiu efeito anticolinesterásico *in vivo* e *in vitro* e corrigiu os déficits comportamentais, cujos efeitos foram comparáveis aos produzidos pelo medicamento padrão (AYAZ et al., 2017).

Os efeitos benéficos prospectivos proporcionados pelo β -sitosterol revelaram que ele pode facilmente penetrar na barreira hematoencefálica e se concentrar suficientemente nos tecidos cerebrais envolvidos na cognição e, assim, inibir a degradação de acetilcolina (ACh) mediada por esterase e, portanto, atenuar o déficit de memória e comportamento (AYAZ et al., 2017).

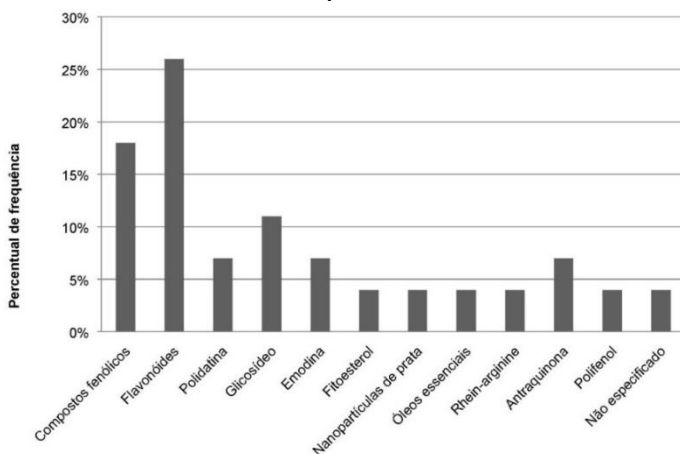
Estudos *in vivo* revelaram que o β -sitosterol atinge adequadamente o cérebro e inibe as enzimas envolvidas no metabolismo das colinesterases e age como eliminador de radicais livres, implicando numa potente ação antioxidante sobre as doenças neurodegenerativas (AYAZ et al., 2017).

Com relação as substâncias bioativas, o gráfico 2 mostra os flavonoides (26%) e os compostos fenólicos (18%), com a maior prevalência.

Os flavonoides e outros derivados fenólicos são conhecidos por atuarem na captura e neutralização de espécies oxidantes como o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), radical hidroxila ou radical peróxido, atuando por sinergismo com outros antioxidantes como as vitaminas C e E. Alguns flavonoides são capazes de se ligar a íons metálicos, impedindo-os de atuarem como catalisadores na produção de radicais livres (SIMÕES et al., 2017).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

Gráfico 2 – Percentual de frequência das substâncias bioativas.



Fonte: ALVES (2020)

Tal atividade é o resultado de um conjunto de propriedades, como atividade quelante de ferro, atividade sequestrante de radicais livres, inibição das enzimas ciclooxigenase, lipoxigenase, NADPH-oxidase, xantina-oxidase e fosfolipase, além de estimulação de enzimas com atividade antioxidante como a CAT e a SOD (SIMÕES et al., 2017).

Desse modo, Mhalla e colaboradores (2018) avaliaram o efeito protetor do extrato hidroalcoólico das folhas de *R. tingitanus* (Rt EtOH-H₂O) contra o dano hepático induzido por tetracloreto de carbono (CCl₄) a partir de compostos fenólicos e flavonoides isolados. As atividades das enzimas (SOD, CAT e GPx) diminuíram significativamente no tecido hepático dos ratos tratados com CCl₄ quando comparados ao grupo controle normal. No entanto, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de antioxidantes enzimáticos nos animais tratados com Rt EtOH-H₂O em comparação com os valores normais do rato de controle (MHALLA et al., 2018).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

A rede de interação de enzimas antioxidantes, especialmente CAT, SOD e GPx, tem papéis essenciais na via de desintoxicação contra ROS, assim como, são identificadas uma redução em pacientes com depressão recorrente. O tratamento preventivo com o extrato é eficaz para induzir uma resposta antidepressiva significativa, conforme comprovado pelo teste de natação forçada. O extrato de *R. tingitanus* causaram diminuição no tempo de imobilidade semelhante ao efeito da clomipramina, usada como antidepressivo clássico (MHALLA et al., 2018).

Ainda com relação a atividade neural, uma pesquisa avaliou a ação de flavonoides e compostos fenólicos isolados *Fagopyrum esculentum* (trigo sarraceno) na ação da SOD e CAT. O estudo revelou que a administração repetida de extratos de folhas e flores de trigo sarraceno teve um impacto nas atividades enzimáticas em um modelo de homogenatos de cérebro e fígado de camundongos (SADAUSKIENE et al., 2018).

Nesse viés, o glutamato é considerado responsável pela patogênese de muitas doenças neurodegenerativas. A produção de ROS é considerada envolvida no processo de apoptose induzido por glutamato. Os efeitos neuroprotetores de flavonoides isolados do *Rheum turkestanicum* nas linhagens celulares de feocromocitoma de rato induzido por glutamato (células PC12) e neuroblastoma de camundongo (N2a). Os resultados mostraram que o pré-tratamento com o extrato da raiz de *R. turkestanicum* reduziu significativamente o conteúdo de glutamato, a geração de ROS e a morte celular por apoptose (RAJABIAN et al., 2018).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

Apesar das dificuldades em encontrar estudos relacionados a família Polygonaceae e seus metabólitos, é observado que as características farmacológicas são bastante presentes, de forma que os 22 artigos estudados apresentaram além das características antioxidantes, adicionalmente, também características biológicas distintas.

CONCLUSÕES

Em suma, que apesar de ser encontrados poucos estudos voltados a atividade antioxidante na família Polygonaceae foi observado que essas plantas possuem grande atividade biológica, levando portanto, a importância de intensificar a pesquisa na área.

Pode também ser visto que os gêneros que possuíram maior atividade antioxidante foram os gêneros *Rheum* e *Polygonum*, que deve ser levado em consideração como promissores produtores naturais de espécies antioxidantes gerando um maior interesse para a indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, C., Kümmerle, A., GUIDO, R. Perspectivas da Química Medicinal para o Século XXI: desafios e oportunidades. **Química Nova** v.41 n.4, p. 476-483, 2018.
- AYAZ, M., et al. Anti-Alzheimer's studies on β -sitosterol isolated from *Polygonum hydropiper* L. **Frontiers in Pharmacology**. v.8, 2016.
- AYAZ, M., et al. Comparative chemical profiling, cholinesterase inhibitions and anti-radicals properties of essential oils from *Polygonum hydropiper* L: A Preliminary anti- Alzheimer's study. **Lipids in Health and Disease**. v.14(1), 2015.
- BAO, T., et al. Antioxidant and antidiabetic properties of tartary buckwheat rice flavonoids after in vitro digestion. **Journal of Zhejiang University: Science B**. v. 2016, p.941-95, 2016.
- CAMPOS, M. T. G., LEME, F. de O. P. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

diagnóstico laboratorial. **Pubvet.** v.12(1), p.1-8, 2018.

CHANSIW, N., et al. Anti-inflammatory and Antioxidant Activities of the Extracts from Leaves and Stems of *Polygonum odoratum* Lour. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents. **Medicinal Chemistry.** v. 17 (12), p.941-95, 2018.

CHENG, F. R., et al. Ameliorative effect and mechanism of the purified anthraquinone-glycoside preparation from *Rheum palmatum* L. On type 2 diabetes mellitus. **Molecules.** v.24(8), 2019.

CHIU, Y. J., et al. Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Polygonum orientale* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice. **Journal of Food and Drug Analysis.** v. 26 (1), p. 369-379, 2018.

COSENTINI, L. A., SIMÃO, A. N. C., DICHI, I. Importância Do Estresse Oxidativo No Acidente Vascular. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR,** v.26, p.71-77, 2019.

EM, D., DA, C. *Avaliação da relação do estresse ocupacional com marcadores de estresse oxidativo e de inflamação em profissionais de saúde de unidades de terapia intensiva.* [s.l.] V.2019, p. 0–86, 2019.

HAHN, G. F., OLIVEIRA, J. R. de, BOCK, P. M. O papel do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) no diabetes mellitus. **Clinical and Biomedical Research.** v. 2017, p. 204 – 205, 2017.

KIM, S. Y., et al. Tartary buckwheat extract attenuated the obesity-induced inflammation and increased muscle PGC-1 α /SIRT1 expression in high fat diet-induced obese rats. **Nutrients.** [s.l.], v. 2019

KOTA, S., et al. Evaluation of therapeutic potential of the silver/silver chloride nanoparticles synthesized with the aqueous leaf extract of *Rumex acetosa*. **Scientific Reports.** v. 7(1), 2017.

KWON, O. J., et al. Protective effect of *Rhei Rhizoma* on reflux esophagitis in rats via Nrf2-mediated inhibition of NF- κ B signaling pathway. **BMC Complementary and Alternative Medicine.** v. 16(1), 2016

LAI, Y., et al. Polydatin alleviated alcoholic liver injury in zebrafish larvae through ameliorating lipid metabolism and oxidative stress. **Journal of Pharmacological Sciences.** v.138(1), p. 46-53, 2018.

LEE, E. H., et al. Emodin in *Rheum undulatum* inhibits oxidative stress in the liver via AMPK with Hippo/Yap signalling pathway. **Pharmaceutical Biology.** v.58(1),p. 333-341, 2020.

MACHADO, P. de A., et al. Mecanismos Moleculares de Ação Antioxidante de Vias Celulares Intrínsecas e do Resveratrol. **Enciclopédia Biosfera,** Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.13 n.23, p.751, 2016.

MENG, J., et al. The critical role of IL-10 in the antineuroinflammatory and antioxidative effects of *Rheum tanguticum* on activated microglia. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity.** v.2018, 2018

MHALLA, D., et al. Antioxidant, hepatoprotective, and antidepressant

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA FAMÍLIA POLYGONACEAE

- effects of rumex tingitanus extracts and identification of a novel bioactive compound. **BioMed Research International**. v. 2018, p. 6-9, 2018.
- MOSCA, S. S., et al. A importância dos antioxidantes na neutralização dos radicais livres: uma revisão. **Revista Saúde Em Foco**, v.9, p. 563–574, 2017.
- PARK, B., et al. The protective effect of Polygonum cuspidatum (PCE) aqueous extract in a dry eye model. **Nutrients**. v.10(10), 2018.
- RAJABIAN, A., et al. Rheum turkestanicum reduces glutamate toxicity in PC12 and N2a cell lines. **Folia Neuropathologica**. [v.l.], v.56, p. 354-361, 2018
- SADAUSKIENE, I. et al. The effects of buckwheat leaf and flower extracts on antioxidant status in mouse organs. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**.v.2018, 2018.
- SAHREEN, S., et al. Evaluation of Rumex hastatus leaves against hepatic fibrosis: A rat model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 17(1), 2017.
- SIMÕES, C. M. et al. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. **In Journal of Experimental Psychology: General**. v. 470, 2017.
- TSAI, P. W., et al. In vitro and in vivo anti-osteoarthritis effects of 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside from Polygonum multiflorum. **Molecules**. v.23(3), 2018.
- WANG, Y., et al. Rhein and rhubarb similarly protect the blood-brain barrier after experimental traumatic brain injury via gp91phox subunit of NADPH oxidase/ROS/ERK/MMP-9 signaling pathway. **Scientific Reports**. v.6, 2016.
- XU, M., et al. Argirein alleviates stress-induced and diabetic hypogonadism in rats via normalizing testis endothelin receptor A and connexin 43. **Acta Pharmacologica Sinica**. v.37 (2), p. 246-254, 2016.
- YANG, J., et al. Effect of Polygonum Multiflorum Thunb on liver fatty acid content in aging mice induced by D-galactose. **Lipids in Health and Disease**. v.18(1), 2019.
- YIN, L. L., et al. Effect of rhubarb on neonatal rats with bronchopulmonary dysplasia induced by hyperoxia. **Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**. v.20(5), p. 410-415, 2018.

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA
REVISÃO LITERÁRIA
CAPÍTULO 22

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Rafaelly Lins de Lima SANTOS ¹
Mariana Freire Caetano de FIGUEIREDO ¹
Alinne Villar de ARRUDA ²
Mathania Silva de Almeida REZENDE ²
Islania Giselia Albuquerque ARAÚJO ³

¹ Graduandas do curso de Farmácia, UFPB; ² Pós-Graduandas do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, UFPB; ³ Orientadora/Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas/UFPB.
rafaellylins@hotmail.com

RESUMO: Os benefícios oriundos de dietas a base de vegetais estão relacionados, em parte, a mecanismos antioxidantes, anti-inflamatórios e antimicrobianos. Estudos epidemiológicos apontam a relação entre o consumo de vegetais e um efeito protetor contra doenças. Isso ocorre porque os vegetais são naturalmente ricos em nutrientes e em compostos bioativos. Um exemplo desses vegetais são os do gênero dos crucíferos. Esses vegetais fazem parte da família botânica Brassicaceae. Estudos demonstram que compostos bioativos presentes nesses vegetais promovem ações benéficas frente a várias doenças. Além disso, estes estudos também demonstram que o principal efeito desses constituintes é na prevenção de neoplasias, como câncer de mama, de fígado e colorretal, porém, também foi visto o benefícios em doenças infecciosas, cardiovasculares e no diabetes mellitus. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento de dados referente aos compostos bioativos presentes nos vegetais crucíferos. Também, foi realizada uma revisão das principais atividades biológicas desses vegetais e assim, proporcionar um conhecimento de seus efeitos benéficos, como promissores

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

opções terapêuticas para o tratamento de diversas patologias. Diante do exposto, foi mostrado através dessa revisão que os vegetais crucíferos são componentes importantes para uma dieta saudável devido sua riqueza em nutrientes e fitoquímicos onde o aumento do consumo desses vegetais está associado a um risco reduzido de neoplasias e doenças crônicas.

Palavras-chave: Crucíferos. Glucosinolatos. Antioxidante.

INTRODUÇÃO

Os produtos naturais tem demonstrado benefícios para o tratamento e prevenção de doenças, sendo também uma importante fonte para obtenção e desenvolvimento de novos medicamentos (RAO et al., 2019). Estudos epidemiológicos apontam a relação entre o consumo de vegetais e um efeito protetor contra doenças (AMIOT-CARLIN, 2019). Isso ocorre porque os vegetais são naturalmente ricos em nutrientes e em compostos bioativos, e, dentre eles, destacam-se os do gênero crucífero (ABELLAN et al., 2019).

Os vegetais crucíferos fazem parte da família Brassicaceae e apresentam grande importância econômica e nutricional por todo o mundo (FAVELA-GONZÁLEZ; HERNÁNDEZ-ALMANZA; DE LA FUENTE-SALCIDO, 2020). A maioria das espécies pertencentes a essa família são compostas por vegetais como: repolho, brócolis e couve-flor que são amplamente consumidas devido ao aroma, sabor e principalmente por suas propriedades nutricionais que são muito reconhecidas (AIRES, 2015). Essas propriedades estão diretamente relacionadas a composição nutricional desses vegetais que são compostos por micronutrientes (aminoácidos, minerais e vitaminas), macronutrientes (proteínas, fibras) e

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

metabólitos secundários (FAVELA-GONZÁLEZ; HERNÁNDEZ-ALMANZA; DE LA FUENTE-SALCIDO, 2020). Os principais compostos bioativos presentes nesses vegetais são glucosinolatos, isotiocianatos, flavonoides e ácidos fenólicos os quais são responsáveis por fornecer sabores únicos, distintos e atividades benéficas para seus consumidores (ARGENTO, MELLILI, BRANCA, 2019).

As atividades quimioprotetoras desses vegetais foram estudadas pela primeira vez no início dos anos 90 em modelos cancerígenos (MORI et al., 2017). Além disso, é importante destacar a ampla capacidade antioxidante e a efetividade de diminuir o estresse oxidativo, e também a atividade antimicrobiana presente nesses compostos (RAMIREZ et al., 2020). Dessa forma, esses vegetais apresentam importante contribuição no tratamento de doenças crônicas como: neoplasias, obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e osteoporose (FAVELA-GONZÁLEZ;HERNÁNDEZ-ALMANZA; DE LA FUENTE-SALCIDO, 2020).

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento de dados referente aos compostos bioativos presentes nos vegetais crucíferos. Também, foi realizada uma revisão das principais atividades biológicas desses vegetais e assim, proporcionar um conhecimento de seus efeitos benéficos, como promissoras opções terapêuticas para o tratamento de diversas patologias.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão literária foi realizada através de pesquisas nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico nas quais foram

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

pesquisados artigos de revisões e artigos experimentais publicados ao longo dos últimos 5 anos. Foram escolhidos artigos completos publicados em inglês e português que não tivessem sido veiculados anteriormente ao ano de 2015. O critério de exclusão utilizado foram artigos que não estavam em concordância com o tema da revisão e que foram publicados antes do ano de 2015. Em seguida, os artigos foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão, e ao final da revisão, foi utilizado um total de 43 artigos considerados apropriados para o estudo. Os descritores utilizados na consulta foram: vegetais crucíferos, produtos naturais, Brassicaceae, glucosinolatos, isotiocianatos, compostos fenólicos, câncer, doenças crônicas, *cruciferous vegetables*, *natural products*, Brassicaceae, *glucosinolates*, *isothiocyanates*, *phenolic compounds*, *cancer*, *chronic diseases*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vegetais Crucíferos

Os vegetais crucíferos (brassica) fazem parte da família botânica Brassicaceae, pertencentes ao grupo das angiospermas dicotiledóneas que contem 3709 espécies e 338 gêneros distribuídos por todos os continentes, exceto na Antártica, e estudos sugerem que essa família tem origem no leste mediterrâneo e em regiões próximas (FAVELA-GONZALEZ et al., 2020; MANDRICH; CAPUTO, 2020).

No Brasil, o cultivo dessas hortaliças se destaca na produção olerícola, devido principalmente ao seu grande valor nutritivo e rápido retorno econômico sendo produzidas em propriedades

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

pequenas e em hortas domésticas, contribuindo para alimentação do brasileiro (SOUSA et al., 2017). Dessa forma, os vegetais brassica são alimentos corriqueiros na dieta e a introdução desses vegetais tem sido associado a vários benefícios para a saúde (FELKER et al., 2016).

Os compostos bioativos presentes nesses vegetais, que ocorre naturalmente nessas plantas, tem a capacidade de atuar em diversos alvos moleculares nas células, onde podemos destacar os glucosinolatos e compostos fenólicos como os flavonóides (SHANKAR et al., 2019). Além disso, o conteúdo e a concentração dos compostos bioativos variam consideravelmente durante o período de crescimento devido a fatores agronômicos, como luz, temperatura, disponibilidade de água e fertilidade do solo, as condições de processamento e cozimento pós-colheita também são fatores importantes na qualidade destes vegetais (FRANSCISCO et al., 2017).

Principais compostos bioativos presentes nos vegetais crucíferos

Os vegetais crucíferos contém diversos compostos promotores da saúde, como os glucosinolatos, compostos fenólicos e vitaminas (ABELLAN et al., 2019).

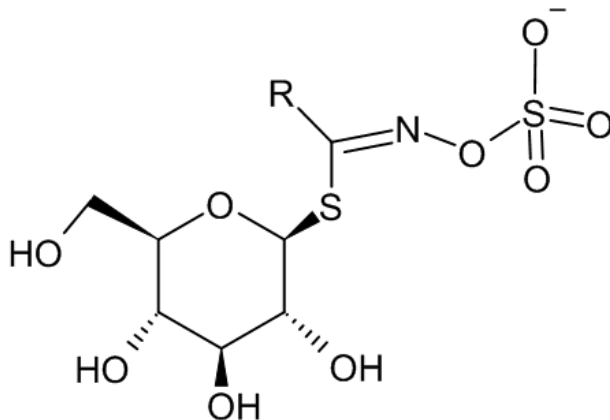
Glucosinolatos

Os glucosinolatos (figura 1) são metabólitos secundários sintetizados por inúmeras espécies pertencentes à família Brassicaceae (PRIETRO et al., 2019). Esses compostos são ânions formados por uma estrutura química ligada ao grupo tio-

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

hidroximato-o-sulfonato ligado a glicose e a uma cadeia lateral R que pode ser um grupo aquil, araquil ou indolil. Nas células vegetais esses metabólitos são estáveis. Porém, quando o tecido sofre algum processo de preparação ou na mastigação, a enzima mirosinase é liberada hidrolisando os glucosinolatos (BARBA et al., 2016; PALLIYAGURU, 2018). Grande parte das atividades biológicas desses compostos é devido aos produtos da sua hidrólise, como os isotiocianatos e o indol-3-carbinol (I3C) (PRIETRO et al., 2019; SANLIER; GULER-SABAN, 2018). Seus produtos são capazes induzir vários benefícios (CAPUANO, 2017).

Figura 1. Estrutura geral dos glucosinolatos



Fonte: BARBA et al., 2016

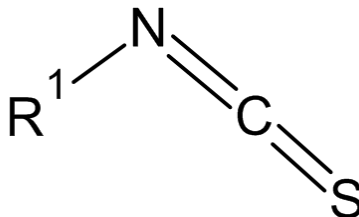
BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Isotiocianatos

Os isotiocianatos (figura 2) são compostos bioativos que desempenham um papel importante na saúde e na agricultura (ZULUAGA, 2019). Dessa forma, esses compostos são amplamente estudados devido a seus efeitos preventivos e terapêuticos. Os isotiocianatos são formados a partir da hidrólise de glucosinolatos, que também estão presentes nos vegetais crucíferos. Os glucosinolatos são hidrolisados em isotiocianatos devido ação da enzima mirosinase (PALLIYAGURU, 2018). Os isotiocianatos são compostos que apresentam estrutura $R-N = C = S$, onde R pode ser um grupo alquil ou aril (SHARMA et al., 2016).

Estudos demonstram que os isotiocianatos ajudam a prevenir vários tipos de câncer, como câncer de pulmão e de esôfago onde atuam inibindo a proliferação celular e induzindo apoptose (SHARMA et al., 2016). Além disso, esses compostos também apresentam atividades antimicrobianas, efeitos antioxidantes e anti-inflamatório (PAUL et al., 2019).

Figura 2. Estrutura geral dos isotiocianatos



Fonte: SHARMA et al, 2016

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

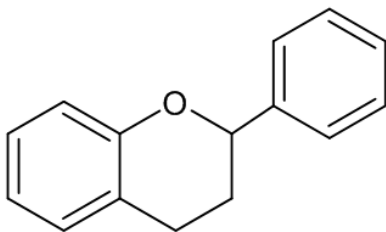
Flavonoides

Os flavonoides (figura 3) são formados por um grupo de compostos fenólicos presentes em altas concentrações em vegetais e frutas, envolvidos na formação de características organolépticas. Também atuam como agentes de defesa contra insetos presentes nas plantas. Além disso, são responsáveis por ter ações benéficas para a saúde (WEN et al., 2017; BADSHA, 2018). A estrutura química fundamental é composta por um esqueleto com 15 átomos de carbonos constituídos por dois anéis benzênicos ligados por uma cadeia de três carbonos entre elas e um oxigênio como heteroátomo (SANTOS; RODRIGUES, 2017). Podem ser divididos em várias subclasses devido variações em sua estrutura básica, as subclasses incluem flavonóis, flavonas, isoflavonas, antocianinas (RAES et al., 2018).

Esses metabólitos secundários são responsáveis por inúmeras atividades nas plantas, tais como: proteção contra raios ultravioletas e insetos, mas além dessas características, os flavonoides também apresentam importantes propriedades farmacológicas, como por exemplo: propriedades anticancerígenas, antioxidante, anti-inflamatória, antiviral, entre outras (SANTOS; RODRIGUES, 2017).

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Figura 3. Estrutura geral dos flavonoides



Fonte: DOS SANTOS & RODRIGUES, 2017

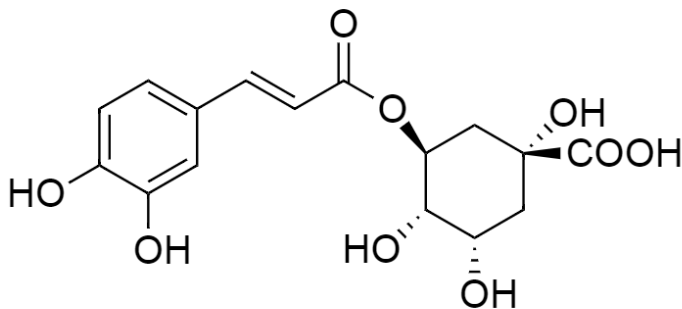
Ácidos Hidroxicinâmicos

O grupo que compõe os ácidos hidroxicinâmicos (figura 4) é formado por compostos altamente polares, apresentando estrutura com nove átomos de carbono geralmente presos a parede celular da planta (CALINOIU; VODNAR, 2018). As principais funções desses compostos nas plantas são crescimento, pigmentação, reprodução e proteção contra patógenos (ROSA et al., 2016). Porém, o grande interesse por esses metabólitos é devido ao seu alto potencial de conservação de alimentos e o alto potencial terapêutico (BIALECKA-FLORJAŃCZYK; FABISZEWSKA; ZIENIUK, 2018). As propriedades farmacológicas desencadeadas pelos ácidos hidroxicinâmicos é devido a presença de funções hidroxila ligadas ao anel aromático (CALINOIU; VODNAR, 2018).

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Uma das principais atividades biológicas desses compostos é sua alta capacidade antioxidante, no qual estão relacionados à proteção ao DNA e membranas lipídicas contra espécies reativas de oxigênio, sugerindo seu uso como prevenção de doenças ligadas ao estresse oxidativo (URIA-ONAS, 2016).

Figura 4. Estrutura geral dos ácidos hidroxicinâmicos



Fonte: CALINOIU; VODNAR, 2018

Vitaminas e minerais

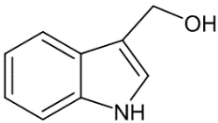
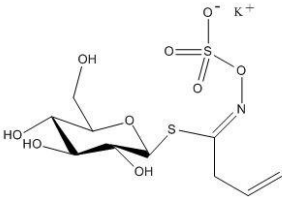
Os vegetais Brassica são ricos em vitaminas C e E e carotenóides, que têm o potencial de prevenir e tratar doenças malignas e degenerativas, também possuem uma grande quantidade de folato que diminui o risco de doenças vasculares, de neoplasias e defeitos no tubo neural (SANLIER; GULER-SABAN, 2018).

Além disso, nesses vegetais predominam carotenóides como o β -caroteno, luteolina, e quantidades variáveis de zeaxantina, criptoxantina, neoxantina e violaxantina (RAMIREZ et al., 2020).

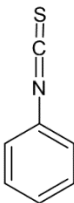
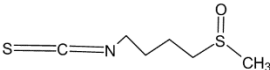
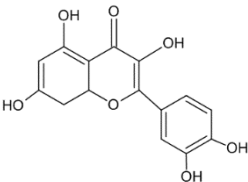
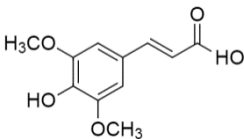
BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA
REVISÃO LITERÁRIA

Também apresentam minerais como cálcio, ferro, potássio, cloro, enxofre e estrôncio (SANLIER; GULER SABAN, 2018).

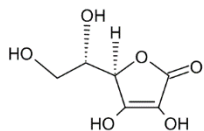
Quadro 1. Exemplo de compostos presentes nos vegetais crucíferos e principais atividades farmacológicas

Classe	Exemplos	Propriedades farmacológicas	Referências
Glucosinolato	 INDOL-3-CARBINOL	Anticancerígena Antioxidante Anti-inflamatório	ABELLAN et al., 2019 CARROLL et al., 2019 JIANG et al., 2019
	 SINIGRINA	Analgésico Hipoglicemiante Antimicrobiana	SANLIER; GULER-SABAN, 2018

**BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA
REVISÃO LITERÁRIA**

<p align="center">Isotiocianato</p>	 <p align="center">FENILISOTIOCIANATO</p>	<p align="center">Anticancerígenas Antioxidante Anti-inflamatório Antimicrobiana Analgésico</p>	<p align="center">ABELLAN et al., 2019 BERNKOPF et al., 2018 SHARMA et al., 2016 ;</p>
	 <p align="center">SULFORAFANO</p>	<p align="center">Anti-inflamatório Antifungico Antibacteriano</p>	<p align="center">SHARMA et al., 2016 YAMAGISHI; MATSUI, 2016</p>
<p align="center">Flavonoide</p>	 <p align="center">QUERCETINA</p>	<p align="center">Anticancerígenas Antioxidante Anti – inflamatório Antiviral</p>	<p align="center">ABELLAN et al., 2019 DOS SANTOS; RODRIGUES, 2017</p>
<p align="center">Ácido Hidroxina-mico</p>	 <p align="center">ÁCIDO SINÁPICO</p>	<p align="center">Antioxidante Anti – inflamatório Antimicrobiana Hipoglicemiante</p>	<p align="center">ABELLAN et al., 2019 CALINOIU; VODNAR, 2018</p>
<p align="center">Vitaminas</p>		<p align="center">Anticancerígenas Antioxidante</p>	<p align="center">ABELLAN et al., 2019 FRANCISCO et al., 2017 SANLIER; GULER-SABAN, 2018</p>

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA



VITAMINA C

Fonte: Elaboração própria. 2020

Atividades biológicas dos compostos bioativos encontrados nos vegetais brassica

Compostos encontrados nas hortaliças crucíferas tem sido diretamente relacionados a efeitos benéficos para a saúde humana, onde essa atividade biológica gera diferentes benefícios para a saúde, tais como anticâncer, atividade anti-inflamatória e atividade cardioprotetora, estas atividades são devido a presença de glucosinolatos, isotiocianatos, e polifenóis considerados os principais compostos presentes nesses vegetais e os mais estudados quanto a sua estrutura, mecanismo de ação e os efeitos em células humanas (ŠAMEC; SALOPEK-SONDI, 2019; ARGENTO; MELLILI; BRANCA, 2019). Além disso, também foi relatado em estudos que esses compostos apresentam atividade antimicrobiana, inibindo o crescimento de bactérias gram-positivas, gram-negativas, leveduras e de fungos (FAVELA-GONZALEZ et al., 2020).

Também é importante ressaltar que fatores como processamento e manuseio implica diretamente na composição dos compostos bioativos presentes nos vegetais crucíferos, impactando diretamente em suas propriedades sensoriais, nutricionais e biológicas (MARTINEZ el al., 2020). Estudos

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

realizados com couve-flor demonstra que os efeitos dos processos de branqueamento e da fervura, respectivamente, geram perdas nas concentrações de aminoácidos, proteínas e minerais, além de conteúdos que compõem os fitoquímicos causando perda de seu potencial bioativo (ALI, 2015). Em contrapartida, a ação de ferver os vegetais como rabanetes e couve, potencializa a atividade antioxidante, porém, em vegetais como repolho roxo, repolho branco e brócolis essa atividade é reduzida após processo de fervura (FAVELA-GONZALEZ et al., 2020).

Atividade Antineoplásica

Os vegetais da família dos crucíferos são conhecidos por seus efeitos antineoplásicos e de proteção do material genético (SANLIER; GULER-SABAN, 2018). Diante disso, evidências epidemiológicas sugerem que dietas contendo vegetais crucíferos estão associadas à redução de neoplasias, no qual estudos atribuíram essa atividade antineoplásica a produtos oriundos de metabólitos secundários presentes nesses vegetais (LAFARGA et al., 2018).

Câncer colorretal e câncer de fígado: os efeitos preventivos dos vegetais crucíferos envolvem muitos mecanismos, tais como: modulação das enzimas de biotransformação, indução de apoptose através da formação de metabólitos secundários de glucosinolatos, controle do crescimento de células cancerígenas via parada do ciclo celular (PAN et al., 2018). O isotiocianato sulforafano (SFN), de ocorrência natural nesses vegetais, reduz crescimento de câncer colorretal através de mecanismos como morte celular e inibição da proliferação

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

celular (BERNKOPF et al., 2018). Além disso, a sinigrina que é um dos principais componentes do glucosinolato encontrado nos vegetais crucíferos, inibe significativamente a proliferação de células tumorais hepáticas por uma via dependente de p53 (SANLIER; GULER-SABAN, 2018).

Câncer de mama: O I3C é um metabólito secundário obtido da hidrólise de glucosinolatos (JIANG et al., 2019). Esse composto tem atividades descritas no câncer de mama, que mostraram que o I3C e o DIM (3,3'-diindolilmetano), seu metabólito, induzem os genes CYP450 CYP1A1, 1A2, 1B1 que codificam enzimas do catabolismo de estrogênio, pois esse hormônio pode contribuir para o desenvolvimento do câncer de mama atuando como promotores, estimulando proliferação celular, induzindo genotoxicidade através da reação de sua atividade metabólitos com DNA agindo assim como iniciadores do tumor (LICZNERSKA & BAER-DUBOWSKA, 2016).

Câncer de pâncreas: Em um estudo foi investigado os efeitos do isotiocianato de benzila (BITC), um composto pertencente a família dos isotiocianatos, onde duas linhas celulares de câncer de pâncreas humano foram tratadas com BITC e depois expostas aos raios X, sendo possível observar aumento no número de células apoptóticas, e, dessa forma, concluiu-se que o BITC tem o potencial de ser um complemento à terapia de radiação existente para carcinoma pancreático (SANLIER; GULER-SABAN, 2018).

Atividade Anti-inflamatória

Substâncias bioativas presentes nos vegetais crucíferos podem reduzir o processo inflamatório através da ativação de

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

enzimas de desintoxicação, da eliminação de radicais livres e induzindo funções imunológicas (SANLIER & GULER-SABAN, 2018). Os isotiocianatos, como o sulforafano, age diminuindo a secreção de molécula inflamatórias e reduzindo a ligação do DNA ao fator nuclear kappa B (NF- κ B), um fator de transcrição pró-inflamatório (SHARMA et al., 2016).

Atividade Antioxidante

Compostos fenólicos são um dos principais compostos antioxidantes presentes nos vegetais crucíferos, eles existem predominantemente como estruturas conjugadas e possuem propriedades como a produção de peróxido de hidrogênio na presença de certos metais e capacidade de eliminar eletrófilos (FAVELA-GONZALEZ et al., 2020).

Compostos como os isotiocianatos presentes nos vegetais crucíferos catalisam a incorporação de glutathione para servir de substrato para a glutathione-S-transferase, um grupo de enzimas da fase II envolvidas da desintoxicação de carcinógenos, produtos do estresse oxidativo e toxinas ambientais (SANLIER & GULER-SABAN, 2018). A indução de enzimas da fase II interagem com a proteína 1 (Keap 1) que está associado com o fator de transcrição Nrf2 (JIMÉNEZ-OSORIO; GONZALEZ-REYES; PEDRAZA-CHAVERRI, 2015). Quando uma célula recebe estímulos estressores, tais como aumento de ERO (espécies reativas de oxigênio) e ERN (espécies reativas de nitrogênio), resíduos reativos de cisteína em Keap1 são oxidados, induzindo mudança conformacional da proteína e consequente liberação do Nrf2 (HAHN; OLIVEIRA; BOCK, 2017). O Nrf2 é conhecido por ser um importante ativador

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

transcricional de genes antioxidantes, sendo um fator importante para produção de respostas antioxidantes (PALLLEVINE, 2015). Além disso, os vegetais crucíferos são ricos em vitaminas A, B6, C e K, bem como luteína, zeaxantina, outros carotenóides e tocoferóis que agem como antioxidantes naturais (FRANCISCO et al., 2017).

Atividade protetora no sistema cardiovascular

Alguns dos efeitos promotores a saúde dos vegetais brassica incluem a redução do risco de doenças crônicas, particularmente doenças cardiovasculares (CARROLL et al., 2019). Em um estudo de coorte com mulheres de 70 anos de idade ou mais, a ingestão de vegetais crucíferos foi inversamente associada à mortalidade por doença vascular arteriosclerótica (BLEKKENHORST et al., 2017). Já em um estudo desenvolvido com ratos, o sulforafano, um isotiocianato, inibe a formação *in vitro* de produtos finais de glicação avançada (AGEs), suprime as reações inflamatórias induzidas por AGE na aorta, reduzindo receptor para expressão de AGEs e diminui os níveis séricos de AGEs em humanos (YAMAGISHI; MATSUI, 2016).

Atividade hipoglicemiante

No diabetes mellitus (DM) os efeitos de brotos crucíferos foram demonstrados usando rabanete japonês em ratos diabéticos normais e induzidos por estreptozotocina, onde a ingestão do rabanete diminuíram os níveis plasmáticos de frutamina e glicose com uma diminuição no nível plasmático de insulina,

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

demonstrando que a hipoglicemia causada pela ingestão de brotos de rabanete não poderia ser devida a um aumento da produção de insulina, e sim devido a uma sensibilidade aprimorada ou a uma atividade semelhante à insulina (ABELLAN et al., 2019). Recentemente, também estudaram a atividade metabólica de isotiocianatos obtidos de brotos de rabanete em *Drosophila melanogaster* (mosca-das-frutas), demonstrando uma diminuição no conteúdo de glicose nessas moscas (BAENAS et al., 2017).

Atividades antimicrobianas

Os vegetais contêm diferentes tipos de moléculas que servem de defesas contra patógenos, como por exemplo, o brócolis, vegetal da família dos crucíferos, é rico em componentes como sulfurafanos, ácidos orgânicos e compostos fenólicos e que apresentam atividades antifúngicas e antibacterianas (PACHECO-CANO, 2018). A hidrólise de glucosinolatos por ação da enzima mirosinase origina produtos específicos que afetam o crescimento de diferentes microrganismos (BARBIERI et al., 2017). Estudos relatam que os isotiocianatos, produtos dos glucosinolatos, exerce atividade inibitória contra um grande número de microrganismos, incluindo fungos e bactérias patogênicas como *Salmonella*, *Escherichia*, *Bacillus* e *Staphylococcus* (FAVELA-GONZALEZ et al., 2020). Além disso, a maioria dos glucosinolatos agem de maneira sinérgica com antibióticos convencionais, potencializando seu efeito (MELROSE, 2019).

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

CONCLUSÕES

Os compostos bioativos presentes nos vegetais crucíferos desencadeiam múltiplos benefícios para a nutrição e saúde humana. Vários estudos relatam que a ingestão de alimentos ricos em compostos com alto teor de vitaminas e fitoquímicos reduzem uma ampla variedade de condições, como neoplasias, doenças crônicas e doenças infecciosas. Os vegetais crucíferos apresentam um amplo espectro de atividades biológicas, onde muitos desses efeitos benéficos incluem a prevenção do estresse oxidativo, indução de enzimas, estimulação do sistema imunológico, prevenção contra neoplasias, bem como redução da proliferação de células cancerígenas. Dessa forma, os vegetais crucíferos foram identificados como componentes importantes para uma alimentação saudável devido a sua riqueza em nutrientes e fitoquímicos promotores da saúde, sendo uma excelente alternativa para compor dietas balanceadas para fornecer energia e nutrientes para a saúde e bem estar do ser humano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIOT-CARLIN, M. J. Fruit and vegetable consumption: what benefits, what risks?. **La Revue du praticien**, v. 69, n. 2, p. 139-142, 2019.
- ABELLÁN, Á. et al. Sorting out the value of cruciferous sprouts as sources of bioactive compounds for nutrition and health. **Nutrients** v. 11, n. 2, p. 429, 2019.
- AIRES, A. Brassica composition and food processing. In: **Processing and Impact on Active components in Food**. Academic Press, p. 17-25, 2015.
- ARGENTO, S.; MELILLI, M. G.; BRANCA, F. Enhancing Greenhouse Tomato-Crop Productivity by Using Brassica macrocarpa Guss. Leaves for Controlling Root-Knot Nematodes. **Agronomy**, v. 9, n. 12, p. 820, 2019.
- BARBA, F. J. et al. Bioavailability of glucosinolates and their breakdown products: impact of processing. **Frontiers in nutrition**, v. 3, p. 24, 2016.

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

- BADSHA, H. Role of diet in influencing rheumatoid arthritis disease activity. **The open rheumatology journal**, v. 12, p. 19, 2018.
- BAENAS, N. et al. Broccoli and radish sprouts are safe and rich in bioactive phytochemicals. **Postharvest Biology and Technology**, v. 127, p. 60-67, 2017.
- BARBIERI, R. et al. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity. **Microbiological research**, v. 196, p. 44-68, 2017.
- BLEKKENHORST, L. et al. Cruciferous and allium vegetable intakes are inversely associated with 15-year atherosclerotic vascular disease deaths in older adult women. **Journal of the American Heart Association**, v. 6, n. 10, p. e006558, 2017.
- BERNKOPF, et al. Sulforaphane inhibits growth and blocks Wnt/ β -catenin signaling of colorectal cancer cells. **Oncotarget**, v. 9, n. 74, p. 33982, 2018.
- BIAŁECKA-FLORJAŃCZYK, E.; FABISZEWSKA, A.; ZIENIUK, B. Phenolic acids derivatives-biotechnological methods of synthesis and bioactivity. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 19, n. 14, p. 1098-1113, 2018.
- CARROLL, J.; McEwen, B; The health benefits of glucosinolates, indole-3-carbinol and sulforaphane from broccoli: A brief report. **Journal of the Australian Traditional-Medicine Society**, v. 25, n. 3, p. 142, 2019.
- CAPUANO, E. et al. Food as pharma? The case of glucosinolates. **Current pharmaceutical design**, v. 23, n. 19, p. 2697-2721, 2017.
- DOS SANTOS, D. S.; RODRIGUES, M. M. F. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 3, p. 29-35, 2017.
- FAVELA-GONZÁLEZ, K. M.; HERNÁNDEZ-ALMANZA, A. Y.; DE LA FUENTE-SALCIDO, N. M. The value of bioactive compounds of cruciferous vegetables (Brassica) as antimicrobials and antioxidants: A review. **Journal of Food Biochemistry**, p. e13414, 2020.
- FELKER, P.; BUNCH, R.; LEUNG, A. M. Concentrations of thiocyanate and goitrin in human plasma, their precursor concentrations in brassica vegetables, and associated potential risk for hypothyroidism. **Nutrition reviews**, v. 74, n. 4, p. 248-258, 2016.
- FRANCISCO, M. et al. Nutritional and phytochemical value of Brassica crops from the agri-food perspective **Annals of Applied Biology**, v. 170, n. 2, p. 273-285, 2017.
- HAHN, G. F.; DE OLIVEIRA, J. R.; BOCK, P. M. O papel do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) no diabetes mellitus. **Clinical & Biomedical Research**, v. 37, n. 3, 2017.

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

JIMÉNEZ-OSORIO, A. S.; GONZALEZ-REYES, S.; PEDRAZA-CHAVERRI, J. Natural Nrf2 activators in diabetes. **Clinica chimica acta**, v. 448, p. 182-192, 2015.

JOHNSON, T. L.; DINKOVA-KOSTOVA, A. T.; FAHEY, Jed W. Glucosinolates from the Brassica vegetables and their health effects. In: **Encyclopedia of Food and Health**. Elsevier Inc., p. 248-255, 2015.

LAFARGA, T. et al. Effects of thermal and non-thermal processing of cruciferous vegetables on glucosinolates and its derived forms. **Journal of food science and technology**, v. 55, n. 6, p. 1973-1981, 2018.

MANDRICH, L.; CAPUTO, E. Brassicaceae-Derived Anticancer Agents: Towards a Green Approach to Beat Cancer. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 868, 2020.

MELROSE, J. The Glucosinolates: A Sulphur Glucoside Family of Mustard Anti-Tumour and Antimicrobial Phytochemicals of Potential Therapeutic Application. **Biomedicines**, v. 7, n. 3, p. 62, 2019.

PAN, J. et al. Cruciferous vegetables and colorectal cancer prevention through microRNA regulation: A review. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 12, p. 2026-2038, 2018.

PALL, M. L.; LEVINE, S. Nrf2, a master regulator of detoxification and also antioxidant, anti-inflammatory and other cytoprotective mechanisms, is raised by health promoting factors. **Sheng Li Xue Bao**, v. 67, n. 1, p. 1-18, 2015.

PACHECO-CANO, R. et al. Antimicrobial activity of broccoli (*Brassica oleracea* var. *italica*) cultivar Avenger against pathogenic bacteria, phytopathogenic filamentous fungi and yeast. **Journal of applied microbiology**, v. 124, n.1, p. 126-135, 2018.

PAUL, S. et al. Phytochemical and Health-Beneficial Progress of Turnip (*Brassica rapa*). **Journal of food science**, v. 84, n. 1, p. 19-30, 2019.

PALLIYAGURU, D. L. et al. Isothiocyanates: Translating the power of plants to people. **Molecular nutrition & food research**, v. 62, n. 18, p. 1700965, 2018.

PRIETO, M. A.; LÓPEZ, C. J.; SIMAL-GANDARA, J. Glucosinolates: Molecular structure, breakdown, genetic, bioavailability, properties and healthy and adverse effects. In: **Advances in food and nutrition research**. Academic Press, p. 305-350, 2019.

RAO, T. et al. The pharmacogenetics of natural products: A pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. **Pharmacological research**, v. 146, p. 104283, 2019.

RAMIREZ, D. et al. Functional Ingredients From Brassicaceae Species: Overview and Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1998, 2020.

BENEFÍCIOS DOS VEGETAIS CRUCÍFEROS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO LITERÁRIA

- RAHMAN, M. et al. Brassicaceae mustards: traditional and agronomic uses in Australia and New Zealand. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 231, 2018.
- RES, A; DODD, G. F.; SPENCER, J. P. The effects of flavonoids on cardiovascular health: a review of human intervention trials and implications for cerebrovascular function. **Nutrients**, v. 10, n. 12, p. 1852, 2018.
- RODRÍGUEZ-GARCÍA, C. et al. Naturally lignan-rich foods: a dietary tool for health promotion?. **Molecules**, v. 24, n. 5, p. 917, 2019.
- ROSA, L. S. et al. Anticancer properties of phenolic acids in colon cancer—a review. **J Nutr Food Sci**, v. 6, n. 2, p. 1-7, 2016.
- SHANKAR, S. et al. Brassicaceae-A Classical Review on Its Pharmacological Activities. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 55, n. 1, p. 107-113, 2019.
- ŠAMEC, D.; SALOPEK-SONDI, B. Cruciferous (Brassicaceae) vegetables. In: **Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements**. Academic Press, p. 195-202, 2019.
- SANLIER, N.; GULER, S. M. The benefits of Brassica vegetables on human health. **J. Hum. Health Res**, v. 1, p. 1-13, 2018.
- SOUSA, E. E. M. et al. Uso de bioestimulantes na produção de mudas de variedades de *Brassica oleracea* L. **Cadernos de Agroecologia**, v. 13, n. 1, 2018.
- URÍAS-ORONA, V. et al. Ácidos fenólicos con actividad antioxidante en salvado de maíz y salvado de trigo. **Ecosistemas y recursos agropecuarios**, v. 3, n. 7, p. 43-50, 2016.
- WEN, L. et al. Structure, bioactivity, and synthesis of methylated flavonoids. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1398, n. 1, p. 120-129, 2017.
- YAMAGISHI, S. I.; MATSUI, T. Protective role of sulphoraphane against vascular complications in diabetes. **Pharmaceutical biology**, v. 54, n. 10, p. 2329-2339, 2016.
- ZULUAGA, D. L. et al. Overexpression of the MYB29 transcription factor affects aliphatic glucosinolate synthesis in *Brassica oleracea*. **Plant molecular biology**, v. 101, n. 1-2, p. 65-79, 2019.

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

CAPÍTULO 23

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Manoel Vieira DUVIRGENS¹

Petruska Pessoa da Silva SOUZA¹

César Augusto Costa de MEDEIROS²

Anderson Fellyp Avelino DINIZ³

Bagnólia Araújo da SILVA⁴

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ² Mestrando do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/CCS, UFPB; ³ Doutorando do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/CCS, UFPB ⁴ Orientadora/Professora do Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS/UFPB

manoelvieiraduvirgens@gmail.com

cesaracmcosta@gmail.com

petruskapessoa@gmail.com

bagnolia@lft.ufpb.br

Resumo: A disfunção erétil (DE) é uma doença caracterizada pela incapacidade de manter e/ou alcançar uma ereção suficiente, que permita uma atividade sexual satisfatória, e possui etiologias variadas e complexas, podendo ser vasculares, neurológicas e iatrogênicas. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi avaliar a contribuição da iatrogenia na indução da DE. Para isso, realizou-se uma revisão de literatura com abordagem descritiva e investigativa nas bases de dados PubMed, Science Direct, Hindwai, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde e foram selecionados artigos dos últimos 4 anos, tendo um total de 150 artigos selecionados. O estudo evidenciou que o uso de medicamentos anti-hipertensivos, antidepressivos e antiácidos podem levar ao desenvolvimento da doença pela diminuição da disponibilidade do óxido nítrico (NO), componente essencial no mecanismo do relaxamento dos corpos cavernosos. Diante do exposto, pode-se concluir que o uso desses medicamentos sem um acompanhamento de um profissional qualificado piora o quadro da DE, bem como a

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

falta de adesão aos tratamentos podem agravar doenças já existentes, resultando em uma baixa qualidade de vida dos usuários.

Palavras-chaves: Disfunção erétil. Iatrogenia. Automedicação.

INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é uma doença sexual masculina multifatorial que causa alterações em qualquer um dos componentes da resposta erétil, apresentando as etiologias neurogênica, vasculogênica ou iatrogênica (MCMAHON; 2019). Caracteriza-se pela inaptabilidade constante ou recorrente do homem de alcançar e/ou perdurar a ereção peniana o suficiente para uma relação sexual bem-sucedida, levando à insatisfação sexual (CERDA et al; 2020).

Estima-se que mundialmente 50% dos homens acima de 40 anos tenham algum grau de DE e um aumento dessa incidência vem sendo observada. No Brasil, estudos epidemiológicos evidenciaram uma prevalência entre 43 e 46% na mesma faixa etária, que equivalem a 16 milhões de pessoas. Esses dados estão relacionados ao fato da doença ser mais predominante em países subdesenvolvidos, no quais a população tem um baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e baixa escolaridade (SARRIS, et al., 2016; TABOSA et al., 2017).

O processo da ereção peniana é um evento abstruso e é controlado pelos sistemas vascular, hormonal e neurológico. O desenvolvimento da ereção depende do contexto em que ocorre e da participação de diferentes mecanismo endócrinos centrais e periféricos neurais e/ou humorais que regula a

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

resposta sexual, sendo muitas vezes um evento não muito compreendido (JEON et al., 2009; WANG et al., 2018)

O mecanismo da ereção peniana se dá pelo relaxamento dos corpos cavernosos que irá resultar no preenchimento dos espaços lacunares na cavernosas pelo sangue, levando à compressão das vênulas subtônicas e o bloqueio do fluxo venoso. Em nível molecular, a gênese da ereção peniana depende da neurotransmissão colinérgica, pois a mesma é crucial para a gênese da cascata de sinalização, pois a partir da liberação da acetilcolina (ACh) pelas fibras nervosas colinérgicas parassimpáticas que se liga no receptor M3 presente nas células musculares lisa em seguida ativa a fosfolipase C beta 1 (PLC β 1) que uma vez ativa irá atuar sobre fosfolípídeos de membrana havendo assim a liberação de segundos mensageiros que irão induzir o aumento da concentração de cálcio intracelular, esse aumento do Ca⁺² irá favorecer a formação do complexo 4Ca⁺² Calmodulina que uma vez formado irá induzir a ativação da sintase de óxido nítrico endotelial favorecendo assim a liberação do óxido nítrico (NO), o principal mediador do relaxamento cavernoso (YAFI et al., 2016).

O NO se liga e ativa a guanilil cicase solúvel (CGS), que aumenta os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) e que levam a liberação do óxido nítrico (NO) e que é o principal neurotransmissor neste processo, no qual provoca a diminuição dos níveis de Ca²⁺. Similarmente, as fibras nervosas não adrenérgicas e não colinérgicas (NANC) liberam o óxido nítrico que induz a hiperpolarização, pois essa via leva a ativação da ciclase de guanilil solúvel (CGS), que aumenta os níveis de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que ativa a proteína

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

cinase C (PKC) a qual por fosforilação de alvos específicos levando à diminuição dos níveis de Ca^{2+} . Essas vias de sinalização têm como resultante o relaxamento das células musculares lisas penianas. No entanto, qualquer alteração nas vias de sinalização e/ou nos componentes dessa cascata provocará a disfunção erétil (SOPKO, N; HANNAN, J; BIVALACQUA, T., 2014; ZEWDIE et al., 2020). Dentre as causas que podem levar ao desenvolvimento da DE, destaca-se a iatrogenia, definida como um dano causado por profissionais de saúde, em qualquer tipo de prática seja ela de diagnóstico ou terapêutica, direta ou indiretamente ao paciente (MANSO, 2018). Dessa forma uma das maneiras que a iatrogenia pode induzir a DE é através do uso de medicamentos que aumentam as chances de desenvolver a DE, como por exemplo os antidepressivos, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), medicamentos para o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB), relaxante muscular e antiulcerogênicos. Essas classes de medicamentos foram elencadas, pois seus mecanismos de ação levam a diminuição da ereção peniana, podendo ser através da perda de libido, diminuição do relaxamento dos corpos cavernosos ou comprometimento da função sexual (ALBREIKI, 2020; PASTUSZAK, 2014)

Já se sabe que a baixa adesão aos medicamentos anti-hipertensivos provoca uma série de danos vascular, e, como o uso de algum destes tem como efeito adverso a DE, existe um questionamento acerca de sua utilização, entretanto não o utilizar pode levar ao surgimento de novas problemas como enrijecimento vascular que podem agravar a DE (MANOLIS et al., 2020).

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Dentro desse contexto, o presente estudo tem como objetivo verificar o efeito iatrogênico na DE, bem como analisar quais os principais classes de medicamentos que estão associados ao desenvolvimento da doença e as consequências do manejo inadequado da farmacoterapia dos usuários.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em um estudo descritivo por meio de procedimento reflexivo, sistemático e crítico. Utiliza-se uma revisão bibliográfica, tendo como metodologia, a documentação indireta. O conteúdo aborda as relações da iatrogenicidade na DE e sua indução ao aumento da gravidade. Para a realização do estudo, seguiu-se as seguintes etapas necessárias para sua execução:

1º etapa: realizou-se uma grande pesquisa nas bases de dados mencionados posteriormente para definição do tema a partir da linha de pesquisa do Laboratório de Farmacologia Funcional (LFF) da Universidade Federal da Paraíba e verificou-se que tem poucos estudos na literatura sobre a relação da iatrogenia com a DE.

2º etapa: aplicação de critérios de exclusão e inclusão: o levantamento bibliográfico foi realizado nos meses de abril a junho de 2020, por meio de uma busca de publicações indexadas nas bases de dados: Scientific Electronic Library (SciELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), PubMed, SciVerse Scopus, ScienceDirect, Hindawi Publishing Corporation (Hindawi), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por meio do cruzamento dos descritores em inglês determinados pelo DeCs: cardiovascular diseases and erectile

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

dysfunction, erectile dysfunction and mechanism, pathophysiology and erectile dysfunction e erectile dysfunction and metabolic diseases.

Os critérios de inclusão foram: pesquisas que apresentassem o envolvimento do assunto com a DE, o mecanismo de ação que garanta a interligação entre a doenças e suas causas advindas da iatrogenicidade, junto a demais consequências que isso pode causar. Apresentar publicação como artigos originais, na íntegra, indexados nas bases de dados propostas, disponíveis apenas em inglês, nos últimos 4 anos, cujos textos retratassem a temática. Quanto aos critérios de exclusão: trabalhos que não se apresentassem na íntegra nas bases de dados e nas bibliotecas pesquisadas, como também aqueles que não coincidiam correlação entre a DE e os problemas mencionadas anteriormente, com também foram excluídos trabalhos presentes em livros, revisões bibliográficas, editoriais, dissertações e teses.

3ª Etapa: resultados. Após o cruzamento dos descritores obteve-se um somatório de 500 artigos. Com a primeira filtração da pesquisa foram identificadas 300 obras, sendo pré-selecionadas 250 estudos pela leitura dos títulos e resumos. Após a leitura dos artigos na íntegra, apenas 150 foram selecionados, dos anos de 2016, 2017, 2019 e 2020 por serem condizentes com a questão norteadora do presente estudo.

4ª Etapa: categorização dos estudos selecionados: foram analisados os artigos individualmente e as temáticas foram definidas a partir do uso de medicamentos para o tratamento das principais doenças crônicas que tem relação com a DE e como se dar a procedência da farmacoterapia, como por exemplo associação do uso de anti-hipertensivo no

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

agravamento da DE, condução inapropriada da farmacoterapia com os pacientes acometidos com a doença e os principais motivos da escassez das pessoas na procura de melhorar sua satisfação sexual e , em seguida, realizou-se a análise. Para subsidiar as discussões e interpretação a partir dos artigos selecionados na revisão, foi executada uma análise de referências dos estudos encontrados nas bases de dados selecionadas.

5ª Etapa: análise e interpretação: de maneira criteriosa, observando os dados encontrados em cada estudo, como foi elaborado cada resultados, e o que os novos estudos sobre a descobertas de mecanismo de ação vem revelando para explicar as dúvidas existente sobre a do uso de medicamentos com a doença e as conclusões que cada autor apresentou, foram verificadas as possíveis contribuições para elucidar as conectividades das temáticas com a doença em estudo na presente pesquisa.

6ª Etapa: apresentação da revisão/síntese do conhecimento: foram buscadas as conclusões que melhor retratavam a correlação dos uso de medicamentos com a gênese da DE e outros motivos que poderiam estar causando isso, a partir do que foi demonstrado em cada estudo, realizando uma interpretação a respeito das respostas obtidas para atingir o objetivo proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de buscar a cura para as suas doenças, os usuários do sistema de saúde recorrem a ajuda de profissionais para que seja realizada intervenções para este fim, entretanto algumas destas podem levar a um dano material ou psíquico ao

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

usuário e a esse processo damos o nome de iatrogenia (TAVARES, 2007). Embora os idosos sejam os mais afetados por essa condição, seja pelo uso de polifarmácia, o que aumenta o surgimento de efeitos adversos devido ao sinergismo que pode ocorrer entre as classes de medicamentos utilizadas, ou pela falta de comunicação entre os vários prescritores ao qual o idoso frequenta, eles não são os únicos que podem sofrer com esse processo (BONNET-ZAMPONI, 2019).

Já vem sendo evidenciado o papel da iatrogenia no desenvolvimento de diversas doenças entre elas as ortodônticas (DE MELO BELTRÃO; REIS; NETO, 2019), síndrome pós-colecistectomia (SITNIKOV et al 2020), cardíacas (PEREIRA, 2000) e disfunção erétil (MCMAHON; 2019). A DE induzida pela iatrogenia ocorre devido ao uso de alguns medicamentos, inclusive os de venda livre como os anti-inflamatórios não esteroidais e antiulcerogênicos, além dos anti-hipertensivos (RAZDAN et al., 2018), antidepressivos, relaxante muscular (KANTOR, 2015) e agentes que causam a diminuição dos níveis de testosterona como o 5 α -redutase (DOUGHERTY, 2018).

Entretanto a falta de adesão também pode agravar a DE, que é atribuída aos fatores relacionadas aos pacientes, podendo ser econômicos (renda, acesso aos profissionais de saúde e alfabetização em saúde), comunicação deficiente entre o paciente e o médico, os fatores relacionados à terapia, como as múltiplas doses diárias de medicamentos, e o principal problema que causa essa baixa adesão são os efeitos adversos. Apesar da DE ser causada principalmente por disfunções psicológicas e fisiológicas a disfunção causada pela

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

iatrogenia pode ser mais dificilmente diagnosticada, uma vez que existe um certo desconforto por parte dos pacientes em falar abertamente sobre esse assunto e muitas vezes desconhecem que a origem pode estar relacionada ao medicamento que estão utilizando (RAZDAN et al., 2018; MANOLIS et al., 2020; GELLAD; GREARD; MARCUM, 2011).

Isso é causado por falta de manejo dos profissionais de saúde na hora de assistir os pacientes, uma vez que sem transmitir informações sobre como é a disfunção erétil, quais problemas pode causar no seu estilo de vida ou quais doenças podem estar relacionadas com a DE torna o diagnóstico muito difícil, principalmente pacientes com comorbidades, onde o uso de diversos medicamentos que pode causar indiretamente a DE são usados ingenuamente. Outro problema que agrava ainda mais essa doença é o fácil acesso aos medicamentos, seja para uso de doenças crônicas ou como modo paliativos, onde a medicalização se torna protagonista da indução da DE. Vários fatores contribuem para isso, como por exemplo o subdiagnóstico, prescrição excessiva e reações inadequadas a um problema (MAIORINO; BELLASTELLA; ESPOSITO, 2015; HOFMANN, 2016; KACZMAREK, 2018; KRZASTEK et al., 2019).

A partir disso fica evidente a incapacidade profissional para lidar com o assunto e seu não reconhecimento como necessidade médica, pois as tentativas de melhorar as insatisfações dos pacientes sobre disfunção sexual é muito omissa, visto que falta uma melhor explanação durante a anamnese para escolher uma melhor forma de tratamento, bem como uma revisão da farmacoterapia, buscando as melhores maneiras de diminuir o agravamento que o uso de medicamento

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

pode causar. De modo a compreender esse problema, destacou-se os principais medicamentos e respectivos mecanismos que estão relacionados no aparecimento da disfunção erétil (ROHDEN, 2012; MODESTO; COUTO, 2017).

1. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

Os AINES estão entre a classe de medicamentos mais utilizadas mundialmente (SILVA, 2019) e tem como mecanismo de ação a inibição das cicloxigenases tipo 1 e 2 e, conseqüentemente impedem a formação de prostaglandinas, leucotrienos e lipoxinas (ISHIGURO, KAWAHARA, 2014), sendo as prostaglandinas (PGI_2 , PGE_2 e PGE_1) necessárias para a liberação do NO para exercer mecanismos que levam a ereção (GLEASON, 2011). Embora esse mecanismo seja bem elucidado, faltam dados na literatura que possam comprovar efetivamente a relação da DE com o uso de AINES (RAZDAN et al., 2018).

2. Antiulcerogênicos

Alguns antiulcerogênicos agem antagonizando os receptores de histamina, o que pode levar a disfunção erétil uma vez que existem receptores H₂ no musculo liso vascular do pênis, e uma vez a histamina se ligando ao seu respectivo receptor ativa a adenilil ciclase (AC), o que leva ao aumento de monofosfato ciclíco de adenosina (cAMP) o que acarretará na ativação da PKA que uma vez ativa irá levar ao relaxamento do músculo liso vascular por hiperpolarização e diminuição dos níveis de Ca²⁺, aumentando assim o fluxo sanguíneo, necessário para que ocorra a tumescência, logo, uma vez os antiulcerogênicos se ligando ao H₂ esse mecanismo não ocorrerá (UCKERT; WILKEN; STIEF, 2012), logo o uso de

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

cimetidina e ranitidina que são utilizadas para o tratamento de doenças gastrointestinais como refluxo e úlcera, pode levar ao desenvolvimento da DE iatrogênica (JENSEN, 1983).

3. Anti-hipertensivos

Um estudo realizado nos Estados Unidos revelou que em 2017 um terço da população norte-americana estava acometida pela hipertensão e que 75% destes utilizavam algum anti-hipertensivo (SAMANIC, et al., 2020), nesse contexto a escolha certa desses medicamentos pode melhorar a qualidade de vida desses usuários uma vez que a incidência da DE é maior em hipertensos do que em normotensos e o uso da terapia anti-hipertensiva pode agravar o quadro da DE (MANOLIS; DOUMAS 2008).

Nesse contexto destacam-se os betabloqueadores, diuréticos tiazídicos e os poupadores de potássio como anti-hipertensivos desfavoráveis para serem utilizados na terapia por usuários acometidos pela DE (RAZDAN et al., 2018). Um estudo realizado com trinta diretrizes publicadas em inglês desde os anos 2000 evidenciou que 46,7% das diretrizes identificaram os diuréticos tiazídicos e os betabloqueadores como agentes que poderiam resultar, como efeito adverso, a DE (AL KHAJA, 2016).

3.1 Betabloqueadores

Um estudo italiano com 69 homens hipertensos durante três meses, divididos em três grupos, o primeiro em uso de placebo, o segundo em uso de betabloqueadores, sem informações dos efeitos adversos causados por ele, e o terceiro em uso de betabloqueadores sabendo que ele poderia induzir a DE, revelou que apenas 3,1% dos homens pertencentes ao primeiro grupo relataram sofrer DE, 15,6% dos homens

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

pertencentes ao grupo 2 relataram sofrer de DE após uso da terapia anti-hipertensiva e 31,2% dos homens pertencentes ao terceiro grupo relataram sofrer da DE confirmando que além do uso da terapia, a ansiedade por saber as consequências deste uso pode induzir essa condição patológica (SILVESTRI, 2003). Os mecanismos relacionando a DE e os betabloqueadores já foram propostos uma vez que eles agem suprimindo o fluxo simpático do sistema nervoso central (SNC) além de suprimir a vasodilatação mediada pela ativação dos receptores beta-2 (CHRYSANT, 2015).

3.2 Diuréticos tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos estão entre os anti-hipertensivos mais prescritos (RAZDAN et al., 2018) e vários estudos vêm sendo realizados para elucidação do mecanismo pelo qual eles podem induzir a DE. Um estudo recente utilizando camundongos evidenciou que a hidroclorotiazida potencializou a contração do músculo liso cavernoso e este poderia ser o mecanismo pelo qual esse medicamento induz a DE (GAGLIANO-JUCÁ, 2016), embora ainda não se tenha a elucidação do mecanismo pelo qual eles podem induzir a DE existem vários relatos na literatura sugerindo esse evento adverso. Um estudo comparativo entre a clortalidona, atenolol e placebo evidenciou que 28% dos homens que receberam clortalidona se queixaram de dificuldades relacionadas a ereção em comparação aos que fizeram uso de atenolol (11%) e placebo (3%), um outro estudo, realizado pelo Conselho de pesquisa Médica, evidenciou que 22,6% dos homens em uso de bendroflumetiazida relataram impotência sexual (DOUMAS; DOUMA, 2006).

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

3.3 Diuréticos Poupadores de Potássio

Existem poucas evidências de que o uso da amilorida e do triantereno pode levar ao desenvolvimento a DE, entretanto estudos com os inibidores da aldosterona, evidenciaram que 5,8% dos homens em uso de espironolactona nas doses de 75-225 mg/dia ou 100-300 mg/dia de eplerenona relataram impotência sexual (BURGESS, 2003), outro estudo utilizando a espironolactona em pacientes cardíacos evidenciou que ela foi capaz de inibir, de forma cruzada, os receptores de progesterona e androgênios, causando assim a impotência sexual (BARNES; HOWARD, 2005) mediante esses achados o uso dos poupadores de potássio deve ser evitado em pacientes que relataram impotência sexual por apresentarem um efeito antiandrogênico (RAZDAN et al., 2018).

4. Antidepressivos

A depressão é definida pela organização Mundial de Saúde como um transtorno mental comum que se manifesta como a diminuição do prazer por atividades que antes eram consideradas prazerosas, diminuição do humor, sentimento de culpa ou baixa autoestima entre outros sintomas. Estima-se que a depressão afeta cerca de 350 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2012). Diante disso a escolha da ferramenta terapêutica adequada para o tratamento da depressão deve ser avaliada cuidadosamente uma vez que a DE é um dos efeitos adversos mais comuns em usuários de antidepressivos o que pode levar a não adesão da farmacoterapia. Estudos revelaram que a incidência da DE é maior naqueles usuários de inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) e dos inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (ROTHMORE, 2020).

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

4.1 Inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS)

Os medicamentos pertencentes a essa classe estão entre os mais prescritos por médicos psiquiatras (EUGENE, 2019) e todos eles estão relacionados ao risco de desenvolver a DE. Estudos recentes sugerem que essa relação (DE-ISRS) estaria em 80% (HIRSCH, BIRNBAUM, 2019) a maior incidência parece estar no uso da paroxetina e o escitalopram, no entanto faltam dados robustos para essa conclusão (ROTHMORE, 2020).

Em pesquisa realizada na clínica de psiquiatria do Hospital da Universidade Sultan Qaboos (SQUH), nos Emirados Árabes evidenciou que o tipo de manifestação da disfunção sexual pode variar entre os antidepressivos utilizados, a paroxetina por exemplo, está relacionada com a diminuição da libido e atraso na ejaculação (ALBREIKI, 2020), essa reação adversa estaria ligada ao seu mecanismo de ação uma vez que ela inibe os receptores de dopamina (D₂) que está envolvido com a função sexual, além disso ela ainda inibe a síntese de NO um mediador necessário para que haja a ereção (LANCET, 2018).

Vem sendo relatado na literatura desde 2006 a persistência da DE mesmo após a retirada dos ISRS sendo chamada de disfunção sexual pós- ISRS (BAHRICK 2006), sendo reconhecida recentemente como um efeito adverso pela Agência europeia de Medicamentos (RXISK, 2019) sendo inclusive incluída na bula da fluoxetina (LILLY, 2020).

5. Relaxante muscular

O baclofeno é utilizado como relaxante muscular para o tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla ou que tenham sofridos outras lesões na medula

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

(CORREA; BENITO-PENALVA, 2020). Esse medicamento é utilizado em forma de injeção que é aplicada na medula espinhal lombosacral (BITRAN, et al., 1988).

O baclofeno pode induzir a DE por ser um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) e conseqüentemente deprimir o sistema nervoso central, estudos experimentais revelaram que esse evento adverso estava relacionado com a inibição da estimulação aferente do pênis, eferentes motores somáticos que mediam a contração muscular perineal e eferentes motores viscerais que regulam a vasculatura peniana (BITRAN, et al., 1988). Um estudo realizado na Itália evidenciou a disfunção erétil in vivo, porém esses achados são limitados, uma vez que os usuários desse medicamento já apresentam distúrbios no SNC que predispõem a DE. (CALABRÒ, et al., 2014)

Existe uma escassez de estudos envolvendo o uso de outros relaxantes musculares e seus possíveis efeitos na disfunção sexual (RAZDAN et al., 2018).

6. Medicamentos para o tratamento da hiperplasia prostática benigna (HPB)

A finasterida é o medicamento mais comumente utilizado para o tratamento da (HPB) e alopecia androgênica (GUPTA; SHARMA; SHUKLA, 2016), porém tem sido relatado na literatura que esse medicamento pode causar o aparecimento da síndrome pós finasterida (SPF), que ocorre quando o paciente se encontra em uso dessa terapia e persiste mesmo após sua retirada (GIATTI, 2018). Essa síndrome se manifesta com DE, perda de libido, depressão, ataques de pânico, ansiedade entre outros (TRAISH, 2018).

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

O tratamento com a finasterida interfere na biossíntese de neuroesteroides que regulam as diversas funções do SNC e periférico, além de modular vários receptores, como o receptor do GABA resultando em processos fisiopatológicos que vão interferir em várias vias bioquímicas resultando na inibição da atividade sexual (TRAISH, 2018), mediante a constatação desses eventos adversos, em 2012 a Food and Drugs Administration exigiu que esses efeitos persistentes fossem incluídos na bula da finasterida.

No entanto ainda são escassos estudos com seres humanos, recentemente um grupo de pesquisa avaliou a persistência da DE utilizando o Índice de Internacional da Função Erétil e o Questionário de Saúde Sexual Masculina em 25 homens e todos eles relataram ainda estar sofrendo desse efeito adverso (BASARIA et al., 2016). Esses dados foram confirmados por outro grupo de pesquisa que utilizando como base de dados 16 pacientes com SPF, onde destes 10 apresentavam disfunção erétil grave e 6 apresentavam DE leve ou moderada (MELCANGI et al., 2017).

Diante do exposto a escolha da farmacoterapia, o levantamento da história clínica do usuário, bem como a conversa aberta sobre qualquer tipo de desconforto por parte dos pacientes em uso de medicamentos devem ser relatadas ao médico responsável a fim de garantir a adesão terapêutica bem como uma vida mais prazerosa para o usuário da terapia.

CONCLUSÃO

A disfunção erétil pode ser causada pelo uso de medicamentos, como os anti-hipertensivos, antiulcerogênicos e

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

antidepressivos, visto que esse modo se dá de forma indireta através dos efeitos adversos. Ficaram comprovados que o fácil acesso aos medicamentos são um dos fatores que aumenta os efeitos adversos, gerando assim dificuldades no relaxamento dos corpos cavernosos, mediante também a alteração da disponibilidade de óxido nítrico (NO), impossibilitando uma ereção satisfatória.

Sendo assim, podemos ressaltar o risco do uso indevido de alguns medicamentos para a disfunção erétil, destacando principalmente os antiulcerogênicos, por atuarem como antagonistas de receptores de histamina e antidepressivos, visto que o uso principalmente de inibidores da receptação de serotonina está associado a diminuição da libido.

A partir dessas informações, fica evidente que a inserção dos profissionais de saúde qualificados no manejo da farmacoterapia, afim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, são indispensáveis, uma vez que planejará novas condutas no tratamento e também melhora o diagnóstico, pois inovam as condutas médicas durante a anamnese, e a minimizam as falhas para diagnosticar a doença durante a consulta.

REFERÊNCIAS

- AL KHAJA, K.A J.; SEQUEIRA, R.P.; ALKHAJA, A.K.; DAMANHORI, A.H.H. Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction: A Review of Adult Hypertension Guideline Recommendations. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**. v. 21 p. 233-244, 2016.
- ALBREIKI, M.; AL MAQBALI, M.; ALRISI, K.; ALSINAWI, H.; ALBALUSHI, M.; AL ZAKWANI, W. Prevalence of antidepressant-induced sexual dysfunction among psychiatric outpatients attending a tertiary care hospital, **Neurosciences**. v. 25 p.55-60. 2020.
- BAHRICK, A.S. Post SSRI sexual dysfunction, **ASAP Tablet**, v.3, n. 7, p. 10–11, 2006.

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

BARNES, B.J.; HOWARD, P.A. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist for patients with heart failure. **Ann Pharmacother**, v. 39, p. 68–76, 2005.

BITRAN, D.; MILLER, A.S.; MCQUADE, D.B. Inhibition of sexual reflexes by lumbosacral injection of a GABAB agonist in the male rat. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 31, p. 657–66, 1988.

BURGESS, E.D.; LACOURCIÈRE, Y.; RUILOPE-URIESTE, L.M.; OPARIL, S.; KLEIMAN, H.J.; KRAUSE, S.; RONIKER, B.; MAURATH, C. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. **Clinical Therapeutics**, v. 245 n. 9, p. 404 -2388, 2003.

CALABRÒ, S.R.; D'ALEO, G.; SESSA, E.; LEO, A.; COLA, C.M.; BRAMANTI, P. Sexual dysfunction induced by intrathecal baclofen administration: is this the price to pay for severe spasticity management?. **The Journal of Sexual Medicine**, v. 11, n. 7, p. 15–1807, 2014.

CHRYSANT, S.G. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. **Curr Opin Cardiol**, v. 30, n. 4, p. 1–390, 2015.

CORREA, E.G.; BENITO-PENALVA, J. Baclofeno intratecal en daño cerebral y recuperación de estado vegetativo persistente. A propósito de un caso. **Rehabilitación**, v. 54, n. 2, p. 137-141, 2020.

DOUGHERTY, P. Erectile Dysfunction. **Physician Assistant Clinics**. V. 3, p. 113-127, 2018.

DOUMAS, M.; DOUMA, S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. **J Clin Hypertens**, v. 8, p. 359–63, 2006.

Eugene, R.A. Optimizing drug selection in psychopharmacology based on 40 significant CYP2C19- And CYP2D6-biased adverse drug reactions of selective serotonin reuptake inhibitors. **PeerJ**. v. 7, p. 7860, 2019.

GAGLIANO-JUCÁ, T.; NAPOLITANO, M; CARVALHO, F.G.D.F; CAMPOS, M.R.; MÓNICA, Z.F.; CLAUDINO, A.M.; ANTUNES, E.; LOPES, G.A.; NUCCI, G. Hydrochlorothiazide potentiates contractile activity of mouse cavernosal smooth muscle. **Sex Med**, v.4, p. 113–23, 2016.

GIATTI, S. et al. Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: two sides of the same coin? **Endocrine**, v. 61, n. 2, p. 180–193, 19 ago. 2018.

GLEASON, M.J.; SLEZAK, M.J.; JUNG, H.; REYNOLDS, K.; EEDEN, D.V.K.S.; HAQUE, R.; QUINN, P.V.; LOO, K.R.; JACOBSEN, J.S. Regular nonsteroidal anti-inflammatory drug use and erectile dysfunction. **The Journal of urology**, v. 185, n. 4, p. 1388-1393, 2011.

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

GUPTA, K.A.; SHARMA, N; SHUKLA, P. Atypical post-finasteride syndrome: a pharmacological riddle. **Indian journal of pharmacology**, v. 48, n. 3, p. 316, 2016.

HIRSCH, M.; BIRNBAUM, J.R. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): management [Internet]. UpToDate 2019, 22 Out. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/sexual-dysfunction-caused-byselective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssrismanagement> [visto em 2020, 24 Jun]

http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf.

Ishiguro, H.; Kawahara, T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostatic diseases. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1-6, 2014.

JENSEN, R. T. et al. Cimetidine-Induced Impotence and Breast Changes in Patients with Gastric Hypersecretory States. **New England Journal of Medicine**, v. 308, n. 15, p. 883–887, 14 abr. 1983.

KANTOR, Elizabeth D. et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. **Jama**, v. 314, n. 17, p. 1818-1830, 2015.

THE LANCET. GBD 2017: a fragile world. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1683, nov. 2018.

Lilly. US Prozac product information, pp. 14 [Internet]. Disponível em: <http://pi.lilly.com/us/prozac.pdf>. Visto em: 2020 Jun 24).

MANOLIS, A.; DOUMAS, M. Sexual dysfunction: the ‘prima ballerina’ of hypertension-related quality-of-life complications. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 11, p. 2074–2084, nov. 2008.

MELCANGI, R. C. et al. Neuroactive steroid levels and psychiatric and andrological features in post-finasteride patients. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 171, p. 229–235, jul. 2017.

RAZDAN, S. et al. Effect of prescription medications on erectile dysfunction. **Postgraduate Medical Journal**, v. 94, n. 1109, p. 171–178, mar. 2018.

Rothmore, J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. **Medical Journal of Australia**. v. 212 p.329-334, 2020.

RxISK. EMA acknowledges persistent sexual dysfunction after SSRIs and SNRIs [Internet]. Rxisk, 2019. Disponível em: <https://rxisk.org/ema-acknowledgespersistent-sexual-dysfunction-after-ssris-snr> (Visto em: 2020 24 Jun).

BASARIA, S. et al. Characteristics of Men Who Report Persistent Sexual Symptoms After Finasteride Use for Hair Loss. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 12, p. 4669–4680, 1 dez. 2016.

SAMANIC, Claudine M. et al. Prevalence of self-reported hypertension and antihypertensive medication use among adults—United States, 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 14, p. 393, 2020.

O PAPEL DA IATROGENIA NA INDUÇÃO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

SILVA, Mairon Mota et al. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 2, 2019.

SILVESTRI, A. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo.

European Heart Journal, v. 24, n. 21, p. 1928–1932, nov. 2003.

TRAISH, Abdulmageed M. The post-finasteride syndrome: clinical manifestation of drug-induced epigenetics due to endocrine disruption. **Current Sexual Health Reports**, v. 10, n. 3, p. 88-103, 2018.

ÜCKERT, S. et al. Is there a significance of histamine in the control of the human male sexual response? **Andrologia**, v. 44, p. 538–542, maio 2012.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

CAPÍTULO 24

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA E CÂNCER CERVICAL

Karinne Kelly Gadelha MARQUES ¹

Adegildo Rolim de Abreu JUNIOR ¹

Geraldo Moisés Wanderley AMORIM ¹

Ramon Ramos Marques de SOUZA ¹

Juan Carlos Ramos GONÇALVES ²

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ² Orientador/Professor do DCF/UFPB.
karinnegadelha@hotmail.com

RESUMO: Os cânceres de mama e cervical constituem tipos tumorais importantes clinicamente em mulheres no mundo. Os fármacos antineoplásicos possuem toxicidade, resistência e mecanismos de escape desenvolvidos pelas células tumorais a estes, portanto sendo importante a busca de novas moléculas. Os produtos naturais constituem fontes valiosas, tendo nosso grupo demonstrado a atividade anti-melanoma (em SK-MEL-28) de bioprodutos obtidos da espécie vegetal *Ephedranthus pisocarpus* R.E.Fr. (*Annonaceae*) e seus constituintes majoritários espatulenol (SP), 4a,10b-aromadendranodiol (AD) e 1a-hidroxi-espatulenol (hSP). Portanto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antitumoral *in vitro* de SP e AD/hSP (5–500 µg/mL) sobre outras linhagens, como de adenocarcinoma mamário (MCF-7) e câncer cervical (HeLa). Para avaliar a citotoxicidade foi utilizado o teste MTT, no qual observou-se redução da viabilidade celular de $100 \pm 15,9\%$ para $17,76 \pm 10\%$ ($p < 0,01$) e $39,21 \pm 7,8\%$ ($p < 0,01$) quando as

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

linhagens MCF-7 e HeLa, respectivamente, foram incubadas por 48 h com SP 50 µg/mL. O tratamento com AD/hSP (50 µg/mL) reduziu a viabilidade para $29,4 \pm 17,1\%$ ($p < 0,05$) em MCF-7 e $39,21 \pm 7,8\%$ ($p < 0,001$) em HeLa. Portanto, foi possível inferir que os bioprodutos isolados de *E. pisocarpus* R.E.Fr. possuem atividade antitumoral *in vitro* frente às linhagens, sugerindo-se SP, AD e hSP como moléculas promissoras para o desenvolvimento de novos medicamentos anticancerígenos.

Palavras-chave: Produtos naturais. Câncer. Citotoxicidade. MCF-7. HeLa.

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial e resulta de alterações cumulativas no DNA advindas de exposição a agentes causadores de mutações, atrelado a causas genéticas. Tais eventos levam à altas taxas de proliferação das células mutadas, mecanismos de escape e de sobrevivência do tumor e capacidade de disseminação para outras regiões do organismo, processo conhecido como metástase (JEGGO; PEARL; CARL, 2016).

Neoplasias malignas estão entre as quatro principais causas de mortes prematuras no mundo, com incidência e mortalidade aumentando significativamente com o passar dos anos (BRAY et al., 2018). Em estimativa mundial de 2018, 18 milhões de casos novos de câncer foram registrados no mundo (OMS, 2019) e no Brasil a projeção é de 685 mil novos casos para cada ano até 2022 (INCA, 2020). O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões), seguido pelo câncer de

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão) (INCA, 2020).

Mundialmente, o câncer de mama e cervical são os mais incidentes entre as mulheres. Em 2018, ocorreram o equivalente a 24,2% de prevalência de casos de câncer de mama e 6,6% de câncer de colo de útero na população feminina (BRAY et al., 2018). Para o Brasil, é estimado cerca de 66.280 casos novos de câncer de mama para cada ano até 2022 e 16.590 casos de câncer cervical na mesma condição. Desconsiderando tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminino é o mais frequente em todas as regiões brasileiras, enquanto o de colo de útero prevalece nas regiões Norte e Nordeste (INCA, 2020).

Tumores de mama são proliferações exacerbadas de células de início epiteliais, na maioria dos casos, caracterizando-os como carcinomas. No caso da mama, geralmente o tumor inicia-se em células de um ducto mamário (ductal) ou nas glândulas produtoras de leite (lobular), chamando-se, assim, adenocarcinoma mamário. Existem diferentes tipos de câncer de mama, sendo os mais comuns o carcinoma ductal *in situ* (DCIS) e o invasivo, aquele que se disseminou pelo tecido mamário adjacente, podendo ser ainda de vários tipos, como câncer de mama triplo negativo e carcinoma do tipo inflamatório. Outros tipos de tumores de mama como angiossarcoma e tumor filóide são menos comuns (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Existem poucos fatores de risco externos que podem levar a formação de tumores mamários, sendo a maior parte deles causas genéticas e hereditárias (INCA, 2019). Como

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

tratamento, a excisão cirúrgica e utilização de quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia são os mais utilizados, com risco de reincidência do tumor (WÖRMANN, 2017).

O câncer do colo do útero, por sua vez, é um dos mais frequentes tumores na população feminina, sendo o quarto mais comum no mundo, e é causado pela infecção persistente por alguns tipos do papilomavírus humano (HPV) (INCA, 2019). Esse tipo de neoplasia pode se apresentar de dois tipos: carcinoma de células escamosas, sendo o mais comum e que se desenvolve das células da exocérvix; e adenocarcinoma, que se desenvolve a partir de células glandulares produtoras de muco do endocérvix (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019).

Fatores que aumentam o risco de desenvolver esse tipo de câncer, além do vírus, são: início precoce da atividade sexual e múltiplos parceiros, tabagismo, e uso prolongado de pílulas anticoncepcionais (INCA, 2019). Como tratamento, são utilizados métodos cirúrgicos, imunoterapia, radioterapia ou quimioterapia (VU et al., 2018).

Boa parte dos quimioterápicos e demais terapêuticas utilizadas é capaz de reduzir o avanço tumoral de maneira conhecida, porém tais tratamentos trazem também a toxicidade elevada, principalmente em células proliferativas, incluindo as não-cancerígenas, levando a efeitos colaterais preocupantes, dentre eles alterações hematológicas, com grande presença de anemias, assim como desequilíbrio do trato gastro intestinal, levando a náuseas e vômitos (VIDAL et.al, 2014). Além disso, o fenômeno de resistência adquirida a quimioterápicos, resultante da alta taxa de crescimento e mutações das células cancerígenas, é um dos fatores limitantes na terapia. Dessa

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

forma, a farmacoterapia atual é limitada e justifica busca por tratamentos eficazes e de baixa toxicidade (VIDAL et.al, 2014).

Os produtos naturais e seus derivados sintéticos são fontes já utilizadas na investigação de novos agentes antineoplásicos devido à diversidade na estrutura química e mecanismos farmacológicos. Atualmente, mais de 60% dos medicamentos aprovados e utilizados em terapias contra o câncer tiveram como fonte de desenvolvimento os produtos naturais, a exemplo da vincristina, vimblastina, irinotecano, paclitaxel, entre outros quimioterápicos (LIMA et al., 2019; PUMIPUTAVON et al., 2017).

O Brasil é um país reconhecido pela sua grande biodiversidade e fonte de produtos naturais, ainda pouco explorados, com grande potencial de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. Nesse contexto, a espécie vegetal *Ephedranthus pisocarpus* R.E.Fr. pertence à família *Annonaceae* e é popularmente conhecida como “envira de cocho” ou “conduru”, ocorrendo na região Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil (VERAS, 2019; OLIVEIRA et al., 1999). As plantas deste gênero apresentam diversas classes de constituintes químicos, dentre elas, carboidratos, lipídios, aminoácidos, proteínas, polifenóis, alcalóides, terpenos, principalmente diterpenos e compostos aromáticos (OLIVEIRA et al., 1999).

Santos et al. (2020) demonstraram o potencial antiproliferativo em linhagens de melanoma das frações diclorometano (DCM) e hexânica (Hex) obtidas do extrato etanólico das partes aéreas de *E. pisocarpus*, encontrando-se, posteriormente, a presença de constituintes como espatulenol,

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

óxido de cariofileno, 2,4-metilenocicloartanol, T-muurolol, dentre outros, sendo o espatulenol o seu constituinte majoritário. Além disso, estudos realizados por Martins e colaboradores (2019), identificaram que na investigação de óleos essenciais com presença majoritária de espatulenol em linhagens como de câncer de mama MCF-7, observou-se diminuição significativa da viabilidade celular.

Experimentos para confirmação de que o composto espatulenol é o responsável pela atividade antiproliferativa das frações da espécie *E. pisocarpus* são necessários. Assim, o estudo teve como objetivo avaliar a atividade antitumoral *in vitro* do espatulenol e dos terpenos 4a, 10b-aromadendranodiol (AD) e 1a-hidroxi-espatulenol (hSP) sobre as linhagens tumorais de adenocarcinoma mamário MCF-7 e de carcinoma cervical HeLa, além de comparar os efeitos observados com drogas utilizadas na terapêutica, como a Doxorrubicina.

MATERIAIS E MÉTODO

Obtenção dos compostos

O espatulenol (figura 4A) e a mistura de terpenos 4a, 10b-aromadendranodiol (figura 4B) + 1a-hidroxi-espatulenol (AD/hSP) (Figura 4C) utilizados neste estudo, foram extraídos, isolados e purificados da partir das folhas de *Ephedranthus pisocarpus* R.E.Fr. (SisGen: A127312, 01/11/2018) e gentilmente fornecidos pelo Laboratório de Produtos Naturais da Universidade Federal do Piauí (LPN/UFPI), coordenado pela Profa. Dr^a. Mariana Helena Chaves.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA E CÂNCER CERVICAL

As substâncias foram estocadas como uma solução mãe de alta concentração 80 mg/mL em DMSO e diluídas nas concentrações desejadas antes de cada experimento. A concentração final de DMSO utilizada sobre as células não excedeu 0,6%.

Cultivo celular

As células da linhagem de adenocarcinoma mamário MCF-7 (BCRJ: 0162) (figura 1A) e carcinoma cervical HeLa (BCRJ: 0100) (figura 1B) foram adquiridas do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ, Brasil) e cultivadas em frascos de cultivo celular com os meios RPMI 1640 (MCF-7) e DMEM Glucose (HeLa) (Sigma-Aldrich, EUA), os quais foram suplementados com 10% de SBF (soro bovino fetal) e 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina). As células foram mantidas em incubadora com 5% de CO₂ a 37°C e os meios de cultura trocados a cada 48h. Estoques de cada linhagem foram apropriadamente congelados em nitrogênio líquido.

Antes da realização dos experimentos, as células aderentes foram extraídas por repique, utilizando-se solução de tripsina-EDTA 0,25% (GIBCO, Thermo Scientific, EUA). A viabilidade das células foi previamente conferida (> 90%), por meio do método de exclusão do azul de Tripán. Todos os procedimentos de cultivo celular foram realizados em ambiente estéril, no interior de capela de segurança biológica, no Laboratório de Oncofarmacologia da Universidade Federal da Paraíba (ONCOFAR/UFPB).

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

Ensaio de Citotoxicidade MTT

O ensaio de citotoxicidade é um método de avaliação da viabilidade celular que envolve a conversão do corante tetrazólio MTT, formando cristais de formazan de coloração azul ou roxa devido a atividade da enzima succinato desidrogenase, presente nas mitocôndrias. A coloração da conversão corresponde à quantidade de células viáveis de acordo com sua integridade de metabolismo e pode ser posteriormente avaliada por espectrofotometria na faixa de 570 nm (KUMAR et al., 2018).

As células MCF-7 e HeLa foram incubadas com espatulenol e AD/hSP, em concentrações de 5, 50 e 500 µg/mL, em placas de 96 poços por 48 horas, a 37°C com 5% de CO₂ numa densidade de 2×10^4 células/poço. Após incubação, o sobrenadante foi parcialmente removido, seguido da adição do Brometo de 3-(4,5-dimetillyiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio (MTT) (5 mg/mL em PBS) (m/v).

Após um período de 4 horas, adicionou-se uma solução de SDS/HCL 0.01 N sob agitação overnight. Em seguida, as placas foram lidas em um espectrofotômetro de microplacas (BioTek, EUA) a 570 nm (GONÇALVES et al., 2016). A droga padrão doxorrubicina (5 µg/mL) foi utilizada como controle-positivo, nas mesmas condições descritas anteriormente.

Análises Estatísticas

Os dados foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM) e analisados por Análise de Variância (ANOVA), seguida pelo teste de Dunnett. Os dados foram considerados significantes quando $p < 0,05$. O programa estatístico utilizado

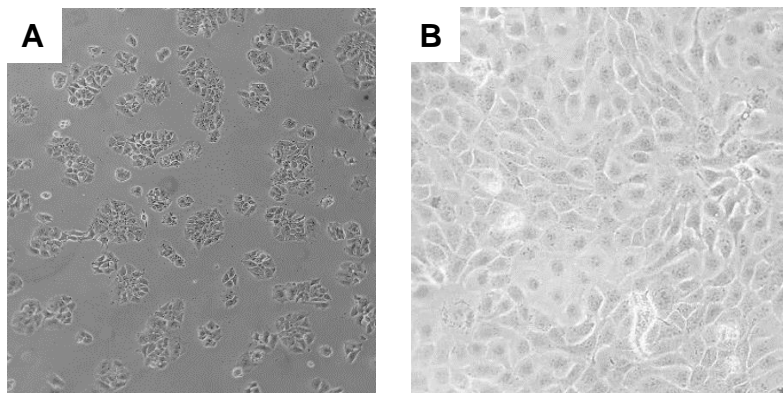
POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

para a análise dos dados e para a produção dos gráficos foi o GraphPad Prism, versão 8 (GraphPad, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi verificado que tanto o espatulenol, como o AD/hSP reduziram a viabilidade celular nas linhagens de adenocarcinoma mamário (figura 1A) e carcinoma cervical (figura 1B) a partir dos resultados do ensaio de citotoxicidade.

Figura 1. Cultura das linhagens MCF-7 (A) e HeLa (B) utilizadas no estudo. Microscopia óptica (50 – 100x).



Fonte: Dados de pesquisa autoral (2019)

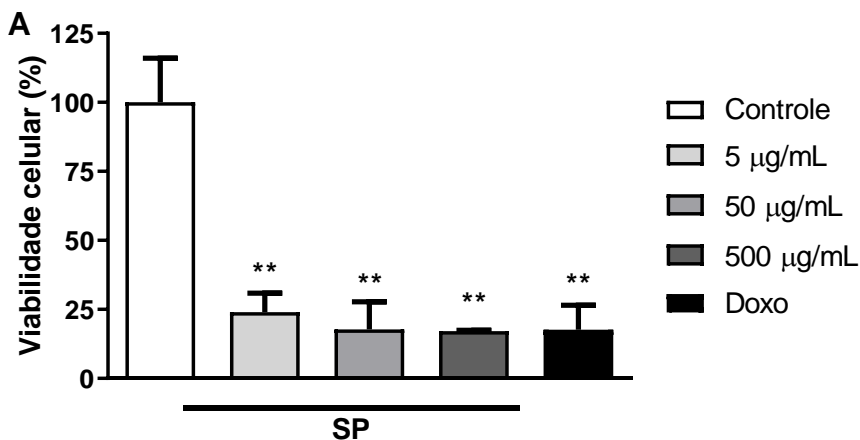
Na figura 2A observa-se os resultados do ensaio de MTT obtidos na linhagem MCF-7 após o tratamento com o espatulenol. O composto na concentração de 5 $\mu\text{g/mL}$ por 48h diminuiu a viabilidade ($23,98 \pm 6,86\%$) ($p < 0,01$) com relação ao controle ($100 \pm 15,9\%$). Na concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$ houve redução para $17,76 \pm 10\%$ ($p < 0,01$), seguido pela concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$, havendo redução para $17,1 \pm$

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

0,37% ($p < 0,01$), ambas também comparadas ao controle. O controle positivo doxorrubicina induziu uma redução para $17,66 \pm 8,83\%$ ($p < 0,01$).

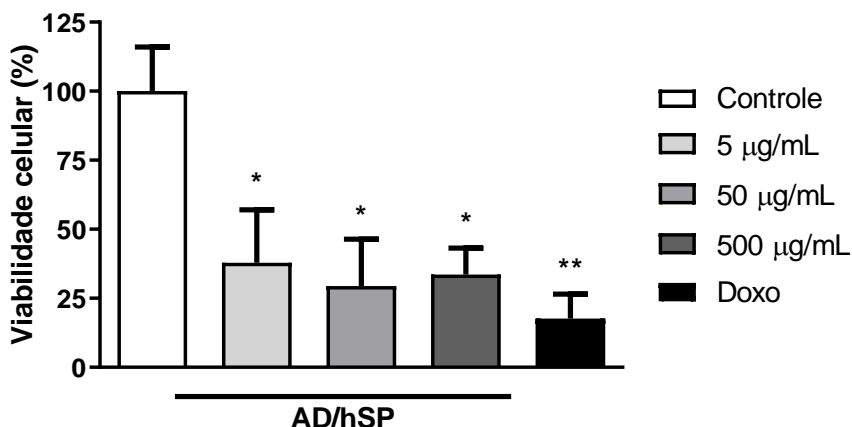
Com o tratamento com AD/hSP na linhagem MCF-7 (figura 2B), a substância na concentração de $5 \mu\text{g/mL}$ reduziu a viabilidade para $37,82 \pm 19,2\%$ ($p < 0,05$), comparado ao grupo controle ($100 \pm 15,9\%$), seguido de $29,4 \pm 17,1\%$ ($p < 0,05$) na concentração de $50 \mu\text{g/mL}$, $33,62 \pm 9,54\%$ ($p < 0,05$) na concentração de $500 \mu\text{g/mL}$, com redução induzida pela doxorrubicina já mencionada.

Figura 2. A: Avaliação da viabilidade celular (%) em diferentes concentrações do espatulenol (SP) frente a linhagens celulares de adenocarcinoma mamário (MCF-7); B: Avaliação da viabilidade celular (%) em diferentes concentrações da mistura 4a, 10b-aromadendranodiol+1a-hidroxi-espatulenol (AD/hSP) frente a linhagens celulares de adenocarcinoma mamário (MCF-7).



B

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL



Fonte: Dados de pesquisa autoral (2019). Os dados foram expressos em média \pm erro padrão de média (epm) por Análise de Variância (ANOVA) seguido pelo teste Dunnett (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

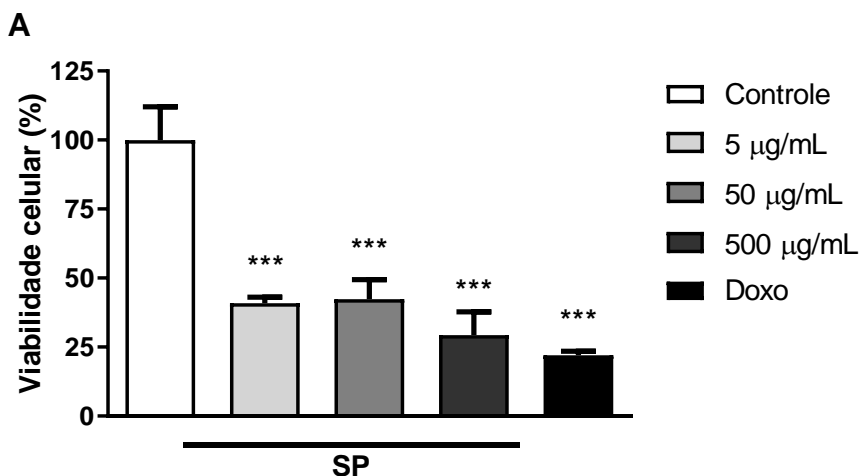
Na figura 3A estão expressos os resultados do ensaio de MTT obtidos na linhagem HeLa após o tratamento com o espatulenol. Com o tratamento na concentração de 5 $\mu\text{g/mL}$, houve redução de $99,99 \pm 12\%$ (grupo controle) para $40,85 \pm 2,19\%$ ($p < 0,001$), enquanto que na sua concentração intermediária (50 $\mu\text{g/mL}$) apontou uma redução para $42,38 \pm 7,01\%$ ($p < 0,001$), seguida da concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$, com redução para $29,36 \pm 8,38\%$ ($p < 0,001$) de células viáveis. Como esperado, o controle positivo doxorrubicina induziu uma redução para $23,2 \pm 1,57\%$ a partir do controle ($p < 0,001$).

Já com o tratamento do AD/hSP na linhagem HeLa (figura 3B), na concentração de 5 $\mu\text{g/mL}$ houve redução da viabilidade de $99,99 \pm 12\%$ (grupo controle) para $35,71 \pm 9,06\%$ ($p < 0,001$). Na concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$ houve redução para $39,21 \pm 7,8\%$ ($p < 0,001$), seguida da concentração de 500

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

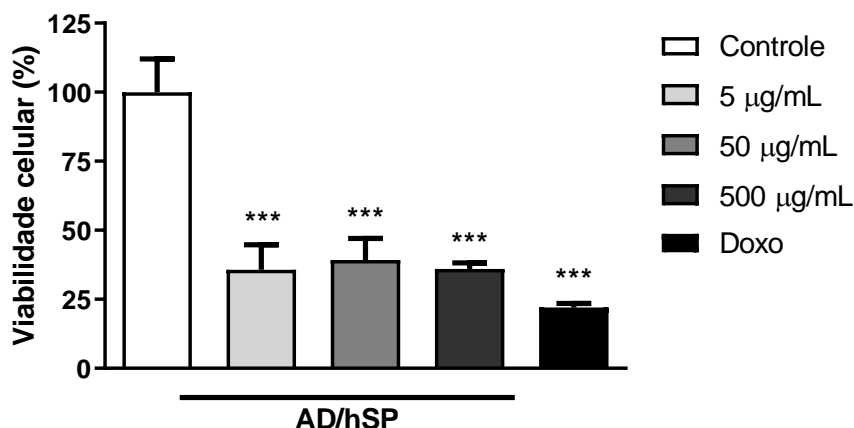
$\mu\text{g/mL}$, reduzindo a viabilidade para $36 \pm 2,18\%$ ($p < 0,001$), ambas comparadas ao controle, com redução induzida pela doxorrubicina já mencionada.

Figura 3. A: Avaliação da viabilidade celular (%) em diferentes concentrações do espatulenol (SP) frente linhagens celulares de carcinoma cervical (HeLa). B: Avaliação da viabilidade celular (%) em diferentes concentrações da mistura 4a, 10b-aromadendranodiol+1a-hidroxi-espatulenol (AD/hSP) frente linhagens celulares de carcinoma cervical (HeLa).



B

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL



Fonte: Dados de pesquisa autoral (2019). Os dados foram expressos em média \pm erro padrão de média (epm) por Análise de Variância (ANOVA) seguido pelo teste Dunnett (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Os cânceres de mama e cervical possuem grande impacto na população, representando um problema crítico de saúde pública, requerendo-se mais pesquisas em nível molecular para definir prognósticos e possíveis tratamentos específicos (COMÇA et al., 2015; JOHNSON et al., 2019).

A linhagem MCF-7 é uma linhagem humana de células de câncer de mama com expressão de receptores de estrogênio comumente usada em pesquisas, cujos dados na literatura de conhecimento prático para investigação de aspectos cancerígenos, incluindo aqueles relacionadas a medicamentos anticâncer, superam os de qualquer outra linhagem de câncer de mama (COMÇA et al., 2015). A linhagem HeLa, por sua vez, é a linhagem celular humana imortalizada mais antiga e uma das mais utilizadas em pesquisas, sendo

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

constituída de células epiteliais do cérvix uterino (BESKOW et al., 2016).

Annonaceae é uma família de plantas tropicais de árvores, arbustos e cipós. Existem 109 gêneros validamente descritos e reconhecidos e aproximadamente 2.440 espécies nesta família, que despertam interesse em seus metabólitos secundários, como alcalóides, terpenóides e acetogeninas. (TUNDIS et al., 2017).

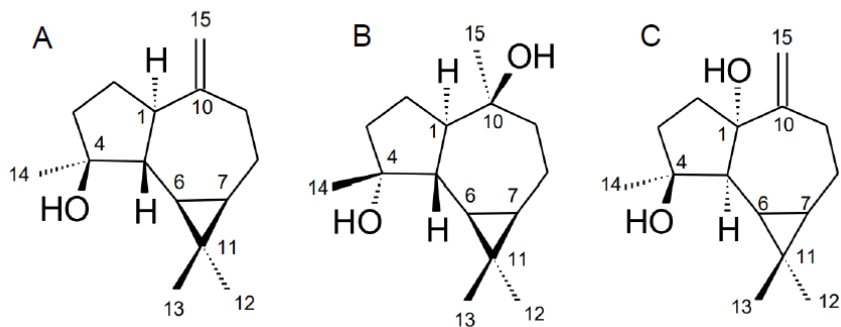
Dessa família, algumas propriedades farmacológicas da espécie *E. pisocarpus* já foram previamente sugeridas, tais como citotóxica, antibacteriana, antifúngica e anticancerígena (SANTOS et al., 2020). Em estudo realizado pelo grupo, de acordo com a análise das frações hexânica e diclorometano das folhas de *E. pisocarpus*, foi possível isolar e identificar vários compostos aromáticos, com prevalência de sesquiterpenos, destacando-se a presença de espathulenol (SP), 4 α , 10 β -aromadendranodiol e 1 α -hydroxy-spathulenol, o os dois últimos obtidos como uma mistura (AD/hSP) (SANTOS et al., 2020). Portanto, sendo o espatulenol o principal componente das frações citadas da espécie, sugere-se que esse composto seja responsável pelo efeito citotóxico frente à linhagens cancerígenas.

Os terpenos são compostos lipofílicos que podem passar através das membranas citoplasmáticas, sendo capazes de romper diferentes camadas de polissacarídeos, ácidos graxos e fosfolipídios, permeabilizando-os. Os danos causados às membranas plasmáticas podem estar relacionados à atividade citotóxica dessa classe de constituintes (TUNDIS et al., 2017).

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

O espatulenol é um sesquiterpenóide tricíclico (figura 4A), possuindo papel de metabólito secundário da espécie vegetal e componente volátil do óleo essencial. Quimicamente, sendo um sesquiterpeno, é gerado a partir da condensação de dois isoprenóides pirofosfatos, o geranilpirofosfato e o isopentenilpirofosfato (IPP), gerando o farnesilpirofosfato. Nesse caso, é derivado da ciclização do esqueleto do tipo trans-pirofosfato farnesil e alo-aromadendreno (NASCIMENTO et al., 2018).

Figura 4. Estruturas químicas. (A) espatulenol; (B) 4a, 10b-aromadendranodiol; (C) 1a-hidroxi-espatulenol.



Fonte: VERAS, 2019

Pesquisas como a de Nascimento et al. (2018) constataram que frações do óleo essencial da espécie vegetal *Psidium guineense* contendo espatulenol como um dos compostos majoritários foram capazes de diminuir a viabilidade celular em diversas linhagens, dentre elas OVCAR-3 (adenocarcinoma ovariano) e em menor porcentagem, MCF-7.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

Em outro trabalho com a utilização de óleo essencial da espécie *Guatteria megalophylla* (*Annonaceae*), também com espatulenol na composição química, foi observado uma inibição da viabilidade com IC₅₀ (concentração da substância capaz de inibir a viabilidade de 50% da amostra) significativa em linhagem HL-60 (leucemia promioclítica humana) embora não tenha tido significância em MCF-7 (COSTA et al., 2020). Além disso, o espatulenol apresentou capacidade citotóxica em linhagens como B16-F10 (melanoma murino) e HepG2 (hepatocarcinoma humano), indicando ser o composto chave na atividade antitumoral em diversos estudos (COSTA et al., 2020).

Martins et al. (2019) constaram em estudo realizado que o óleo essencial da espécie *Iryanthera polyneura* com presença de espatulenol na constituição química apresentou uma maior seletividade para redução da viabilidade celular em linhagens de câncer de próstata (PC-3) a câncer de mama, enquanto em outro estudo observa-se redução da viabilidade celular significativa em linhagem MCF-7, no qual com o tratamento de 500 ng mL⁻¹ de óleo essencial de *Waldheimia glabra*, também com presença do espatulenol, houve diminuição de 85 a 89% da viabilidade celular (MANZO, 2015).

No que diz respeito a linhagem HeLa, os resultados obtidos corroboram com Grecco et al. (2015), que constataram que na composição de óleos essenciais de *Nectandra leucanthaleaves*, nos quais houveram predominância de sesquiterpenos como o espatulenol, observou-se uma atividade citotóxica moderada (IC₅₀ 60 ± 12 µg/mL). Em outro estudo também com óleos essenciais das espécies

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

Campomanesia adamantium (Myrtaceae) e *Cardiopetalum calophyllum* (Annonaceae), nos quais o espatulenol era componente majoritário, os resultados mostraram IC₅₀ menor em linhagens como HeLa e MCF-7 quando comparada a outros óleos com outros compostos majoritários, como os da espécie *Protium ovatum* (ALVES et al., 2020). Portanto, a citotoxicidade deste óleo essencial pode ser atribuída, pelo menos parcialmente, ao efeito antiproliferativo deste sesquiterpeno.

Em outros trabalhos como o de Cianfaglione et al. (2017) e Mishra et al. (2015) observou-se que os óleos essenciais contendo espatulenol testados em MCF-7 não apresentaram resultados significativos de atividade antiproliferativa, embora Mishra et al. (2015) tenha encontrado atividade interessante do óleo essencial de *Hedychium spicatum* em HeLa. Tais achados podem estar relacionados com a variação de gêneros e espécies estudadas nos diversos trabalhos, diferentes porcentagens do compostos espatulenol na composição, além de alterações decorrente de fatores físicos e químicos nos exemplares vegetais.

A literatura apresenta resultados contraditórios sobre a inibição do crescimento de células tumorais MCF-7 tratadas com óleos essenciais contendo espatulenol, o que torna os resultados encontrados no presente trabalho significativos sobre este composto isolado da espécie *E. pisocarpus* apresentar tal atividade na linhagem. Já com relação às células HeLa, na literatura, os achados apontam para mais resultados de diminuição das viabilidades celulares ao tratar as células com óleos essenciais com espatulenol, abrindo espaço para posteriores pesquisas para elucidação de mecanismos.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

Embora várias pesquisas tenham demonstrado que o espatulenol é um dos principais constituintes de várias plantas com ação anticâncer (SANTOS et al., 2017), existem poucos registros da experimentação do composto isolado.

Tundis et al. (2017) sugeriram que o espatulenol possui a capacidade de reverter a resistência a quimioterápicos em linhagens de células cancerígenas ao inibir a bomba de efluxo ABCB1 em linhagem leucêmica, sugerindo assim que o composto é um bom candidato para ser utilizado em combinação na quimioterapia do câncer, além de demonstrar boa inibição da viabilidade celular na mesma linhagem (TUNDIS et al., 2017).

A partir dos resultados obtidos, foi possível observar que o espatulenol apresentou atividade antiproliferativa nas células de adenocarcinoma mamário (MCF-7) e células de carcinoma cervical (HeLa), demonstrando efeito citotóxico. Tal achado corrobora com trabalhos anteriores que indicaram atividade antitumoral desse composto em linhagens de câncer como de melanoma humano, com mecanismo de ação envolvendo a via de apoptose celular (SANTOS et al., 2020). Mais estudos serão necessários para demonstrar o efeito desses compostos sobre linhagens não tumorais e em modelos *in vivo*.

A mistura de terpenos AD/hSP isolados de *E. pisocarpus* R.E.Fr. também apresentou potencial antiproliferativo significativo comparado ao controle, o que corrobora com a literatura em diversos trabalhos envolvendo a atividade citotóxica de terpenos de diversas espécies vegetais (GARCIA et al., 2018).

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE MAMA E CÂNCER CERVICAL

Portanto, os resultados apresentados neste estudo fomentam novas pesquisas acerca das propriedades antitumorais dos bioprodutos isolados de *E. pisocarpus* R.E.Fr.

CONCLUSÕES

A partir do presente estudo, pode-se concluir que o sesquiterpeno espatulenol, proveniente da espécie *Ephedrantus pisocarpus* R.E.Fr., possui atividade antitumoral *in vitro* frente às linhagens de adenocarcinoma mamário (MCF-7) e carcinoma cervical (HeLa). Além disso, observou-se que os terpenos 10b-aromadendranodiol e 1a-hidroxi-espatulenol em conjunto se mostraram também capazes de reduzir a viabilidade celular nas linhagens.

Tais resultados são de grande importância para posteriores estudos que objetivem elucidar os mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos antitumorais de espatulenol e outros bioprodutos isolados de *E. pisocarpus* R.E.Fr. Com isso, espera-se auxiliar o desenvolvimento de pesquisas de novas moléculas antineoplásicas a partir de produtos naturais e seus derivados, fomentando o desenvolvimento de novas drogas mais eficazes para o tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, C. C. F.; OLIVEIRA, J. D.; ESTEVAM, E. B. B.; XAVIER, M. N.; NICOLELLA, H. D.; FURTADO, R. A.; MIRANDA, M. L. D. Antiproliferative activity of essential oils from three plants of the Brazilian Cerrado: *Campomanesia adamantium* (Myrtaceae), *Protium ovatum* (Burseraceae) and *Cardiopetalum calophyllum* (Annonaceae). **Brazilian Journal of Biology**, v.80, n.2, p.290-294, 2019.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

AMERICAN CANCER SOCIETY, Ink. **Breast Cancer Information & Overview**. 2020.

BESKOW, L. M. Lessons from HeLa Cells: The Ethics and Policy of Biospecimens. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v.17, p.395–417, 2016.

CIANFAGLIONE, K.; BLOMME, E.; QUASSINTI, L.; BRAMUCCI, M.; LUPIDI, G.; DALL'ACQUA, S.; MAGGI, F. Cytotoxic Essential Oils from *Eryngium campestre* and *Eryngium amethystinum* (Apiaceae) Growing in Central Italy. **Chemistry & Biodiversity**, v. 14, n. 7, 2017.

COMŞA, Ş.; CÎMPEAN, A.M.; RAICA, M. The Story of MCF-7 Breast Cancer Cell Line: 40 years of Experience in Research. **Anticancer Res.**, v.35, n.6, p. 3147-54, 2015.

COSTA, R.G.A.; ANUNCIAÇÃO, T.A.D.; ARAUJO, M.S.; SOUZA, C.A.; DIAS, R.B. SALES, C.B.S.; ROCHA, C.A.G.; SOARES, M.B.P.; SILVA, F.M.A.D.; KOOLEN, H.H.F.; COSTA, E.V.; BEZERRA, D.P. In vitro and in vivo growth inhibition of human acute promyelocytic leukemia HL-60 cells by *Guatteria megalophylla* Diels (Annonaceae) leaf essential oil. **Biomed Pharmacother**, v.122, n. 109713, 2020.

BRAY, F.; FERLEY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.; TORRE, L.A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken**, v.68, n.6, p.394-424, 2018.

GARCIA, C.; TEODÓSIO, C.; OLIVEIRA, C.; OLIVEIRA, C.; DÍAZ-LANZA, A.; REIS, C.; DUARTE, N.; RIJO, P. Naturally Occurring *Plectranthus*-derived Diterpenes with Antitumoral Activities. **Curr Pharm Des**, v.24, n.36, p.4207-4236, 2018.

GONÇALVES, J.C.R.; COULIDIATI, T.C.; MONTEIRO, A.L.; CARVALHO-GONÇALVES, L.C.T.; VALENÇA, W.O.; OLIVEIRA, R.N.; CÂMARA, C.A.; ARAÚJO, D.A.M. Antitumoral activity of novel 1,4-naphthoquinone derivative involves L-type calcium channel activation in human colorectal cancer cell line. **J. Appl. Biomed**, v.14, n.3, p.229-234, 2016.

GRECCO, S; MARTINS, E. G. A.; GIROLA, N.; FIGUEIREDO, C. R.; MATSUO, A. L.; SOARES, M. G.; LAGO, J. H. G. Chemical composition and in vitro cytotoxic effects of the essential oil from *Nectandra leucanthaleaves*. **Pharmaceutical Biology**, v.53, p.133–137, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2019: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2020.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

JEGGO, P.A.; PEARL, L.H.; CARR, A.M. DNA repair, genome stability and cancer: a historical perspective. **Nature Reviews Cancer**, v. 16, p. 35-42, 2016.

JOHNSON, C. A.; JAMES, D.; MARZAN, A.; ARMAOS, M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. **Seminars in Oncology Nursing**, v.35, n.2, p.166-174, 2019.

KUMAR, P.; NAGARAJAN, A.; UCHIL, P. D. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. **Cold Spring Harbor Protocols**, v. 6, 2018.

LIMA R.M.T.; REIS A.C.; SANTOS J.V.O.; FERREIRA J.R.O.; BRAGA A.L.; OLIVEIRA-FILHO J.W.G.; MENEZES A.P.M.; MATA A.M.O.F.; ALENCAR M.V.O.B.; RODRIGUES D.C.N.; FERREIRA P.M.P.; ANDRADE T.J.A.S.; GONÇALVES J.C.R.; SILVA F.C.C.; SOUSA J.M.C.; CAVALCANTE A.A.C.M. Toxic, cytogenetic and antitumor evaluations of [6]-gingerol in non-clinical in vitro studies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 115, 2019.

MANZO, A.; MUSSO, L.; PANSERI, S.; IRITI, M.; DALLAVALLE, S.; CATALANO, E.; SCARÌ, G.; GIORGI, A. Screening of the chemical composition and bioactivity of *Waldheimia glabra* (Decne.) Regel essential oil. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.96, n.9, p.3195–3201, 2015.

MARTINS, E.R.; DÍAZ I.E.C.; PACIENCIA, M.L.B.; FRANA, S.A.; MORAIS, D.; EBERLIN, M.N.; SUFFREDINI, I.B. Interference of seasonal variation on the antimicrobial and cytotoxic activities of the essential oils from the leaves of *Iryanthera polyneura* Ducke in the Amazon rain forest. **Chemistry & Biodiversity**, v. 16, n. 10, 2019.

MISHRA, T.; PAL, M.; MEENA, S.; DATTA, D.; DIXIT, P.; KUMAR, A.; MEENA, B.; RANA, T.S.; UPRETI, D.K. Composition and in vitro cytotoxic activities of essential oil of *Hedychium spicatum* from different geographical regions of western Himalaya by principal components analysis. **Nat Prod Res**, v.30, n.10, 2016.

NASCIMENTO, K.F.; MOREIRA, F.M.F; ALENCAR SANTOS, J.; KASSUYA, C.A.L; CRODA, J.H.R; CARDOSO, C.A.L; VIEIRA, M.D.C; GÓIS RUIZ, A.L.T.; ANN FOGGIO, M.; DE CARVALHO, J.E.; FORMAGIO, A.S.N. Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. **J Ethnopharmacol**, v.10, n.210, p.351-358, 2018.

OLIVEIRA J.; SALES M. F. Estudo taxonômico dos gêneros *Ephedranthus S. Moore* e *Pseudephedranthus Aristeg.* - Annonaceae. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi, série Botânica**, v. 15, p. 14-35, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Cancer Today Cancer Fact Sheets**. Março, 2019.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

PUMIPUTAVON, K.; CHAOWASKU, T.; SAENJUM, C.; OSATHANUNKUL, M.; WUNGSINTAWEEKUL, B.; CHAWANSUNTATI, K.; LITHANATUDOM, P. Cell cycle arrest and apoptosis induction by methanolic leaves extracts of four *Annonaceae* plants. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.17, n. 294, 2017.

SANTOS, L.K.B.; VERAS, M.D.A.; MARQUES, K.K.G.; ALVES, M.M.M.; MENDES, A.N.; CARVALHO, F.A.A.; SOBRAL, M.V.; CHAVES, M.H.; GONÇALVES, J.C.R. Assessment of In Vitro Anti-melanoma Potential of *Ephedranthus pisocarpus* R.E.Fr. **Anticancer Research**, vol.40, n.9, p.5015-5024, 2020.

TUNDIS, R.; XIAO, J.; LOIZZO, M. R. *Annona* species (*Annonaceae*): a rich source of potential antitumor agents? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1398, p.30-36, 2017.

VERAS, M.D.A. **Investigação química e potencial biológico de espécie *Ephedranthus pisocarpus* R. E. Fries**. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Piauí. Teresina – PI, 2019.

VIDAL, S. J.; RODRIGUEZ-BRAVO, V.; GALSKY, M.; CORDON, C.C.; DOMINGO, J. D. Targeting cancer stem cells to suppress acquired chemotherapy resistance. **Oncogene**, v. 33, n. 36, p. 4451-4463, 2014.

VU, M.; YU, J.; AWOLUDE, O. A.; CHUANG, L. Cervical cancer worldwide. **Current Problems in Cancer**, v.42, n.5, p. 457-465, 2018.

WÖRMANN, B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment. **Med Monatsschr Pharm**, v.40, n.2, p.55-64, 2017.

AGRADECIMENTOS

À Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal da Paraíba (PROPESQ/UFPB) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

Ao Laboratório de Oncofarmacologia da UFPB (ONCOFAR) pela disponibilização de toda a infraestrutura necessária para a realização dos procedimentos experimentais.

Ao Laboratório de Produtos Naturais da Universidade Federal do Piauí (LPN/UFPI) pela extração, isolamento e disponibilização dos compostos estudados.

POTENCIAL ANTITUMORAL IN VITRO DE BIOPRODUTOS DE
EPHEDRANTUS PISOCARPUS R.E.Fr. EM LINHAGENS DE CÂNCER DE
MAMA E CÂNCER CERVICAL

Assim como ao Professor Doutor Juan Carlos Ramos
Gonçalves por toda orientação e acompanhamento de
pesquisa.

CAPÍTULO 25

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Vanessa de Oliveira e SILVA¹
Antonio Bonildo Freire VIANA¹

Ana Janaína Jeanine Martins de LEMOS-JORDÃO²

¹ Graduandos do curso de Medicina, UFCG; ² Doutora em Biotecnologia Animal. Professora
adjunta da UFCG.

e-mail: van.oliveira.284@gmail.com

RESUMO: A encefalite do receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDAr) é uma doença autoimune na qual são produzidos anticorpos que atuam contra os receptores NMDA no cérebro e possui uma variedade enorme de manifestações clínicas, sendo escassos os estudos com pacientes pediátricos e seu diagnóstico definitivo tem características que ainda não foram bem delineadas. Assim, foi objetivo desta pesquisa investigar possível padrão no espectro de manifestações clínicas em crianças e adolescentes com encefalite por anti-NMDAr e os principais exames realizados para o diagnóstico complementar dessa doença. Esse estudo é uma revisão integrativa realizada a partir de artigos indexados em cinco bases de dados. Os filtros e critérios de inclusão e exclusão foram bem delineados e o teste de kappa obteve um valor considerável. Ao final, foram selecionados 6 artigos de relatos de caso que somaram população amostral de 53 pacientes com idade inferior a 18 anos. Como resultado, percebeu-se que as desordens de movimento, como distonia e coreia, foram as apresentações mais comuns na população analisada, seguido dos distúrbios psiquiátricos e cognitivos. Quanto aos exames realizados para

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

o diagnóstico, o mais utilizado foi o teste para anticorpos anti-NMDAr no Líquido Cefalorraquidiano (LCR). Entretanto, esse tema carece de estudos mais específicos para detalhar melhor os padrões de predominância de características para gênero e faixas etárias bem definidas.

Palavras-chave: Encefalite anti-NMDAr. Desordens psiquiátricas. Distúrbios cognitivos. Distúrbios motores. Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A encefalite do receptor anti-N-metil-D-aspartato (NMDAr) é uma doença autoimune na qual são produzidos anticorpos que atuam contra os receptores NMDA no cérebro, resultando em sintomas neurológicos e psiquiátricos (BARRY et al., 2015 & LIU et al., 2017). Os NMDAr são receptores de glutamato na superfície celular que desempenham um papel central na aquisição de memória e plasticidade sináptica. A característica marcante da encefalite do receptor anti-NMDA é considerada a depleção dos receptores NMDA, um mecanismo complexo que envolve reticulação e internalização (DALMAU, 2016). Além disso, Lizcano (2020) aponta que esta foi uma desordem neurológica descrita pela primeira vez em 2005 em mulheres jovens que possuíam tumores ovarianos.

Em crianças e adolescentes, foi publicada a primeira série de características clínicas e a etiologia em 2009, evidenciando-se uma frequência bem menor da presença de tumores. A encefalite por anti-NMDAr apresenta um amplo espectro clínico. Manifestam-se principalmente por transtornos psiquiátricos, distúrbios de movimento e disfunções autonômicas (ENDRES et al., 2019). Ademais, estes sinais dessa enfermidade são também comuns a muitas patologias, o

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

que dificulta a realização do diagnóstico diferencial e sua conclusão.

A doença autoimune anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDAr) é uma das principais causas de encefalite em crianças, mais comum do que as etiologias virais e outros fenômenos autoimunes e paraneoplásicos (GABLE, 2017; GLASER, C., 2017) e a segunda causa mais comum após encefalomielite disseminada aguda (GRANEROD et al., 2010). Desde que foi primeiramente relatada, descrições de início dos sintomas, tratamento e resultado em estudos de coortes têm sido publicados e a condição tornou-se notável por sua dramática apresentação clínica com resposta bem favorável à terapia (YESHOKUMAR et al., 2016). Além disso, para Hallowell (2017), o diagnóstico precoce e início do tratamento pode melhorar os resultados. No entanto, não há diretrizes de consenso para o manejo ideal de pacientes com esta doença, particularmente em crianças.

Outrossim, não existe um padrão definido de características e sintomas que direcionam o profissional de saúde a indicar o teste diagnóstico para a encefalite por anti-NMDAr, exame fundamental para confirmação da doença autoimune. Recentemente, tem-se notado a pequena disponibilidade de dados sobre manifestações cognitivas, motoras e neuropsicológicas de crianças com encefalite anti-NMDAr (CAINELLI et al., 2019). Sendo assim, o presente estudo buscou analisar de forma qualitativa e quantitativa, a partir da amostra de artigos selecionados, um padrão no espectro de manifestações clínicas em crianças com encefalite por anti-NMDAr e observações a respeito dos exames realizados para o diagnóstico dessa doença, além de buscar

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA
padrões para essas características quanto a faixa etária e gênero.

MATERIAIS E MÉTODO

Esse estudo é uma revisão integrativa de corte transversal, com análise quali-quantitativa. A pesquisa eletrônica foi realizada durante o primeiro semestre de 2020 e para a busca, as seguintes bases de dados foram consultadas: PubMed (National Library of Medicine and National Institute of Health), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO (Scientific Electronic Library Online), Cochrane Collaboration e LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature). Os critérios de inclusão e filtros utilizados nas bases para esse trabalho foram: artigos relacionados ao tema (crianças e adolescentes com encefalite por anti-NMDAr que detalharam as manifestações clínicas e fatores de diagnóstico), estudos em humanos, publicados nos últimos 5 anos, apenas nas línguas Português, Inglês e Espanhol e com texto completo disponível gratuitamente. Para a prospecção dos artigos foram utilizados, em inglês e nessa ordem, os seguintes descritores, todos consultados em língua inglesa no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings): “anti-NMDAr encephalitis”, “child” e “motor disorders”. Além disso, foram separados através do operador booleano AND, o qual proporcionou uma busca mais refinada. Em todas as bases, a seguinte combinação foi aplicada: “anti-NMDAr encephalitis” AND “child” AND “motor disorders”.

Outrossim, “danos psico-cognitivos” não era um descritor em nenhuma das bases e, por isso, não foi utilizado na busca. Os

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

parâmetros de exclusão foram: artigos duplicados, trabalhos que fugiam ao tema (entre eles, artigos com pacientes em idade superior a 18 anos), artigos de revisão e textos não disponíveis (em línguas diferentes das mencionadas e/ou texto completo não disponível gratuitamente). Dessa forma, dos artigos identificados, os que preencheram os critérios de inclusão, foram escolhidos considerando seus títulos e resumos. Para concluir, a busca foi realizada pelos revisores de forma independente e a análise da concordância foi realizada através do teste Kappa usando o aplicativo BioEstatística V.1.1.0 e calculado de acordo com o método de Landis & Koch (1977). O valor encontrado foi $K = 0,687$ (concordância substancial).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

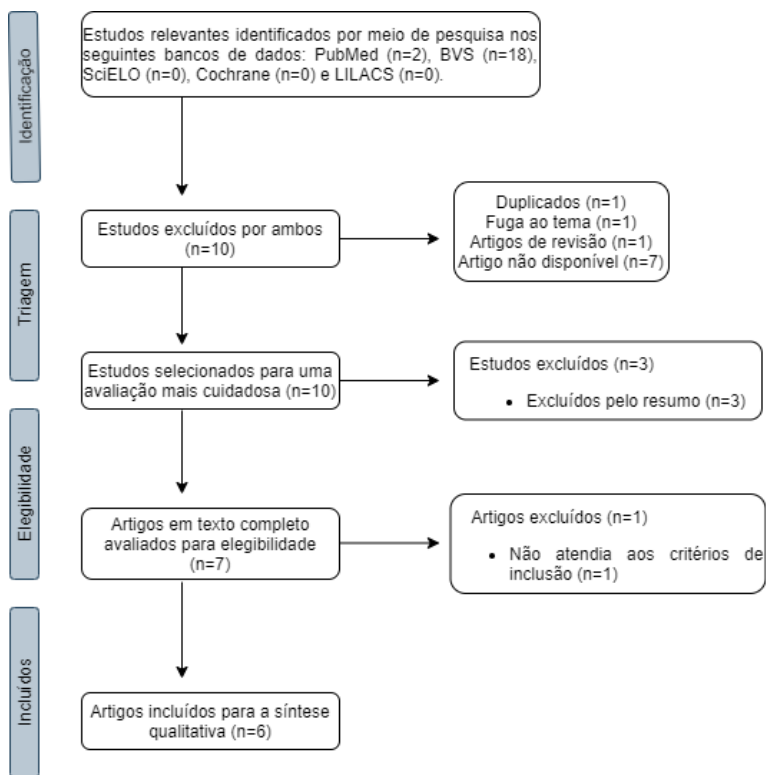
Em primeiro lugar, foram obtidos, antes da aplicação dos filtros, os seguintes resultados: 2 artigos no PubMed; 32 artigos na BVS; 0 na SciELO; 0 na Cochrane e 1 na LILACS. Entretanto, após a aplicação dos filtros mencionados anteriormente, temos o resumo abaixo da pesquisa eletrônica nas bases de dados mencionadas e suas respectivas direções para a escolha dos artigos finais para a composição deste trabalho (Figura 1). Desses artigos, apenas 6 preencheram adequadamente todos os critérios de inclusão e foram selecionados para a análise (Tabela 1).

Todos os artigos selecionados para a síntese qualitativa são relatos de caso ou séries de relatos de caso. A população de 53 pacientes desses artigos selecionados foi composta por crianças e adolescentes, todos os pacientes com idade menor que 18 anos. A tabela 1 abaixo apresenta uma síntese

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

qualitativa dos principais resultados encontrados para o atual estudo. Ademais, é separada por autores e ano de publicação, número da amostra, tipo de estudo que foi realizado, características quanto aos exames utilizados para o diagnóstico e as principais manifestações clínicas dos pacientes acompanhados nos respectivos estudos.

Figura 1. Procura e seleção de trabalhos realizada por pares para a revisão integrativa de acordo com as recomendações PRISMA.



Fonte: Autor

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Tabela 1. Resumo da análise dos artigos selecionados e avaliados por pares em duplo cego para avaliar, posteriormente, padrões quanto às manifestações clínicas e critérios de diagnóstico da amostragem. Abreviações: RM - Ressonância Magnética; EEG - Eletroencefalograma; LCR - Líquido Cefalorraquidiano; NMDAr - receptor N-metil D-Aspartato; TC - Tomografia Computadorizada e HSV - Vírus Simples da Herpes.

AUTOR	N	TIPO DE ESTUDO	SINAIS CLÍNICOS GERAIS EM HISTÓRICO DE ANAMNESE	EXAMES PARA DIAGNÓSTICO
YESHOKU MAR, A. K. et al. (2016).	4	Série de casos	Os sinais clínicos analisados nesse estudo foram: ataxia, recusa unilateral em suportar peso, perturbação do sono, mudança de comportamento ou personalidade, convulsão, coreia ou discinesia orofacial, distúrbios de fala e doença precedente. Alguns sinais como distúrbios de fala, de sono e de personalidade. Sendo coreia a desordem motora mais evidenciada.	Os principais exames realizados foram: RM, EEG, estudos citoquímicos de LCR, painel paraneoplásico, testes bacterianos e virais e testes para anticorpos anti-NMDAr no LCR.
CAINELLI, E. et al. (2019).	7	Série de casos	Nesse estudo foram observados, principalmente, déficits cognitivos. Perceberam-se déficits na atenção, funções executivas e / ou funções motoras visuais em todas as crianças nesse estudo.	Exames realizados: anticorpos anti-NMDAr no LCR, Exames oncológicos bioquímicos e experimentais. Foram realizadas entrevistas com os pacientes em que foram avaliados: raciocínio, linguagem, memória, atenção,

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

				dentre outras coisas.
ERAZO, R. et al. (2016).	13	Série de casos	Esse estudo analisou manifestações clínicas tanto psico-cognitivas quanto motoras. Sendo assim, foram observadas: agitação psicomotora, distonias/coreoatetose e discinesias. Além de crises epiléticas e transtornos autonômicos.	Os principais exames realizados foram: RM e exame citoquímico do LCR, EEG, teste para anticorpos anti-NMDAr e TC.
MOHAMMAD S. S. et al. (2016).	27	Série de casos	Nesse artigo os principais sinais evidenciados foram: sintomas psiquiátricos, distonias de movimento e agitação.	O exame diagnóstico desses pacientes para essa doença foi através da dosagem de anticorpos no soro ou no LCR.
BAMFORD, A. et al. (2015).	1	Relato de caso	Nesse caso, a criança apresentou, como principal sinal, distúrbios motores, devido a uma recaída da encefalite pós HSE, a qual, nesse caso, está associada ao NMDAr.	Os exames realizados nesse caso foram: RM, EEG e exames do LCR.
KIM, E. et al. (2018).	1	Relato de caso	A paciente apresentou distúrbios de movimentos no braço e perna direitos, afasia, parestesia e hemiparesia direita.	Os exames realizados foram RM, EEG e exame do LCR.

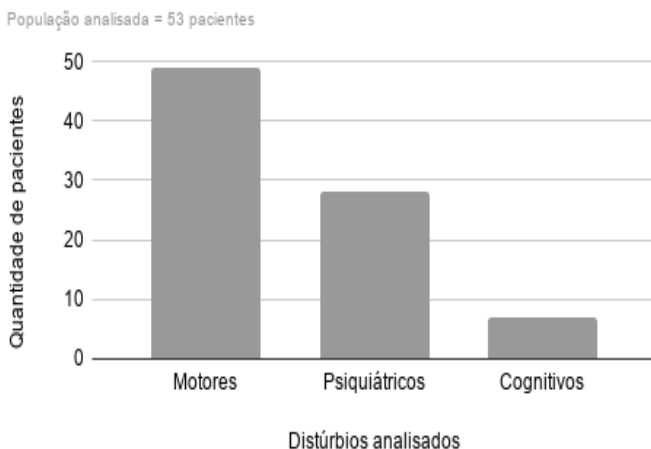
Fonte: Autor

Como forma de organizar melhor os dados da tabela, foram construídos os gráficos abaixo, a fim de auxiliar na observação de padrões para essa encefalite. Como síntese para as manifestações clínicas, tem-se a figura 2 abaixo, que constitui uma análise quantitativa geral de três tipos de distúrbios da população: Distúrbios de movimento (n=49 ou

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

aproximadamente 92,5 % da totalidade e considerou-se coreia, acinesia, estereotipia motora, catatonia, distonia, ataxia, movimentos clônicos, atetose, discinesia orofacial e bucolingual, problemas visuais motores, hemiparesia e recusa unilateral em suportar peso); Distúrbios psiquiátricos (n=28 ou aproximadamente 52,8 %, foram considerados agitação psicomotora, alucinações visuais, disfunções de comportamento e personalidade, principalmente) e Distúrbios cognitivos (n=7 ou cerca de 13,2 % do total e consideraram-se déficits de execução de funções, problemas de memória, raciocínio prejudicado e disfunções de atenção).

Figura 2. Gráfico substancial construído a partir da população de 53 pacientes para as características clínicas analisadas dos artigos sobre encefalite por anti-NMDAr.



Para os pacientes dos artigos analisados, ao verificar dados de predominância de manifestações clínicas descritas, foi percebido que coreia, distonia, estereotipia motora e

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

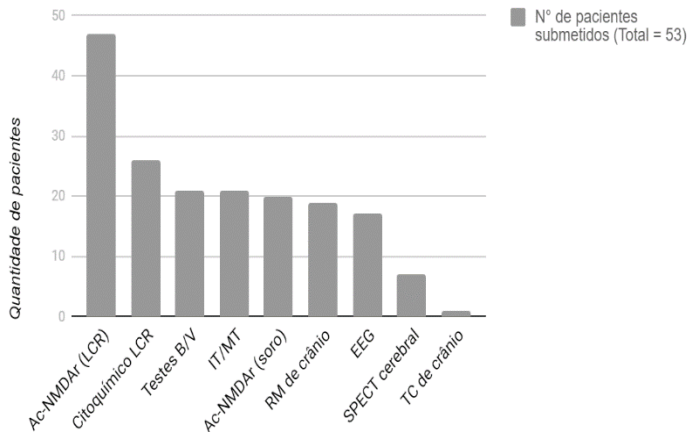
discinesia foram as características mais presentes na população dos estudos, sendo que, mais da metade dos pacientes apresentaram esses tipos de sinais. 49 das 53 crianças da amostra também apresentaram algum tipo de distúrbio motor associado à discinesia, coréia e distonia, contudo os artigos não determinam individualmente o quadro de acompanhamento de cada paciente com as manifestações clínicas de forma específica. Com relação às desordens psiquiátricas, as principais evidenciadas foram de comportamento e personalidade. Já para a amostra de 7 pacientes que apresentaram algum tipo de distúrbio cognitivo, viu-se que os mais presentes estavam ligados a problemas na execução de funções e/ou déficits de atenção.

Quanto aos exames despedidos nos artigos e o número de pacientes submetidos a eles, cada artigo descreveu as etapas cumpridas até a definição diagnóstica e/ou a fase de investigação final. De acordo com o encontrado nos trabalhos selecionados, observou-se que o teste para anticorpos anti-NMDAr no líquido cefalorraquidiano (LCR) dos pacientes foi o exame mais comum e definidor de diagnóstico em 47 pacientes (n=47; 88,7% da amostra). Entretanto, há outros testes que também foram utilizados para essa finalidade, na maioria dos casos os pacientes fazem múltiplos exames, como exames citoquímicos do LCR (n=26; 49% dos pacientes), seguidos por testes bacterianos e virais (n=21; 39,6%), investigação de tumores (n=21, 39,6%), teste de anti-NMDAr no soro (n=20; 37,7% da amostra), RM de crânio (n=19; 35,8% do total) e Eletroencefalograma (EEG) (n=17; 32% dos pacientes). Além destes, Cintilografia de Perfusão (SPECT) cerebral (n=7; 13,2% dos pacientes) e TC de crânio (n=1, 1,9% da totalidade)

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

também estiveram presentes, porém em proporções menores (Figura3).

Figura 3. Gráfico elencando os exames citados nos 6 artigos analisados, construído a partir da população de 53 pacientes com encefalite por anti-NMDAr a fim de buscar padrões. Abreviações: Anticorpo Anti-N-Metil-D-Aspartato receptor (Ac-NMDAr); Líquido Cefalorraquidiano (LCR); testes bacterianos/virais (Testes B/V); Exames de Investigação Tumoral e de marcadores tumorais (IT/MT); Ressonância Magnética de Crânio (RM de crânio); Eletroencefalograma (EEG); Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único(SPECT cerebral) e Tomografia Computadorizada de Crânio (TC de crânio).



Exame Fonte: Autor

Percebe-se que a maior parte dos pacientes, exatamente 92,5% da população, equivalente a 49 pessoas, apresentou algum tipo de distúrbio motor e ou problemas psiquiátricos 52,8%. A terceira maior frequência de sintomas enquadram problemas cognitivos com 13,2% da totalidade. É válido

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ressaltar que, em geral, esses sinais se apresentaram de forma concomitante nos pacientes, assim, foi comum observar o mesmo paciente com distúrbio motor e psiquiátrico, por exemplo. No entanto, outras desordens como distúrbios de sono, de linguagem, convulsões e disfunções autonômicas também foram identificadas, mas em menor quantidade. Sendo assim, tem-se como um padrão de manifestações para essa amostra, que jovens com o diagnóstico para essa doença costumam apresentar distúrbios motores acompanhados ou não de problemas psiquiátricos e cognitivos.

Além disso, a tabela abaixo foi construída a fim de reunir dados da análise demográfica realizada para os pacientes estudados a partir dos artigos selecionados, a fim de extrair predominância da encefalite por anti-NMDAr em jovens por gênero e faixa etária.

Tabela 2. Tabela da análise por gênero, idade e principais sintomas referente aos 53 pacientes estudados a partir dos trabalhos selecionados.

Gênero	Quantidade	Total
Feminino	27	53 pacientes
Masculino	26	
Artigo, Amostra	Média de Idade (ano, mês)	Sintomas iniciais citados nos artigos
YESHOKUMAR, A. K. et al. (2016), 4 pacientes.	2,5 anos.	Recusa em suportar peso; alterações de movimento, déficit de atenção e mudança no comportamento.
CAINELLI, E. et al. (2019)., 7 pacientes.	8,2 anos.	Déficit de atenção e funções motoras visuais.
ERAZO, R. et al. (2016)., 13 pacientes.	7,1 anos.	Sintomas psiquiátricos e motores.

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

MOHAMMAD S. S. et al. (2016)., 27 pacientes.	7,1 anos.	Sintomas psiquiátricos e motores.
BAMFORD, A. et al. (2015)., 1 paciente.	1, 4 anos.	Letargia.
KIM, E. et al.(2018)., 1 paciente.	13 anos.	Distúrbios motores.

Fonte: Autor

A partir da análise acima tem-se que, para a população de 53 pacientes dos artigos escolhidos, a quantidade de meninos e meninas é bem homogênea, o que leva a crer que essa doença atinge ambos os gêneros igualmente. Além disso, para a idade, viu-se que a média de idade da população de pacientes desses trabalhos estava em torno de 6 anos e 6 meses, porém, as médias isoladas, isto é, para cada um dos artigos, como a tabela demonstra, é bem variável, mostrando ser essa uma doença que atinge diversas faixas etárias em jovens. No entanto, pela ausência de padrão bem definido por idade, uma vez que os estudos selecionados não delinearão uma parcela de pacientes com idade homogênea, não foi possível verificar quais tipos de sinais clínicos são mais comuns para uma determinada faixa de idade.

A título de discussão, tem-se que, em primeira análise, os padrões de manifestações clínicas apresentadas por pacientes com diagnóstico para encefalite por anti-NMDAr, demonstraram que distúrbios de movimento, como coreia e distonia, por exemplo, eram comuns na maioria dos pacientes. Esse resultado está em consonância com o que foi evidenciado pelo trabalho de Granata et al. (2018), o qual mostrou que sintomas motores eram presentes em todo o grupo analisado e, quase sempre, os distúrbios eram variáveis nos pacientes, o que resulta em padrões motores complexos, uma vez que a

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

maioria das manifestações, em geral, ocorriam simultaneamente. Além disso, no artigo do autor supracitado, os movimentos mais evidenciados foram estereotipia motora, discinesias, coreia e distonias, o que está em total acordo com o padrão observado a partir da análise dos artigos selecionados para a atual revisão. Foram menos evidenciados movimentos oculares anormais, coincidindo também, com a análise realizada na presente revisão.

Em segundo lugar estão os distúrbios psiquiátricos, os quais estavam presentes em aproximadamente 53% da amostra de nossa pesquisa. Diferindo dos achados de Granata et al. (2018), no qual, quase a totalidade da população acompanhada apresentou sintomas psiquiátricos como desordens de comportamento e agitação sendo as mais comumente citadas. Entretanto, os resultados encontrados na atual revisão identificaram com maior prevalência as manifestações não psiquiátricas, o que permite supor que as mesmas estivessem subidentificadas nessas amostras, ou eram grupos menos típicos, em que o comprometimento motor obteve maior destaque em relação ao psíquico-cognitivo.

Os resultados da atual pesquisa citados acima podem ser justificados, pois, segundo Suárez et al. (2014) as crianças podem apresentar um quadro prodrômico caracterizado por cefaleia, febre, sintomas respiratórios ou digestivos (cerca de 70% da amostra). Contudo, destacaram que os sintomas psiquiátricos, apesar de bastantes presentes no curso clínico da doença, são inicialmente difíceis de identificar dentro da faixa etária infanto-juvenil, pois, podem iniciar com hiperatividade e quadros de birra e irritação. Tal divergência explica-se, pois, na

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

atual revisão não se consideram casos adultos, apenas crianças e jovens.

Por último, os distúrbios cognitivos foram evidenciados apenas em 13% da população dos artigos participantes da análise da atual pesquisa. Sendo assim, observa-se que tais distúrbios cognitivos, embora menos frequentes que disfunções motoras e psiquiátricas, são evidenciados por uma boa parcela dos pacientes com encefalite por anti-NMDAr, sendo a gravidade e os tipos dos déficits diferentes, o que continua de acordo com o estudo realizado por Granata et al. (2018), pois grande parte dos pacientes com encefalite por anti-NMDAr também apresentavam muitos sinais cognitivos em proporções variadas.

Outrossim, o estudo realizado por Kong et al. (2019), o qual se concentrou em demonstrar as características clínicas dos pacientes e comparar diferentes estratégias de imunoterapia para cada caso, demonstrou que para os 24 pacientes analisados, tanto sintomas psico-cognitivos como motores eram presentes, confirmando o amplo espectro de sinais dessa doença. Os pesquisadores supracitados relataram sintomas psiquiátricos (aproximadamente 95%), distúrbios de movimento (aproximadamente 75%), problemas cognitivos (perto de 90%). Embora esses dados mostram que distúrbios de movimento são menos comuns que as outras formas de desordem em casos de encefalite por anti-NMDAr, a porcentagem de aparecimento desses 3 tipos de sintomas não difere muito, além de que os sinais podem ser evidenciados de forma concomitante, isto é, um mesmo paciente poderia ter tanto déficits motores, como cognitivos e psiquiátricos juntos. Entretanto, a equipe também considerou manifestações de 7

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

pacientes já adultos. E, como explicam Yeshokumar et al. (2016), há diferenças nas manifestações em crianças e em adultos. Mais uma vez, justifica os resultados da atual pesquisa, pois foi estudada apenas a população infantil e jovem entre um e treze anos, o que pode justificar a diferença no padrão das manifestações.

Quanto à abordagem diagnóstica descrita nos artigos, na amostragem da presente revisão, dentre os procedimentos realizados nos pacientes tendo como objetivo diagnóstico e seguimento destacou-se o teste para anticorpos anti-NMDAr no LCR, amplamente mais utilizado que os demais. Um grupo de 6 exames foi utilizado em escala razoável na amostra considerada, a saber: exame citoquímico do LCR, testes bacterianos e virais, investigação tumoral, teste para anticorpos anti-NMDAr no soro, ressonância magnética (RM) de crânio e eletroencefalograma (EEG). Esses achados coincidem com os de Dutra et. al. (2017) que, em sua revisão de literatura sobre encefalites autoimunes, enumera os critérios diagnósticos mais utilizados para a encefalite anti-NMDAr, sumarizado no referido trabalho como: 1) quadro clínico com um número mínimo de sintomas sugestivos; 2) resultado de EEG ou LCR favorável; e 3) exclusão razoável de outros transtornos.

Os testes bacterianos e virais referidos acima demonstraram sua importância na amostra, o que é esperado devido à posição que as etiologias infecciosas ocupam em relação à encefalite e meningite em crianças. Desse modo, pacientes pediátricos com o quadro clínico sugestivo de encefalite devem ter o diagnóstico etiológico infeccioso descartado ou evidenciado para o manejo clínico adequado. A investigação tumoral citada se deu por exames de imagem

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

(alguns citados, tomografia computadorizada de tórax e abdome, ecografia de abdome, investigação de tumores gonadais) ou por titulação de marcadores tumorais. A RM enumerada tinha como objetivo verificar evidências de encefalite. O EEG, consideravelmente descrito nos relatos, possuía o intuito de reconhecer alterações epileptiformes. No relato de Bamford et al. (2015), a titulação do anti-NMDAr no soro foi utilizada no seguimento do paciente, variando em resposta ao tratamento e se mantendo em níveis baixos após a remissão do quadro clínico, o que mostra um ótimo resultado que o tratamento tem para essa doença. O exame de Cintilografia de Perfusão (SPECT) Cerebral foi citado unicamente no trabalho de Erazo et. al. (2016) e tomografia computadorizada (TC) de crânio foi citada unicamente no relato de Bamford et al. (2015). Por último, um artigo representativo no quesito exclusão de diagnósticos diferenciais foi o relato produzido por Kim et al. (2018), em que testes de auto-anticorpos diversos e pesquisa por doenças autoimunes (fator reumatoide e anticorpo de tireoglobulina) foram realizados. Esses exames realizados em menor número são considerados para investigação de outras encefalites, afinal, os sintomas apresentados para a doença autoimune em foco neste artigo são semelhantes aos quadros clínicos de casos de Encefalite por Receptor GABA_A (ácido gama-aminobutírico), Encefalite Infecciosa por Vírus Epstein-Barr (EBV), entre outras. Desta maneira, é comum que a busca pelo diagnóstico percorra por avaliação de hemograma, exames de imagem e assim por diante.

CONCLUSÕES

A encefalite por anti-NMDAr é uma doença descrita recentemente em jovens, a qual apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, sendo na atual pesquisa, identificado como padrão para crianças e adolescentes inicialmente, maior frequência de distúrbios motores, acompanhados ou não de problemas psiquiátricos e cognitivos. Viu-se, ainda, que para os problemas motores, tem-se predominância de estereotipia motora, coreia, discinesias e distonia. Quanto às características classificadas como as desordens psiquiátricas, foram citadas alterações de comportamento, e quanto aos sintomas enquadrados como distúrbios cognitivos, as principais dificuldades relatadas tratavam da execução de funções para a população analisada. Além disso, outros problemas como convulsões, distúrbios de sono e disfunções autonômicas também foram bastante citados nos artigos analisados, embora de menor apresentação quando comparado com as desordens motoras, principalmente. Uma pequena parcela apresentou ainda, alucinações visuais, o que somado ao já supracitado, confirma a característica dessa doença como apresentadora de um amplo espectro de sinais clínicos.

O exame de anticorpos do LCR foi o mais utilizado para o diagnóstico de confirmação dessa doença. Mas, outros exames como citoquímicos de LCR, EEG e TC também foram realizados. Ademais, exames de investigação tumoral e testes bacterianos e virais também foram realizados, essencialmente, para descartar outras doenças e investigar possíveis causas para o aparecimento dessa encefalite em jovens. Assim sendo, até que a doença autoimune em questão seja cogitada, esses

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

outros resultados de exames são realizados devido à variedade de sinais e sintomas comum a outras patologias.

Dentro da população de 53 pacientes estudados, quanto aos dados de predominância dessa doença para gênero e faixa etária, se percebeu que não havia nenhum indício de maior incidência para o sexo masculino ou feminino, uma vez que havia uma homogeneidade quanto a essa variável para o gênero. No entanto, para a faixa etária, não foi possível extrair dados que demonstrem algum padrão, uma vez que as idades dos pacientes estudados, mesmo sendo todos jovens, destoava muito entre um artigo e outro. Por conseguinte, observa-se uma carência de estudos que analisem, de forma padronizada, os sinais clínicos manifestados para uma faixa etária melhor definida, a fim de elaborar, a partir disso, formas de tratamento eficientes e regradas. Além de outros que abordem um diferencial mais amplo para outras enfermidades a fim de estabelecer comparações entre a encefalite por anti-NMDAr em crianças e outras afecções neurológicas comuns para a mesma faixa etária. Sendo assim, essas são as principais lacunas a serem desenvolvida em trabalhos futuros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAMBERGER, D. Diagnosis, Initial Management, and Prevention of Meningitis. **Am Fam Physician**, v. 82 n. 12, p. 1491-1498. Dec 2010.

BAMFORD, A. et al. Pediatric Herpes Simplex Virus Encephalitis Complicated by N-Methyl-D-aspartate Receptor Antibody Encephalitis. **J Pediatric Infect Dis Soc**, v. 4, n. 2, p. e17-21, 2015/07 2015.

BARRY, H. et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. **BJPsych bulletin**, v. 39, n. 1, p. 19-23, 2015. ISSN 2056-4694.

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

CAINELLI, E. et al. Neuropsychological And Psychopathological Profile Of Anti-Nmdar Encephalitis: A Possible Pathophysiological Model For Pediatric Neuropsychiatric Disorders. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 34, n. 8, p. 1309-1319, 2019/00 2019.

CELLUCCI, T. et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. **Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation**, v. 7, n. 2, p. e663, 2020.

CHAUHAN, D. et al. Epidemiology, clinical profile and role of rapid tests in the diagnosis of acute bacterial meningitis in children (aged 1-59 months). **Neurol India**, v. 66, n. 4, p. 1045-1049, Jul-Aug 2018. ISSN 0028-3886.

COSTA, B. K. D.; SATO, D. K. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 96, p. 12-19, 2020/03/01/ 2020. ISSN 2255-5536.

DUTRA, L. A. et al. Autoimmune encephalitis: a review of diagnosis and treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, p. 41-49, 2018. ISSN 0004-282X.

DALMAU, J. et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. **Lancet Neurol**, v. 7, n. 12, p. 1091-8, Dec 2008. ISSN 1474-4422.

DALMAU, J. et al.. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. **The Lancet. Neurology**, v. 10, n. 1, p. 63-74, 2011. ISSN 1474-4465.

DALMAU, J. NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse. **The 2016 Cotzias Lecture**, v. 87, n. 23, p. 2471-2482, 2016.

ENDRES, D. et al. Psychiatric Presentation of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. **Frontiers in neurology**, v. 10, p. 1086-1086, 2019. ISSN 1664-2295.

ERAZO, R. et al. Encefalitis subaguda por anticuerpos anti receptor de N-metil-D-aspartato. Série de 13 casos pediátricos. **Rev Chil Pediatr**, v. 87, n. 6, p. 487-493, 2016/08 2016.

FERNANDES1, B. L. M. et al. Encefalites autoimunes. **Res Pediátrica**, v. 8, n. 0, 2018.

GABLE, M.; GLASER, C. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis Appearing as a New-Onset Psychosis: Disease Course in Children and Adolescents Within the California Encephalitis Project. **Pediatric Neurology**, v. 72, p. 25-30, 2017/07/01/ 2017. ISSN 0887-8994.

GRANATA, T. et al. Pediatric NMDAR encephalitis: A single center observation study with a closer look at movement disorders. **Eur J Paediatr Neurol**, v. 22, n. 2, p. 301-307, Mar 2018. ISSN 1090-3798.

GRANEROD, J. et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 12, p. 835-844, 2010. ISSN 1473-3099.

HALLOWELL, S. et al. Rituximab for Treatment of Refractory Anti-NMDA Receptor Encephalitis in a Pediatric Patient. **J Pediatr Pharmacol Ther**, v. 22, n. 2, p. 118-123, Mar-Apr 2017. ISSN 1551-6776

KIM, E. et al. Anti-NMDAR Encephalitis in a 13-Year-Old Female: A 24-Month Clinical Follow-Up. **J Epilepsy Res**, v. 8, n. 1, p. 41-48, 2018/08 2018.

KONG, S.-S. et al. Immunotherapy for anti-NMDA receptor encephalitis: Experience from a single center in Taiwan. **Pediatr Neonatol**, v. 60, n. 4, p. 417-422, 2019/00 2019.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-174, 1977. ISSN 0006341X, 15410420.

LIU, C.-Y. et al. Anti-N-Methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis: A Severe, Potentially Reversible Autoimmune Encephalitis. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 6361479, 2017/06/18 2017. ISSN 0962-9351.

LIZCANO, Angelica. Características clínicas e frequência de autoanticorpos neuronais em uma série de pacientes com suspeita de encefalite autoimune e em pacientes com epilepsia: Clinical characteristics and frequency of neuronal autoantibodies in a series of patients with autoimmune encephalitis and in patients with epilepsy, 2020. 1 recurso online (112 p.). Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.

MOHAMMAD, S. S. et al. Symptomatic treatment of children with anti-NMDAR encephalitis. **Dev Med Child Neurol**, v. 58, n. 4, p. 376-84, 2016/00 2016.

OPAS / OMS. Cartilha de Vacinas: para quem quer mesmo saber das coisas. Brasil, 2003. 40p. ISBN: 85-87943-29-4

PANSANI, T. S. A. et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015. ISSN 2237-9622.

SANSING, L. H. et al. A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. **Nature clinical practice. Neurology**, v. 3, n. 5, p. 291-296, 2007. ISSN 1745-8358.

SHEN, H. et al. The etiology of acute meningitis and encephalitis syndromes in a sentinel pediatric hospital, Shenzhen, China. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 560, 2019/06/26 2019. ISSN 1471-2334.

SUÁREZ, D. V. et al. Encefalitis por Anticuerpos contra el Receptor N-metil D-aspartato (NMDAR) en Pediatría. Reporte de caso y revisión de la literatura. **Acta Neurológica Colombiana**, v. 30, p. 193-199, 2014. ISSN 0120-8748.

ENCEFALITE ANTI-NMDAR EM JOVENS E SEUS DANOS PSICO-
COGNITIVOS E MOTORES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

YESHOKUMAR, A. K. et al. Gait Disturbance as the Presenting Symptom in Young Children With Anti-NMDA Receptor Encephalitis. **Pediatrics**, v. 138, n. 3, Sep 2016. ISSN 0031-4005.

FARMACOLOGIA CARDIORENAL



ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA
CARDIOVASCULAR
CAPÍTULO 26

**ASPECTOS MOLECULARES NO
PROCESSO DE SENESCÊNCIA
CARDIOVASCULAR**

Javanyr Frederico de SOUZA JÚNIOR¹
Horacinna Maria Cavalcante de ANDRADE²

¹ Graduando do curso de Farmácia, UNINASSAU; ² Orientadora/Professora do Núcleo de Saúde/UNINASSAU.
javanyrjunior@gmail.com

RESUMO: O envelhecimento humano é um processo endógeno ao organismo e ocorre de forma natural e espontânea. Vários são os fatores que contribuem para a chamada senescência, onde os tecidos e os sistemas começam a apresentar déficit metabólico e um dos sistemas mais afetados é o cardiovascular, visto que cada vez mais a população tende a envelhecer e apresentar disfunções como hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, por exemplo. O objetivo deste trabalho se baseia em evidenciar os aspectos moleculares da senescência e como esta acarreta disfunções no sistema cardiovascular. Para a seleção dos artigos da presente revisão foram utilizadas as bases de dados do Google Acadêmico, PubMed e ScienceDirect, cujos trabalhos foram publicados entre 2016 e 2020 em língua inglesa. Como resultados, foi observado que várias vias e mecanismos de sinalização e transdução celulares estão envolvidos na senescência cardiovascular, como a liberação de SASP e ativação de NF- κ B, remodelamento vascular e espessamento cardíaco, respectivamente, dentre outros fatores. Observa-se também que pesquisas estão sendo feitas com produtos naturais e fármacos sintéticos com o objetivo de atenuação da

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

senescência cardiovascular. Portanto, conclui-se que os processos de senescência levam a promoção de distúrbios cardiovasculares, havendo como perspectiva futura a produção de medicamentos capazes de combater estes processos e promover no indivíduo idoso melhoria na sua qualidade de vida. **Palavras-chave:** Envelhecimento. Senescência. Farmacologia.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento humano é visto como uma manifestação natural orgânica, fisiológica e psicológica onde, naturalmente, se relaciona também com o estilo de vida ao qual este indivíduo está inserido. Estes processos vão se acumulando conforme o passar do tempo, onde se espera que o idoso demonstre as características básicas de senescência (déficit orgânico) e maturidade exigidas de sua faixa etária (aspectos psicossociais) (ROCHA, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), entende-se por idoso o indivíduo com idade igual ou superior aos 60 anos. Dados desta mesma entidade afirmam que até o ano de 2025 haja mais de 800 milhões de pessoas ao redor do mundo com mais de 65 anos e que em 2050 o número de anciãos – indivíduos de idade avançada – terá ultrapassado o de jovens, fazendo-se entender que a expectativa de vida está mais alta e a taxa de fecundidade está mais baixa (FECHINE; TROMPIERI, 2012).

Este aumento na expectativa de vida está relacionado também com o crescente avanço das tecnologias, onde países emergentes e desenvolvidos como Brasil e Estados Unidos respectivamente, apresentam altas estatísticas para este núcleo populacional, neste caso, os idosos. Os avanços da

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

medicina preventiva e de alternativas ao combate desta condição senescente também emergem drasticamente, uma vez que todos desejam envelhecer com saúde (MACENA; HERMANO; COSTA, 2018).

A condição do envelhecimento está intimamente ligada a uma complexa rede de associações envolvendo alterações fisiológicas, sociológicas e psicológicas. Em relação as alterações sociológicas o indivíduo de terceira idade é automaticamente inserido num lugar à margem das atividades sociais de um mundo em constante desenvolvimento, o que culmina em seu parcial esquecimento pelos demais. Nas alterações psicológicas estes indivíduos começam a demonstrar uma propensão maior a transtornos mentais (depressão, por exemplo), além de uma necessidade maior de atenção e carinho alheio, visto que há um sentimento de solidão vivenciado por eles nesta fase da vida (CANCELA, 2008).

Já nas alterações fisiológicas percebe-se uma defasagem e diminuição de atividade dos sistemas imunológico, neuroendócrino, sensorial, nervoso central e periférico e cardiovascular, bem como mudanças neuroanatômicas. Estes distúrbios sistêmicos acabam por incorrer em instabilidades orgânicas generalizadas, uma vez que todos os sistemas estão interligados, e que a falha na homeostase de um afeta diretamente no outro, gerando prejuízos à pessoa idosa (MACENA; HERMANO; COSTA, 2018).

De fato, quando se refere ao envelhecimento, um dos sistemas mais estudados nesta condição é o cardiovascular, uma vez que doenças neste aparelho afetam grande parte da população, sobretudo os idosos. Esses distúrbios (como

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

hipertensão, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, angina de peito, insuficiência cardíaca congestiva) juntamente com as suas comorbidades associadas (diabetes e o próprio envelhecimento) são causas de grande mortalidade em todo o mundo (PANENI *et al.*, 2017).

Assim sendo, observa-se um vínculo entre as doenças cardiovasculares e o envelhecimento, de forma que um age explicitamente no outro, onde a condição da senescência atenua a problemática das patologias deste sistema e se observa também vias de sinalização e transdução celulares específicas na senescência. Neste contexto, a ciência está em contínua transformação a fim de reverter estes distúrbios e/ou reduzir os mesmos, partindo de uma terapêutica medicamentosa juntamente com métodos alternativos que não envolvam drogas (PANENI *et al.*, 2017).

Pode-se então afirmar que o sistema cardiovascular de um indivíduo longevo induz também ao aparecimento de aterosclerose somando-se ao aparecimento de síndrome metabólica e que estas levam a uma grande complicação a nível celular, molecular e sistêmico. Os tratamentos com fármacos já existentes acabam por se tornarem eficientes, contudo, os efeitos adversos podem ser bastante severos devido ao seu uso irracional, podendo levar também a uma toxicidade letal. Portanto, ainda se faz como primeira escolha a busca por alternativas que não precise necessariamente de um medicamento a ser administrado nestes indivíduos (CHILDS; DEURSEN, 2018; HODGSON *et al.*, 2020).

Portanto, o objetivo deste trabalho consiste em realizar uma análise celular e molecular no processo de senescência, observando como o mesmo acarreta em disfunções no sistema

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

cardiovascular favorecendo o surgimento e/ou atenuação de patologias relacionadas a este mesmo sistema.

MATERIAIS E MÉTODO

A presente revisão foi realizada entre os meses de agosto e outubro de 2020, a partir das bases de dados do Google Acadêmico, PubMed e ScienceDirect por meio de artigos publicados entre os anos 2016 a 2020 em língua inglesa.

Para realização da pesquisa, foram utilizados descritores como: 1) *Aging*; 2) *Cellular senescence*; 3) *Cardiovascular senescence*. O critério de inclusão dos artigos foram os seguintes: artigos com palavras-chave no título, ano da publicação do artigo, resumo ou texto integral.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Senescência celular

A senescência celular consiste num processo endógeno de caráter indelével e natural que ocorre nos sistemas biológicos dos seres humanos (e outros animais também). Esta desregulação é caracterizada por processos intracelulares como: paragem replicativa do ciclo celular, alterações metabólicas, oxidação ácida, aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) com geração de estresse oxidativo, formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), encurtamento dos telômeros causando danos ao material genético (DNA), resistência à apoptose e secreção de um fenótipo secretor

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

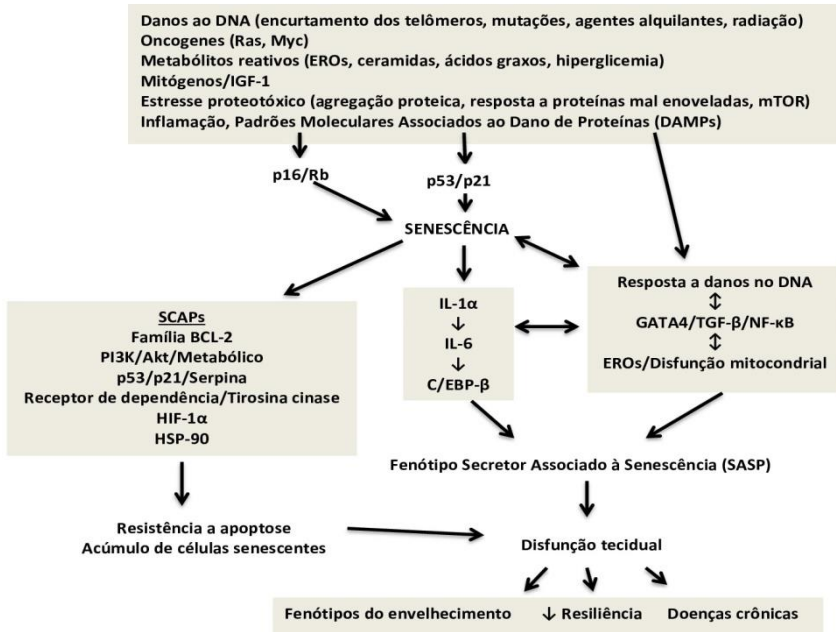
associado à senescência (SASP) (ARRANHO, 2017; KIRKLAND; TCHKONIA, 2017).

A expressão de SASP pelas células senescentes implica em secreção de citocinas e quimiocinas que atraem células do sistema imunológico, micro RNAs (miRNAs), padrões moleculares associados ao dano de proteínas (DAMPs), proteases que danificam a matriz extracelular como as metaloproteinases (MMPs) bem como indução de fatores hemostáticos como o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1). Isto ocorre devido à resposta a mutações oncogênicas, insultos metabólicos e sinalizações celulares de danos ocorridos na senescência e podem levar a um acúmulo de células senescentes e auxilia no processo de doenças relacionadas à idade (HAN *et al.*, 2016; KIRKLAND; TCHKONIA, 2017).

Uma das ocorrências durante a senescência é capacidade antiploriferativa celular, pois as mesmas interrompem o ciclo celular na fase G1 através da expressão de proteínas de supressão como a p16, p53/p21, levando a ativação de suas vias e regulando o mecanismo da proteína de retinoblastoma (pRb) também envolvida na inibição da divisão celular. Ocorrido isto, não haverá passagem de fase replicativa; todavia a célula ainda permanece metabolicamente ativa conforme esquematizado na Figura 1 (ALMEIDA; RIBEIRO; MEDEIROS, 2017; HE; SHARPLESS, 2017).

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

Figura 1. Indutores e mediadores na senescência celular.



Fonte: Adaptado de Kirkland e Tchkonja (2017).

Ocorre de igual forma a ativação das vias para detecção de erros, como as vias da p38MAPK e NF-κB, levando a síntese de transcritos associados à senescência. A indução da cinase dependente de ciclina 2A (CDKN2A) pelos receptores ativados por proliferador de peroxissoma γ (PPARγ) leva a expressão de p16^{ink4a} e p14^{arf}, que pode ser encontrado em organismos envelhecidos, corroborando desta forma, para a teoria hiporeplicativa da célula senescente (HE; SHARPLES, 2017).

O SASP secretado pode variar conforme o tipo celular, entretanto o mesmo atua de forma autócrina e parácrina

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

estimulando mais ainda a síntese e liberação da mesma. Estas podem ser interleucinas (IL-6, IL-1 α , IL-8), metaloproteinases (MMPs 2, 3 e 9), fator de crescimento transformador- β (TGF- β), dentre outros, levando a uma expressão da atividade da enzima lisossômica chamada SA- β -GAL (senescência associada a β -galactosidase) responsável por ser o biomarcador sérico do envelhecimento (Figura 1) (BIRCH; BARNES; PASSOS, 2018).

Mediante esta liberação de fatores SASP, algumas outras citocinas pró-inflamatórias também são secretadas, como o fator de necrose tumoral α (TNF α) e a IL-1 β que são reguladas por fatores de transcrição sensíveis ao potencial redox, como o ativador da proteína-1 (AP-1) e NF- κ B, gerando uma superprodução de EROs e recrutamento de células do sistema imune para uma ‘varredura’ e ‘limpeza’ tecidual (ALMEIDA; RIBEIRO; MEDEIROS, 2017; BIRCH; BARNES; PASSOS, 2018; HE, SHARPLESS, 2017).

Além dos acometimentos já mencionados, ocorre também o que se chama de encurtamento ou danos aos telômeros. Estes são sequências repetitivas de bases de DNA (5'-TTAGGG-3') não codificantes que se localizam nas extremidades dos cromossomos a fim de proteger o material genético de possíveis injúrias. Uma enzima chamada telomerase adiciona estas bases para recompor os telômeros. Com o passar das divisões celulares e com o advento da senescência, estas sequências vão se encurtando e a enzima vai perdendo sua função, levando a danos ao reparo do DNA por desestabilizar o complexo protetor dos telômeros chamado de shelterina ou telossomo, composto por seis proteínas: TRF1, TRF2, RAP1, TIN2, TPP1 e POT1 (ARRANHO, 2017; BIRCH; BARNES; PASSOS, 2018).

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

Outro fator determinante na senescência é o estresse oxidativo advindo da rota bioquímica das EROs e das espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Estas podem ser formadas pela mitocôndria na chamada explosão respiratória, um complexo enzimático ligado à membrana da família NADPH Oxidase (isoformas NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 e DUOX2) e Xantina Oxidase que convertem o oxigênio molecular nas espécies ONOO^- , H_2O_2 , dentre outros. Estas mesmas espécies radicalares são uma forma que a célula utiliza no combate a patógenos, mas o seu aumento exacerbado gera o que é conhecido como estresse oxidativo, causando danos celulares e injúrias ao DNA presente no núcleo e na mitocôndria, ativando as vias pró-inflamatórias e pró-apoptóticas (LIGUORI *et al.*, 2018; POLE; DIMRI; DIMRI, 2016).

O resultado do estresse oxidativo acarreta na parada do ciclo celular e sua consecutiva morte, pois as EROs e ERNs tem como alvo a oxidação de proteínas e perda reversível ou irreversível de suas funções. Existem proteínas e enzimas antioxidantes que regulam as atividades dos radicais livres – como a superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx) etc – moduladas por fatores de transcrição como a família FOXO e o fator nuclear relacionado ao eritróide 2 (Nrf2). Ocorre então uma desregulação e os agentes antioxidantes endógenos parecem não ser sintetizados em grande escala, prevalecendo o estresse oxidativo que culmina em apoptose celular – majoritariamente pela via mitocondrial intrínseca – por indução das espécies radicalares, inibição da cinase ativada por AMP (AMPK), dentre outras alterações (DAVALI *et al.*, 2016; HAN *et al.*, 2016; PAPACONSTANTINOU, 2019).

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

Esse estresse oxidativo leva a uma metilação do DNA mitocondrial e nuclear, expressão de oncogenes, perda de genes supressores de tumor e indução de micro RNAs (miR-210 e miR-494) acarretando no desregulamento do processo de indução e inibição da autofagia (ARRANHO, 2017; DAVALI *et al.*, 2016).

A autofagia é conceituada como sendo um processo de degradação intracelular lisossomal de metabólitos desnecessários. É regulada pela complexa rede macanística da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), fosfoinosítídeo 3-cinase (PI3K), cinases ativadoras de autofagia (Ulk1) e a proteína Bcl2. Como a autofagia está inibida (por uma inibição de mTOR e ativação de Bcl2 juntamente com outros fatores somados), há um acúmulo de detritos orgânicos intracelulares (proteínas oxidadas, produtos de glicação avançada) desfavorecendo a atividade das sirtrúinas (SIRT6) que regulam, dentre outros eventos, a longevidade celular relacionadas diretamente com a senescência (ALMEIDA; RIBEIRO; MEDEIROS, 2017; DAVALI *et al.*, 2016).

Senescência cardiovascular

A senescência cardiovascular é tida como uma degeneração progressiva dependente da idade que torna o coração e os vasos sanguíneos vulneráveis, contribuindo para o surgimento de distúrbios relacionados. Esta é caracterizada por acometimentos a nível celular, tecidual, estrutural e fisiológico, prejudicando todo o sistema cardiovascular. Observa-se um sinergismo intrínseco entre as sinalizações na senescência celular e as que afetam este sistema em particular,

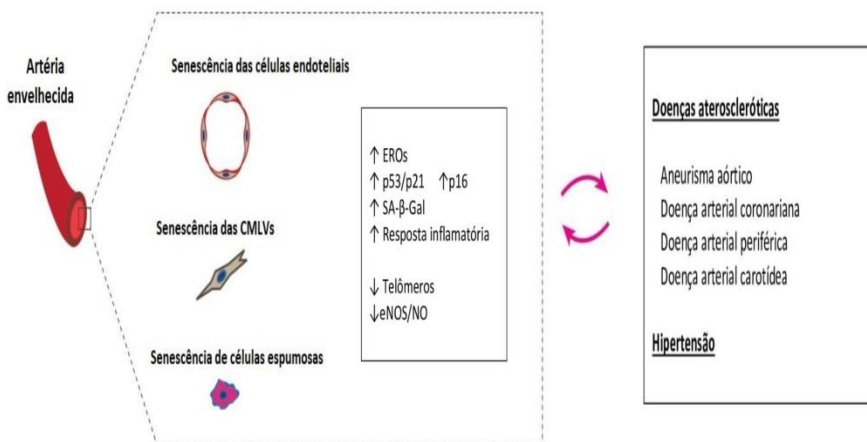
ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

relacionando de forma complementar as ideias a respeito da integração orgânica do corpo humano, levando a entender que a senescência leva, de forma geral no sistema cardiovascular, ao desacoplamento da enzima sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS) presente nas células endoteliais dos vasos, remodelamento vascular e angiogênese, surgimento de citocinas pró inflamatórias presentes no lúmen dos vasos, aumento de agentes vasoconstritores, estresse oxidativo, etc (ALMEIDA; RIBEIRO; MEDEIROS, 2017; GROOTAERT *et al.*, 2018; KATSUUMI *et al.*, 2018).

A eNOS é a principal enzima responsável pela síntese do mediador vasorrelaxante mais conhecido e mais importante: o óxido nítrico (NO). Este gás solúvel é produzido nas células endoteliais e age diretamente nas células musculares lisas vasculares (CMLVs). Com o aumento do estresse oxidativo, a rota biossintética do NO é desviada para a formação de EROs e ERNs levando a um aumento tecidual destes e uma consequente oxidação do cofator ligado de forma proximal ao grupo heme da eNOS – a tetra-hidrobiopterina (BH4) – originando um evento conhecido como desacoplamento da eNOS. Sendo assim, uma maior quantidade de agentes vasoconstritores – como a angiotensina II (AngII) e a endotelina 1 (ET1) – agirão nas CMLVs promovendo vasoconstrição, visto que estes mediadores estimulam localmente a ativação da NADPH-Oxidase e provocam alterações na eNOS, favorecendo assim o aparecimento de doenças relacionadas, conforme demonstrado na Figura 2 (DAIBER *et al.*, 2017; KATSUUMI *et al.*, 2018).

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

Figura 2. Impacto da senescência vascular e suas implicações em doenças associadas.



Fonte: Adaptado de Katsuumi *et al.* (2018).

Em relação ao coração, identifica-se uma falha das câmaras cardíacas, disfunção diastólica, fibrilação atrial e degeneração valvar. Nota-se que estas alterações estão intimamente relacionadas com danos mitocondriais e níveis aumentados de EROs e ERNs, remodelamento cardíaco, aumento de colágeno com diminuição de elastina, juntamente com inotropismo e cronotropismo desregulados mediante o desbalanço de agentes contráteis e relaxantes (ALMEIDA; RIBEIRO; MEDEIROS, 2017; KATSUUMI *et al.*, 2018).

Com relação a estes processos, a senescência cardiovascular também implica em inflamação, onde as células senescentes se acumulam no lúmen dos vasos levando a um recrutamento de células do sistema imune. Ocorre então uma liberação de TNF- α , IL-6 e IL-1 β regulados por NF- κ B e AP-1, sendo ativados pela produção exacerbada de EROs e ERNs e

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

pelo estresse de cinases reguladoras como ERKs, JNKs, p38MAPK, PKC, PI3K, Akt e SFKs. Então ocorre uma superexpressão de metaloproteinases, moléculas de adesão e prostanóides como MMP9, ICAM-1, VCAM-1, COX-2, cPLA2, além de uma isoforma de NO sintetizado quando há inflamação pela enzima sintase de óxido nítrico induzível (iNOS) (ALMEIDA; RIBEIRO; MEDEIROS, 2017; PAPACONSTATINOU, 2019).

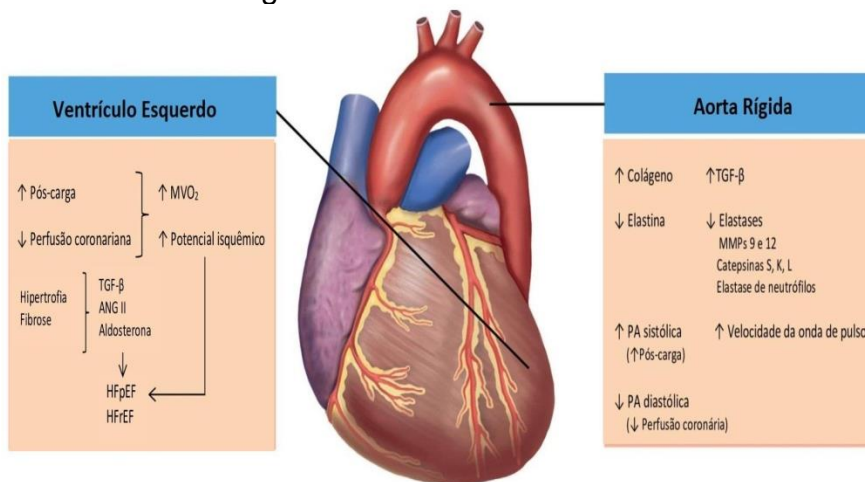
Além disto, verifica-se também uma reestruturação na matriz extracelular dos vasos sanguíneos, com aumento da mesma, em resposta a sinalização do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), fator de crescimento transformador β (TGF- β) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Isto leva a um remodelamento vascular e angiogênese, visto que há calcificação arterial com aumento da produção de colágeno e diminuição da síntese de elastina, corroborando para o enrijecimento vascular e podendo levar ao acúmulo de placa aterosclerótica (DAIBER *et al.*, 2017; GROOTAERT *et al.*, 2018).

A nível cardíaco percebe-se que os estressores mitogênicos também induzem senescência no coração por ativação de p53/p21 ou p16^{ink4a}/pRb e outras vias acessórias de EROs e ERNs, parada de ciclo celular, danos teloméricos etc. Isto leva a apoptose e aumento no miocárdio, com maior pressão e sobrecarga ventricular, angiogênese e hipóxia nos tecidos cardíacos levando a uma falha ou disfunção. Como prognóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (HFpEF) foi visto que cardiomiócitos liberavam como secretoma associado à senescência a proteína 7 de

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

ligação ao fator crescimento semelhante a insulina (IGFBP7), conforme ilustrado na Figura 3 (LAURENT *et al.*, 2019; SHIMIZU; MINAMINO, 2019).

Figura 3. Senescência cardíaca e suas consequências no bombeamento sanguíneo.



Fonte: Adaptado de Paneni *et al.* (2017).

Foi constatado que em modelos experimentais os cardiomiócitos e fibras de Purkinje senescentes também apresentavam altos níveis de SA-β-GAL, p38MAPK, IL-6, uma proteína que se forma quando há quebra na fita dupla do DNA – o membro da família de histonas H2AX – e uma molécula produzida por peroxidação lipídica por aumento do estresse oxidativo – o 4-hidroxinonenal (4-HNE). Fibroblastos cardíacos no pericárdio também apresentaram níveis de X-GAL (um substrato para a enzima β-galactosidase), podendo levar a uma fibrose (SHIMIZU; MINAMINO, 2019).

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

Dados também corroboram para uma considerável atuação de complexos proteicos polimerizados que induzem maior atividade de sinalização (sinalossomos), como o sinalossomo ASK1, além das vias p38MAPK e SAPK/JNK levando a lesões cardiovasculares, como a cardiomiopatia isquêmica, infarto do miocárdio, fibrose cardíaca e outras cardiomiopatias correlacionadas por ativação de fatores de transcrição – como Jun-B, C-Jun, Elk-1, APE/Ref-1 – levando a uma resposta gênica mediada pelo estresse. A atividade das SIRT6 também declina com a senescência e há uma predominância do estresse oxidativo, acetilação de histonas, maior incidência de danos ao DNA nuclear e mitocondrial, remodelamento miocárdico, inflamação local e aumento de moléculas contraturantes em detrimento das relaxantes, configurando desequilíbrio funcional da bomba cardíaca (PAPACONSTATINOU, 2019).

Mediante tudo isto, a ciência tem avançado a passos críticos para inibição (ou ao menos um retardo) destas problemáticas ocasionadas pela senescência celular e cardiovascular. Torna-se conhecido, então, uma nova classe de fármacos denominados de senolíticos, cujo objetivo destes seria a indução seletiva da lise destas células senescentes com expressão própria de seus marcadores específicos. Vários fármacos já são candidatos a serem considerados de caráter senolítico (sejam eles produtos naturais ou sintéticos bioativos): podemos citar como exemplo a metformina, desatinib, quercetina, piperlongumina, dentre outros (CANO *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2019).

O mecanismo de ação destes agentes senolíticos consiste em agir principalmente nas vias gerais da senescência

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

celular (por inibição): proteínas cinases ativadas por mitógeno p38 (p38MAPK), diminuição de EROs/NOX, NF- κ B, além das vias da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), proteínas alvo da família Bcl-2 e fosfoinosítideo 3-cinase/proteína cinase B ou Akt (PI3K/Akt/PKB). Todavia, como os estudos são bastante recentes, outros alvos farmacológicos são constantemente avaliados para tratamento experimental e, futuramente clínico. Portanto, pode-se compreender que esta nova classe de fármacos virá atender uma necessidade urgente de tratamento anti-senescência, agindo a nível celular e molecular neste processo, sua ação está intimamente ligada à promoção de saúde e geração de benefícios para os pacientes idosos (PAEZ-RIBES *et al.*, 2019; WATANABE *et al.*, 2017).

CONCLUSÕES

Assim sendo, pode-se concluir que o envelhecimento gera desordens a nível celular e também contribui para o aparecimento de distúrbios cardiovasculares por vários mecanismos moleculares da senescência – embora não se possa considerar o envelhecimento uma doença, mas uma condição na qual todo o organismo passa a apresentar um déficit metabólico.

Este processo endógeno tem caráter sobretudo molecular, onde várias vias estão envolvidas através de processos de ativação e/ou inibição bioquímicas, visto que os mecanismos de sinalização e transdução celulares estão entrecruzados, favorecendo ao surgimento de doenças cardiovasculares relacionadas à idade.

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

É necessário também observar que a constante busca de alternativas terapêuticas farmacológicas para o combate aos processos endógenos de senescência tem se mostrado eficaz, tanto a nível pré-clínico quanto a nível clínico, onde, futuramente, poderemos administrar em indivíduos idosos um medicamento capaz de interromper ou pelo menos retardar os processos fisiológicos do envelhecimento e este ter uma melhoria na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, A. J. P. O.; RIBEIRO, T. P.; MEDEIROS, I. A. Aging: Molecular pathways and implications on the cardiovascular system. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v.1, n.1, p. 1-19, 2017.
- ARRANHO, C. N. Parte III – Senescência celular: Mecanismos e abordagens terapêuticas. In: ARRANHO, C. N. **Relatórios de estágio e monografia intitulada “senescência celular: mecanismos e abordagens terapêuticas”**. Relatório de estágio (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, p. 49-68, 2017.
- BIRCH, J.; BARNES, P. J.; PASSOS, J. F. Mitochondria, telomeres and cell senescence: Implications for lung ageing and disease. **Pharmacology and Therapeutics**. v. 183, p. 34-49, 2018.
- CANCELA, D. M. G.. O processo de envelhecimento. **Portal dos Psicólogos**. v. 1, n. 1, p. 1-15, 2007.
- CANO, M.; GUERRERO-CASTILLA, A.; NABAVI, S. M.; AYALA, A.; ARGUELLES, S. Targeting pro-senescence mitogen activated protein kinase (Mapk) enzymes with bioactive natural compounds. **Food and Chemical Toxicology**. v. 131, p. 1-18, 2019.
- CHILDS, B. G.; LI, H.; DEURSEN, J. M. Senescent cells: a therapeutic target for cardiovascular disease. **Journal of Clinical Investigation**. v. 128, n. 4, p. 1217-1228, 2018.
- DAIBER, A.; STEVEN, S.; WEBER, A.; SHUVAEV, V. V.; MUZYKANTOV, V. R.; LAHER, I.; LI, H.; LAMAS, S.; MUNZEL, T. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. **British Journal of Pharmacology**. v. 174, p. 1591-1619, 2017.
- DAVALLI, P.; MITIC, T.; CAPORALI, A.; LAURIOLA, A.; D'ARCA, D. Ros, cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v.1, n. 1, p. 1-18, 2016.

FECHINE, B. R. A.; TROMPIERI, N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Inter Science Place**. v.20, n. 1, p. 106-194, 2012.

GROOTAERT, M. O. J.; MOULIS, M.; ROTH, L.; MARTINET, W.; VINDIS, C.; BENNETT, M. R.; DE MEYER, G. R. Y. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. **Cardiovascular Research**. v. 114, p. 622-634, 2018.

HAN, X.; TAI, H.; WANG, X.; WANG, Z.; ZHOU, J.; WEI, X.; DING, Y.; GONG, H.; MO, C.; ZHANG, J.; QIN, J.; MA, Y.; HUANG, N.; XIANG, R.; XIAO, H. Ampk activation protects cells from oxidative stress-induced senescence via autophagic flux restoration and intracellular NAD⁺ elevation. **AgingCells**. v. 15, p. 416-427, 2016.

HE, S.; SHARPLESS, N. E. Senescence in health and disease. **Cell**. v. 169, p. 1000-1011, 2017.

HODGSON, R.; KENNEDY, B. K.; MASLIAH, E.; SCEARCE-LEVIE, K.; TATE, B.; VENKATESWARAN, A.; BRAITHWAITE, S. P. Aging: therapeutics for a healthy future. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. v. 108, p. 453-458, 2020.

KATSUUMI, G.; SHIMIZU, I.; YOSHIDA, Y.; MINAMINO, T. Vascular senescence in cardiovascular and metabolic diseases. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**. v. 5, p. 1-13, 2018.

KIM, S. R.; JIANG, K.; OGRODNIK, M.; CHEN, X. J.; ZHU, X. Y.; LOHMEIER, H.; AHMED, L.; TANG, H.; TCHKONIA, T.; HICKSON, L. J.; KIRKLAND, J.; LERMAN, L. O. Increased renal cellular senescence in murine high-fat diet: effect of the senolytic drug quercetin. **Translational Research**. v. 213, p. 112-123, 2019.

KIRKLAND, J.; TCHKONIA, T. Cellular senescence: A translational perspective. **EBioMedicine**. v. 21, p. 21-28, 2017.

LAURENT, S.; BOUTOUYRIE, P.; CUNHA, P. G.; LACOLLEY, P.; NILSSON, P. M. Concept of extremes in vascular aging from early vascular aging to supernormal vascular aging. **Hypertension**. v. 74, n. 2, p.218-228, 2019.

LIGUORI, I.; RUSSO, G.; CURCIO, F.; BULLI, G.; ARAN, L.; DELLA-MORTE, D.; GARGIULIO, G.; TESTA, G.; CACCIATORE, F.; BONADUCE, D.; ABETE, P. Oxidative stress, aging, and diseases. **Clinical Interventions in Aging**. v. 13, p. 757-772, 2018.

MACENA, W. G.; HERMANO, L. O.; COSTA, T. C. Alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento. **Revista Mosaicum**. v. 27, p. 223-236, 2018.

ASPECTOS MOLECULARES NO PROCESSO DE SENESCÊNCIA CARDIOVASCULAR

PAEZ-RIBES, M.; GONZÁLEZ-GUALDA, E.; DOHERTY, G. J.; MUÑOZ-ESPÍN, D. Targeting senescent cells in translational medicine. **EMBO Molecular Medicine**. v. e10234, p. 1-19, 2019.

PAPACONSTANINOU, J. The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease. **Cells**. v. 8, n. 1383, p. 1-25, 2019.

PANENI, F.; CANESTRO, C. D.; LIBBY, P.; LUSCHER, T. F.; CAMICI, G. G. The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 69, n. 15, p. 1952-1967, 2017.

POLE, A.; DIMRI, M.; DIMRI, G. P. Oxidative stress, cellular senescence and ageing. **AIMS Molecular Science**. v. 3, n. 3, p. 300-324, 2016.

ROCHA, J. A. O envelhecimento humano e seus aspectos psicossociais. **Revista Farol**. v. 6, n. 6, p. 77-89, 2018.

SHIMIZU, I.; MINAMINO, T. Cellular senescence in cardiac diseases. **Journal of Cardiology**. v. 74, p. 313-319, 2019.

WATANABE, S.; KAWAMOTO, S.; OHTANI, N.; HARA, E. Impact of senescence-associated secretory phenotype and its potential as a therapeutic target for senescence-associated diseases. **Cancer Science**. v. 108, n. 4, p. 563-569, 2017.

CAPÍTULO 27

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

Thaís Trajano LIMA ¹

Ana Luíza Trajano Mangueira de MELO ²

Hayaly Felinto ALVES ¹

Myllena Lustosa Cabral GOMES ¹

Tays Amanda Felisberto GONÇALVES ³

¹ Graduandas do curso de Farmácia, CCS/UFPB; ² Graduanda do curso de Ciências Biológicas, UPE; ³ Orientadora/Doutoranda em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos CCS/UFPB.

thaistrajano95@gmail.com

RESUMO: A disfunção erétil (DE) é a incapacidade de atingir ou manter a ereção peniana que possibilite uma atividade sexual satisfatória. Nos últimos anos, a DE está sendo utilizada como um marcador precoce de doenças cardiovasculares (DCV), uma vez que ambas compartilham fatores de riscos e mecanismos fisiopatológicos em comum, como a disfunção endotelial. O presente trabalho retrata uma revisão bibliográfica integrativa, dos últimos cinco anos, sobre a relação das doenças cardíacas na disfunção erétil. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 18 artigos abrangendo o tema, destes estudos eram 3 experimentais e 15 observacionais. As DCV mais frequentes em homens com DE são hipertensão, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e doença arterial coronariana. Em homens com idade a partir de 45 anos, a DE se mostrou altamente prevalente. Ademais, o uso de medicamentos, como os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE-5) apresenta atenuação

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

significativa do risco de infarto do miocárdio e DCV relacionado ao tratamento da DE. Vale pontuar, também, que a DE afeta os relacionamentos íntimos, levando a conflitos e acometimentos emocionais, e dificuldades sexuais podem afetar o bem estar e a qualidade de vida.. Esse compilado demonstra a importância do conhecimento da interferência das doenças cardiovasculares na disfunção erétil.

Palavras-chave: Doenças cardíacas. Função erétil. Associação.

INTRODUÇÃO

O pênis é constituído de três segmentos cilíndricos: um corpo esponjoso, localizado na parte ventral, e dois corpos cavernosos, situados na parte dorsal. Os corpos cavernosos estão envolvidos pela túnica albugínea, um tecido fibroso que oferece resistência, rigidez e maleabilidade ao tecido peniano (FERNANDES; SOUZA; CARTAFINA, 2018).

Internamente, a túnica albugínea é constituída por cavidades vasculares denominadas de sinusóide ou lacunas, as quais são delimitadas por um endotélio, que é sustentado por uma malha de trabéculas interconectadas constituídas de células musculares lisas (CML), e por uma estrutura fibroelástica (fibroblastos, colágeno e elastina), onde existem numerosas arteríolas e terminações nervosas (BAUMANN, 2017).

O estado de flacidez é caracterizado pela contração do musculo liso das trabéculas dos corpos cavernosos em resposta a uma combinação de fatores de contração derivados do endotélio (prostaglandina e endotelinas), controle simpático (noradrenalina) e controle miogênico intrínseco (YAFI *et al.*, 2016). Portanto, o processo de ereção é regulado pela atividade

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

parassimpática e por fibras nervosas não adrenérgicas não colinérgicas (NANC) que iniciam uma cascata de efeitos para liberar o óxido nítrico (NO) (VILELA, 2016). Desta forma, o NO é o principal mediador da ereção peniana.

Quando ocorre o estímulo sexual o NO é liberado pelas fibras nervosas NANC e pelas células endoteliais em resposta a acetilcolina, liberada pelas fibras nervosas parassimpáticas. Após sua liberação o NO se difunde para as CML e ativa a enzima guanilato ciclase solúvel (GCs), resultando no aumento das concentrações do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), diminuição dos níveis intracelulares de Ca^{2+} , resultando no relaxamento das células do músculo liso (YAFI *et al.*, 2016).

Desse modo, quando a musculatura lisa relaxa, o sangue tem a capacidade de preencher os espaços lacunares dos corpos cavernosos, promovendo a compressão das vênulas subtúnicas, bloqueando, desta forma, o fluxo venoso, resultando na ereção peniana. A reversão do processo ocorre quando o cGMP é hidrolisado pela fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), levando o pênis ao estado flácido novamente. Quando ocorre um comprometimento desta via, pode ser desencadeada a disfunção erétil (DE) (SARRIS *et al.*, 2016).

De acordo com o *National Institutes of Health Consensus Panel* (1993), a DE é a incapacidade de atingir ou manter a ereção peniana que possibilite uma atividade sexual satisfatória. Segundo Sarris *et al.* (2016), nos últimos anos, observa-se um aumento na incidência desta doença, afetando cerca de 50% dos homens com mais de 40 anos, o que significa, em termos da população brasileira, em torno de 16 milhões acometidos. O aumento da prevalência da DE

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

compromete os relacionamentos interpessoais dos pacientes, afetando o bem estar e a qualidade de vida (STEPTOE; JACKSON; WARDLE, 2016).

Inúmeros fatores estão relacionados à DE, como: obesidade, idade, alcoolismo, síndrome metabólica, tabagismo e doenças cardiovasculares (DCV) (WANG *et al.*, 2018). Segundo a 7ª *Diretriz Brasileira de Hipertensão* (2016), as DCV são a principal causa de morte no Brasil e são consideradas um importante problema de saúde pública. As DCV atingem o sistema circulatório, ou seja, os vasos sanguíneos (artérias, veias e vasos capilares) e coração, causando prejuízos para a saúde do indivíduo e variam de uma trombose venosa profunda à um acidente cerebral vascular (BOURBON, 2016).

No mundo, cerca 17 milhões de pessoas morrem de DCV todos os anos, conforme a Organização Mundial de Saúde, representando em torno de 31% de todas as mortes globais (BRASIL, 2017a). De acordo com o Ministério da Saúde, no Brasil, essa taxa anual chega a 300 mil mortes, o que corresponde a um óbito a cada dois minutos. Entre as ocorrências mais frequentes estão o acidente vascular cerebral (AVC) e o infarto (BRASIL, 2017a).

A DE e DCV não só compartilham fatores de risco, como também progridem sob um fator fisiopatológico comum, a disfunção endotelial (LI *et al.*, 2020). Esta é caracterizada por um desequilíbrio entre os fatores vasodilatadores e vasoconstritores produzidos pelo endotélio (SKELDON, 2017), que no pênis acarreta em uma redução da biodisponibilidade NO nas terminações nervosas das CML do sistema arterial cavernoso, comprometendo a vasodilatação e aumento do fluxo do sanguíneo peniano (WANG *et al.*, 2018).

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

Dessa forma, na DE, a lesão que ocorre nas artérias cavernosas é a mesma que ocorre no sistema cardiovascular, logo, a DE apresenta-se como fator de risco para DCV (CHAUDHARY *et al.*, 2016). Entretanto, muitas vezes a DE precede os eventos cardiovasculares, podendo ser utilizada como um marcador precoce para identificar homens com alto risco de DCV (UDDIN *et al.*, 2018). Apresentando uma incidência de cerca de 31% em pacientes com fatores de risco cardiovascular em relação a pacientes sem fatores de risco cardiovascular (CHAUDHARY *et al.*, 2016).

A disfunção endotelial pode ter como consequência um aumento no estresse oxidativo. A relação de espécies reativas de oxigênio (ROS) com óxido nítrico está implicada em variados processos fisiopatológicos da DE, envolvendo a diminuição da biodisponibilidade de NO, inativação da superóxido dismutase (SOD), morte celular necrótica e apoptótica, além do aumento da mobilização de íons cálcio (WANG *et al.*, 2019).

Diante do exposto, dada a importância dos fatores que envolvem as DCV com o desenvolvimento da DE este trabalho teve por objetivo fazer uma compilação na literatura acerca dos conhecimentos sobre a relação das doenças cardiovasculares na disfunção erétil.

MATERIAIS E MÉTODO

A presente revisão bibliográfica foi realizada durante os meses de setembro a novembro de 2020, a partir da base de dados do MEDLINE/PubMed que incluiu artigos publicados ao longo dos últimos 5 anos (cinco) à nível nacional e internacional. Para a realização da pesquisa, foram usados como

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

descritores: *cardiovascular diseases; erectile dysfunction*. Sendo utilizada a ferramenta de busca avançada para adicionar o último descritor. Os idiomas adicionados ao buscador foram: Espanhol, Inglês e Português.

Os critérios de inclusão foram: estudos de disfunção erétil associado a doenças cardiovasculares; estudos de disfunção erétil associado a uma doença cardiovascular específica; estudos dos últimos cinco anos. Já os critérios de exclusão foram: estudos de disfunção erétil que não envolvem doenças cardiovasculares.

Após a obtenção dos artigos, foram realizadas três etapas avaliando os critérios de inclusão e exclusão: 1) leitura dos títulos; 2) resumos e 3) artigos na íntegra. Artigos que apresentaram algum dos critérios de exclusão e/ou não apresentaram todos os critérios de inclusão, não foram selecionados para compor o estudo. Ao final da análise foram selecionados 18 trabalhos para esta revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

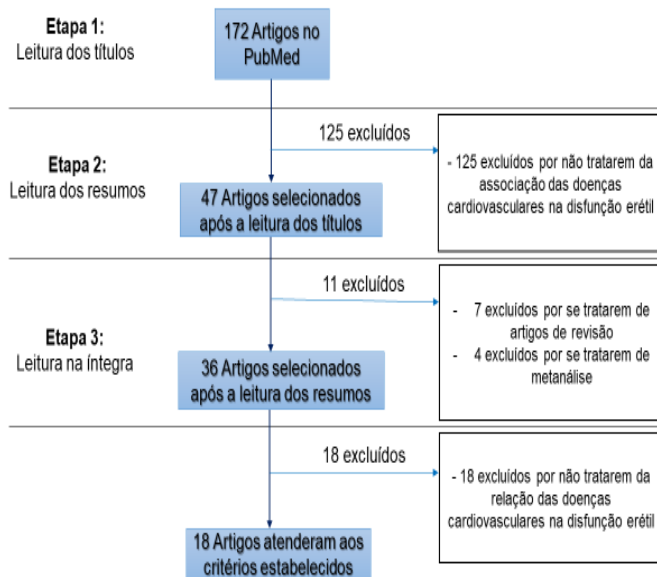
O fluxo com o detalhe da inclusão e exclusão dos estudos estão representados pela Figura 1. A partir de um número inicial de 172 artigos obtidos na base de dados, foram excluídos 125 após a leitura dos títulos; 11 excluídos após a leitura dos resumos; e 18 excluídos após a leitura na íntegra. Após essa fase, 18 artigos foram incluídos na revisão; sendo 3 experimentais e 15 observacionais.

Dos 18 artigos selecionados, 15 foram estudos observacionais (83,33%) e 3 estudos experimentais (16,66%). Entre estes trabalhos, 9 foram publicados entre os anos de

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

2015 e 2017 e 9 entre 2018 e 2020. Dos artigos que atenderam aos critérios estabelecidos, observam-se 8 estudos de disfunção erétil associado a doenças cardiovasculares de forma geral (44,44 %) e 12 estudos associaram a disfunção erétil com uma doença cardiovascular específica (66, 66%), como hipertensão, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, aterosclerose e doença arterial coronariana.

Figura 1. Organograma da seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Nos diferentes estudos, foram identificados uma relação entre a DE e as DCV por compartilharem fatores de risco e mecanismos fisiopatológicos. Conforme Kapoor (2016), tanto a

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

DE quanto a doença arterial coronariana (DAC) compartilham fatores de risco como obesidade, diabetes, hipertensão, tabagismo, dislipidemia e síndrome metabólica.

Uddin e colaboradores (2018) e Al-daydamony, Shawky e Tharwat (2018), identificaram uma similaridade no mecanismo fisiopatológico da DE e da DAC, onde ambas se desenvolvem em decorrência da disfunção endotelial e a sua gravidade está relacionada com o número de vasos ocluídos. Os autores, Al-daydamony, Shawky e Tharwat (2018), relacionaram o desenvolvimento da DE com a diabetes melitus, infarto do miocárdio e hipertensão arterial, podendo a DE ser considerada um marcador precoce da hipertensão arterial.

Com o intuito de avaliar a DE como um fator desencadeador de DCV, Kucukdurmaz, Acar e Resim (2018), realizaram um estudo com 41 pacientes com disfunção erétil e 40 voluntários saudáveis. Um terço dos participantes apresentavam algum tipo de DCV. Os participantes foram submetidos a teste de esforço ergométrico (EST) em esteira para avaliar as funções autonômicas cardíacas, uma vez que a incapacidade de aumentar a frequência cardíaca durante o EST são preditores de doenças cardiovasculares. Como resultado, foi verificado que as funções autonômicas cardíacas estão prejudicadas em pacientes com DE. Desta forma, este estudo sugere possíveis ligações fisiopatológicas entre as DCV e DE.

Chaudhary e colaboradores (2016), examinaram a relação entre os fatores de risco para doença cardíaca e DE em homens, através de questionário, exames físicos e laboratoriais com 250 pacientes chineses. Neste estudo, foi observado que as DCV mais frequentes foram hipertensão arterial (64%), doença cardíaca coronária (41%) e angina de peito (35%) e a

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

maior parte dos participantes (65%) apresentava pelo menos uma DCV. Logo, notou-se uma relação entre as DCV e DE, principalmente quando associada a hipertensão arterial.

De forma semelhante, Foy e colaboradores (2019), ao examinarem a prevalência de DE e a sua relação com pressão arterial, observaram que em homens de meia idade e idosos com hipertensão, a DE se mostrou altamente prevalente, além de identificar que a pressão arterial sistólica (PAS) mais baixa e pressão arterial diastólica (PAD) mais alta foram consideravelmente relacionadas com melhor função erétil.

Quando relacionado ao envolvimento da DE com o acidente vascular cerebral (AVC), Dai e colaboradores (2020), por meio de um estudo com pacientes que sofreram AVC isquêmico hospitalizados no Departamento de Neurologia do Hospital Dongzhimen, verificaram que a ocorrência de DE após AVC isquêmico foi 77,8%, significativamente maior.

Após o AVC, a função cerebral fica prejudicada e a sensibilidade nervosa reduzida, levando a uma função erétil deficiente, uma vez que esta é regulada pelo sistema nervoso central. Além disso, em muitos casos os pacientes apresentam comorbidades associadas que podem afetar a função erétil, resultando no processo de DE (DAI *et al.*, 2020).

Feldman e colaboradores (2016) defendem que a detecção precoce de aterosclerose coronariana ou carotídea subclínica em homens pode permitir a identificação de indivíduos com risco aumentado de eventos futuros de DCV, como também a DE.

Neste sentido, Yao e colaboradores (2018) investigaram 261 pacientes com idades entre 20 e 40 anos que apresentaram queixas de DE, com o intuito de compreender de maneira mais

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

ampla a associação entre DE e aterosclerose em homens mais jovens sem fatores de risco conhecidos. Neste estudo foi encontrado que o aumento da espessura da camada média da carótida (CIMT) e uma menor vasodilatação dependente de fluxo estavam diretamente associados a DE nos indivíduos, como pode ser observado na Tabela 1. Assim, o diagnóstico e a avaliação da DE em jovens oferecem oportunidade para a prevenção do risco cardiovascular, podendo ser apontado como um marcador para DCV.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

Tabela 1. Extração dos dados dos artigos selecionados.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	TIPOS DE ESTUDO	RESULTADOS
DAI et al., 2020	Disfunção erétil e fatores de risco associados em pacientes do sexo masculino com AVC isquêmico: um estudo transversal	Observacional	O AVC e DE têm fatores de risco comuns, e a incidência de DE foi maior em pacientes do sexo masculino com AVC.
YAO et al., 2018	A disfunção erétil está associada à doença vascular carotídea subclínica em homens jovens sem fatores de risco amplamente conhecidos	Experimental	Homens jovens com achados clínicos normais, possui uma maior CIMT e menor valores de FMD foi relacionada a uma maior incidência de DE.
KUCUKURMA Z; ACAR e RESIM, 2018	Deterioração das respostas cronotrópicas e índices de recuperação da frequência cardíaca em homens com disfunção erétil	Observacional	As funções autonômicas cardíacas estão prejudicadas em pacientes com DE.
APOSTOLOVIC et al., 2017	Disfunção erétil como preditor de prognóstico de dois anos no infarto agudo do miocárdio	Observacional	Níveis baixos de NO foram os melhores preditores de DE durante IAM e após 2 anos.
FOY et al., 2019	Pressão Arterial, Atividade Sexual e Função Erétil em Homens Hipertensos: Resultados da Linha de Base do Teste de Intervenção da Pressão Arterial Sistólica (SPRINT)	Experimental	Homens de meia-idade e idosos com hipertensão, a DE foi considerada altamente prevalente.
DOSTÁLOVÁ et al., 2017	Disfunção erétil em jovens sobreviventes de infarto do miocárdio: avaliação, acompanhamento	Observacional	A prevalência de DE foi relativamente elevada em jovens sobreviventes de IAM.
KAPOOR, R; KAPOOR, A, 2016	Disfunção erétil: um risco equivalente atual de doença coronariana	Observacional	A DE frequentemente precede DAC.
KALKA et al., 2017	Saúde sexual de pacientes cardíacos do sexo masculino - estado atual e expectativas dos pacientes com doença cardíaca coronária	Observacional	A maioria dos pacientes afirmaram que a boa função sexual é uma parte importante de suas vidas.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

Continuação da Tabela 1.

AUTOR/ ANO	TÍTULO	TIPO DO ESTUDO	RESULTADOS
CHAUDHARY et al., 2016	Fatores de risco para disfunção erétil em pacientes com doença cardiovascular	Observacional	Os fatores de risco para DCV também são fatores de risco para DE.
Li et al., 2020a	Percepção da associação entre disfunção erétil e doença cardiovascular entre médicos chineses: uma pesquisa online	Observacional	Os urologistas têm um conhecimento melhor da relação DCV e DE do que os cardiologistas.
VESTERGAARD et al., 2017	Relação entre o tratamento da disfunção erétil e o risco futuro de doença cardiovascular: um estudo de coorte nacional	Observacional	O recebimento de medicamentos para DE foi relacionado a uma atenuação do risco de infarto do miocárdio e DCV nos primeiros 3 anos.
Li et al., 2020b	Os urologistas realmente reconhecem a associação entre disfunção erétil e doença cardiovascular?	Observacional	Os urologistas possuem percepções insuficientes acerca da associação entre essas doenças.
UDDIN et al., 2018	Disfunção erétil como um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros: o estudo multiétnico da aterosclerose (MESA)	Observacional	A DE um preditor significativo de eventos de doenças cardíacas, como a aterosclerose.
AL-DAYDAMONY ; SHAWIKY e THARWAT, 2018	Gravidade da disfunção erétil como um preditor de doença principal e / ou triarterial esquerda em pacientes com síndrome coronariana aguda	Experimental	A DE é apontada como um marcador precoce de DCV.
ANDERSSON et al., 2017	Associação entre o tratamento para disfunção erétil e morte ou desfechos cardiovasculares após infarto do miocárdio	Observacional	O tratamento para DE após um primeiro IM foi relacionado a uma diminuição da mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca.
FELDMAN et al., 2016	Doença vascular subclínica e disfunção erétil subsequente: o estudo multiétnico da aterosclerose (MESA)	Observacional	A detecção de aterosclerose coronariana em homens pode permitir a identificação de indivíduos com risco aumentado de eventos futuros de DCV, como também a DE.

Fonte: Elaborado pelo autor.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

Dentre os estudos selecionados, foram incluindo tanto pacientes jovens quanto pacientes idosos. No estudo realizado por Dostálová e colaboradores (2017), com pacientes jovens, verificaram que a prevalência de DE foi significativamente elevada em homens que haviam sofrido infarto agudo do miocárdio (IAM) antes dos 45 anos de idade quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade.

Apostolovic e colaboradores (2017), ao investigar a prevalência de DE em homens entre 40 e 84 anos após IAM com até 2 anos de acompanhamento, verificaram que 40,1% dos pacientes com IAM apresentavam algum grau de DE. Além disso, após 2 anos, a quantidade de pacientes com DE reduziram significativamente (26,5%). Este resultado pode ser consequência das mudanças do estilo de vida e uso de medicamentos durante este tempo de acompanhamento médico.

Ao avaliar a relação entre IAM, DE e fatores de riscos associados, principalmente a idade, Hodžić e colaboradores (2019), verificaram que o IAM e a idade estão diretamente associados à ocorrência de DE. Os autores, verificaram, também, ao realizar uma pesquisa com 99 pacientes homens, observaram que 77,1% dos pacientes após infarto do miocárdio relatou sinais de DE.

O uso de medicamentos, como os iPDE-5, para DE e a sua relação com o risco de doença cardíaca foram investigados por Vestergaard e colaboradores (2017). Utilizando uma população de 71.710 homens dinamarqueses entre 40 e 80 anos que receberam a primeira medicação para DE, foi encontrada uma atenuação significativa do risco de infarto do miocárdio e DCV relacionado ao tratamento da DE.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

Nesta perspectiva, Andersson e colaboradores (2017), verificou que o risco de morte em pacientes entre 18 e 80 anos com o primeiro IAM foi 38% menor em homens que foram tratados com inibidores da fosfodiesterase-5, quando comparados com aqueles sem iPDE-5 ou alprostadil, a prostaglandina E₁. Concluindo, desta forma, que o tratamento para DE após um primeiro IAM levou a uma diminuição da mortalidade e hospitalização por insuficiência cardíaca.

A atividade sexual é um importante elemento nos relacionamentos íntimos, segundo Steptoe; Jackson e Wardle (2016), as dificuldades sexuais podem ser uma significativa fonte de conflito interpessoal e estresse conjugal, levando a conflitos e acometimentos emocionais, contribuindo, assim, para a redução da qualidade de vida.

Neste sentido, um estudo realizado por Kälka e colaboradores (2017) através do Questionário do Índice Internacional de Função Erétil (IIEF-5), utilizando um grupo de 1.136 pacientes em tratamento para doença cardíaca coronariana (DCC), 926 (81,51%) dos indivíduos afirmaram que a boa função sexual é uma parte importante de suas vidas, e apenas 3,96% dos pacientes discutiram com o cardiologista sobre a DE. Evidenciando, uma baixa frequência de cardiologistas que iniciam o tópico da DE em suas consultas.

Corroborando com este achado, Li e colaboradores (2020a) realizou um estudo com uma população chinesa de 245 médicos cardiologistas e 406 urologistas por meio da aplicação de questionários sobre o nível de conhecimento acerca da relação entre DE e DCV. Destes, 552 (84,8%) acreditavam que a DE estava intimamente correlacionada ao risco de DCV.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

Em outro estudo, Li e colaboradores (2020b) observaram que 83,5% dos urologistas associam DE a DCV e que a maioria investe em tratamentos convencionais, como terapia de iPDE-5 (70,2%) e intervenção psicológica (75,3%). Estes achados evidenciam, dessa forma, que o conhecimento sobre a relação entre DE e CDV entre médicos cardiologistas permanece ainda limitado. Este fator influencia diretamente para que a DE não seja encarada como um marcador para DCV na prática clínica.

Além disso, de acordo com Kälka e colaboradores (2017) a falta de entendimento sobre as relações entre DE e DCV em uma numerosa população de pacientes resulta na exclusão dos cardiologistas como grupo de médicos que podem auxiliar o paciente quando ocorre a DE. Desta forma, esse elemento torna ainda mais precária a intervenção clínica por parte destes profissionais para um diagnóstico precoce, acompanhamento adequado e tratamento eficaz para as DCV a partir da interpretação da DE como um marcador.

Apesar das limitações referentes as informações acerca das interferências das doenças cardíacas na disfunção erétil, foi possível perceber a importância da associação destas duas doenças, quanto aos seus fatores de risco, diagnóstico e tratamento, uma vez que nos trabalhos selecionados, foram apresentados uma ampla variedade de pesquisas associando a DE e a DCV tanto de uma forma em geral, como específico, o que contribui para um maior enriquecimento no trabalho apresentado.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados e discutidos, pode-se concluir que as DCV e a DE compartilham fatores de riscos em comum como AVC, idade, infarto do miocárdio e hipertensão. Como também, mecanismos fisiopatológicos que envolve, especialmente, a disfunção endotelial.

Além disso, a disfunção erétil precede os eventos cardiovasculares, podendo ser utilizada como um marcador precoce para identificar homens com alto risco de doenças cardíacas. Em jovens, o diagnóstico da DE oferecem oportunidades para a prevenção dos riscos de DCV.

Portanto, são necessárias mais pesquisas sobre a temática abordada a fim de compreender melhor a correlação das doenças cardiovasculares e disfunção erétil, uma vez que há escassez na literatura de estudos relacionados ao tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-DAYDAMONY, M. M.; SHAWKY, A.; THARWAT, A. Erectile dysfunction severity as a predictor of left main and/or three-vessel disease in acute coronary syndrome patients. **Indian Heart Journal**, v. 70, p. 56-59, 2018.
- ANDERSSON, D. P. et al. Association between treatment for erectile dysfunction and death or cardiovascular outcomes after myocardial infarction. **Heart**, v. 103, n. 16, p. 1264-1270, 2017.
- APOSTOLOVIC, S. et al. Erectile dysfunction as a predictor of two-year prognosis in acute myocardial infarction. **Cardiology Journal**, v. 24, n. 4, p. 393-402, 2017.
- BAUMANN, F. et al. Erectile dysfunction - overview from a cardiovascular perspective. **Vasa**, v. 46, n. 5, p. 347-353, 2017.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Com o coração não se brinca. Faça a melhor escolha para sua vida: não fume!**, Rio de Janeiro, Ministério da Saúde -INCA. Manual dia mundial sem tabaco e dia nacional de combate ao fumo, 2018.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

BOURBON, Mafalda; MIRANDA, Natercia; VICENTE, Astrid Moura; RATO, Quitéria. **Doenças cardiovasculares. Saiba como prevenir?** Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge - Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, 2016.

CHAUDHARY, R. K. et al. Risk factors for erectile dysfunction in patients with cardiovascular disease. **J Int Med Res**, v. 44, n. 3, p. 718-727, 2016.

DAI, H. et al. Erectile dysfunction and associated risk factors in male patients with ischemic stroke: A cross-sectional study. **Medicine (Baltimore)**, v. 99, n. 1, 2020.

DOSTÁLOVÁ, G. et al. Erectile Dysfunction in Young Myocardial Infarction Survivors: Evaluation, Follow Up. **American Journal of Men's Health**, v. 11, n. 6, p. 1739-1744, 2017.

FELDMAN, D. I. et al. Subclinical Vascular Disease and Subsequent Erectile Dysfunction: The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Clinical Cardiology**, v. 39, n. 5, p. 291-298, 2016.

FERNANDES, M. A. V.; SOUZA, L. R. M. F.; CARTAFINA, L. P. Ultrasound evaluation of the pênis. **Radiol Bras**, v. 51, n. 4, p. 257-261, 2018.

FOY, C. G. et al. Blood Pressure, Sexual Activity, and Erectile Function in Hypertensive Men: Baseline Findings from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). **J Sex Med**, v. 16, n. 2, p. 235-247, 2019.

HEALTH, N. I. O. Consensus Conference.(1993). Impotence: NIH Consensus Development Panel on Impotence. **Journal of the American Medical Association**, v. 270, n. 1, p. 83-90, 1993.

HODŽIĆ, E. et al. Effect of myocardial infarction on the occurrence of erectile dysfunction. **Medicinski Glasnik**, v. 16, n. 1, p. 35-39, 2019.

KALKA, D. et al. Sexual health of male cardiac patients - Present status and expectations of patients with coronary heart disease. **Archives of Medical Science**, v. 13, n. 2, p. 302-310, 2017.

KAPOOR, R.; KAPOOR, A. Erectile dysfunction: A present day coronary disease risk equivalente. **Indian J Med Res**, v. 144, n. 3, p. 307-310, 2016.

KUCUKDURMAZ, F.; ACAR, G.; RESIM, S. Deterioration of Chronotropic Responses and Heart Rate Recovery Indices in Men With Erectile Dysfunction. **Sexual Medicine**, v. 6, n. 1, p. 8-14, 2018.

LI, D. J. et al. Perception of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease among Chinese physicians: an online survey. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 3, 2020.

LI, D. et al. Do Urologists Really Recognize the Association Between Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease? **Sexual Medicine**, v. 8, n. 2, p. 195-204, 2020.

MALACHIAS, Marcus Vinícius Bolívar et al. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 107, n. 3, supl. 3, p. 1-104, set. 2016.

INTERFERÊNCIAS DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA DISFUNÇÃO ERÉTIL: UMA REVISÃO

- REW, K. T.; JOEL J HEIDELBAUGH, J. J. Erectile Dysfunction. **Am Fam Physician**, v. 94, n. 10, p. 820-827, 2016.
- SARRIS, A. B. et al. Pathophysiology, evaluation and treatment of erectile dysfunction: review article. **Rev Med**, v. 95, n. 1, p. 18-29, 2016.
- SKELDON, S. C. et al. Erectile Dysfunction Medications and Treatment for Cardiometabolic Risk Factors: A Pharmacoepidemiologic Study. **J Sex Med**, v. 14, n. 12, p. 1597-1605, 2017.
- STEPTOE, A.; JACKSON, S. E.; WARDLE, J.; Sexual activity and concerns in people with coronary heart disease from a population-based study. **Heart**, v. 102, n. 14, p. 1095-1099, 2016.
- UDDIN, S. M. I. et al. Erectile Dysfunction as an Independent Predictor of Future Cardiovascular Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Circulation**, v. 138, n. 5, p. 540-542, 2018.
- VESTERGAARD, N. et al. Relationship between treatment of erectile dysfunction and future risk of cardiovascular disease: A nationwide cohort study. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 24, n. 14, p. 1498-1505, 2017.
- VILELA, V. R. et al. Phosphodiesterase inhibitors type 5: concepts and therapeutic use. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 3, p. 45 – 51, 2016.
- WANG, L. et al. Correlation Analysis of Erectile Dysfunction with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) Degree and Clinical Features in LUTS Patients. **Iran J Public Health**, v. 47, n. 5, p. 658-665, 2018.
- WANG, X. Y.; HUANG, W.; ZHANG, Y. Relation between hypertension and erectile dysfunction: a meta-analysis of cross-section studies. **Int J Impot Res**, v. 30, n. 3, p. 141-146, 2018.
- WANG, Y. et al. Losartan improves erectile function through suppression of corporal apoptosis and oxidative stress in rats with cavernous nerve injury. **Asian J Androl**, v. 21, n. 5, p. 452-459, 2019.
- YAFI, F. A. et al. Disfunção erétil. **Nat Rev Dis Primers**, v. 2, p. 16003, 2016.
- YAO, F. J. et al. Erectile dysfunction is associated with subclinical carotid vascular disease in young men lacking widely-known risk factors. **Asian J Androl**, v. 20, n. 4, p. 400-404, 2018.

CAPÍTULO 28

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Priscilla Nascimento dos SANTOS ¹

Danilo Galvão ROCHA ¹

Aline Diogo MARINHO ²

Roberta Jeane Bezerra JORGE ³

Helena Serra Azul MONTEIRO ⁴

¹ Doutorandos em Farmacologia, UFC; ² Pós-Doutoranda em Farmacologia, UFC;

³ Coorientadora/ Professora de Farmacologia, UFC; ⁴ Orientadora/Professora do DFF/UFC
Priscilla.ndossantos@gmail.com

RESUMO: As mitocôndrias cardíacas são a principal fonte de energia para a contração do miocárdio. A disfunção mitocondrial está envolvida na patogênese de múltiplos distúrbios cardiovasculares, incluindo lesão por isquemia-reperfusão (I/R). A lesão por I/R impacta negativamente na preservação do potencial da membrana interna mitocondrial, por meio da interrupção do acoplamento da cadeia de transporte de elétrons e sobrecarga de cálcio intracelular. O presente trabalho tem como objetivo fazer um levantamento bibliográfico de artigos publicados nos últimos 5 anos nas bases de dados PubMed, SciELO, MEDLINE e Google Acadêmico, que mostrem o papel mitocondrial em meio a lesão de isquemia – reperfusão, fazendo uma revisão com estudos atualizados frente ao assunto. Observou-se que a característica mitocondrial mais estudada foi a disfunção desta organela, a qual induz um aumento na produção de radicais livres, reduzindo com isso o potencial de membrana, diminuindo a atividade do complexo da cadeia transportadora de elétrons e

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

prejudicando a biogênese mitocondrial. O aumento da circulação de óxido nítrico tecidual exerce efeitos protetores durante I/R de cardiomiócitos. A utilização de inibidores de fissão e promotores de fusão mitocondrial também obtiveram resultados positivos quanto a diminuição da área de infarto e da disfunção mitocondrial. Conclui-se que preservar a função mitocondrial cardíaca é uma abordagem farmacológica promissora para reduzir a lesão cardíaca por I/R.

Palavras-chave: Mitocôndria. Isquemia. Reperfusão. Coração.

INTRODUÇÃO

As mitocôndrias são organelas que se localizam no citoplasma das células eucariontes. Elas desempenham um papel fundamental na biogênese energética, fornecendo 90% da energia célula na forma da molécula de adenosina trifosfato (ATP), através da cadeia transportadora de elétrons (OYEWOLE; BIRCH-MACHIN, 2015). Também exercem outras atividades essenciais, como captação e armazenamento de cálcio (Ca^{2+}), apoptose, necrose e autofagia. A autofagia nas mitocôndrias é chamada de mitofagia, processo pelo qual tem uma remoção seletiva de mitocôndrias danificadas (YOO; JUNG, 2018).

As mitocôndrias são compostas por membranas lipoprotéicas, externa (ME) (deporinas) e interna (MI) separadas e funcionalmente distintas que encapsulam o espaço intermembrana (EIM) e os compartimentos da matriz, envolvidos em processos bioquímicos e de transportes. ME possui canais dependentes de voltagem os quais são utilizados como rota de alguns substratos metabólicos como o glutamato, malato, adenosina difosfato (ADP) e ATP. Enquanto a MI funciona como uma barreira seletiva com transportadores

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

específicos para direcionar os substratos para a matriz, onde serão metabolizados por enzimas (LESNEFSKY *et al.*, 2017).

Retículo endoplasmático (RE) e mitocôndrias são fisicamente ligados e a interação entre eles é importante para a sinalização celular, não apenas para a regulação da morfologia mitocondrial, mas também para a regulação dos sinais intracelulares de Ca^{2+} . Dentro das células, a maior parte do cálcio está armazenada no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias (KOWALTOWSKI *et al.*, 2019). O processo de mitofagia é dependente de uma justaposição entre o RE e a mitocôndria, pois na região de contato é onde começa a ser formado o autofagossomo e a membrana do RE fornece material para sua formação (MARCHI *et al.*, 2017).

No EIM ocorre a fosforilação oxidativa, por meio de cinco complexos que compõem a cadeia respiratória. Os complexos de I a V, onde a NADH desidrogenase (complexo I), succinato desidrogenase (complexo II), complexo citocromo bc1 (complexo III) e citocromo c oxidase (complexo IV) integram a cadeia de acionamento do transporte de elétrons que funcionam estabelecendo um gradiente eletroquímico sobre esta membrana e o complexo V. Este último complexo utiliza a força motriz deste gradiente para fosforilar a adenosina difosfato com fosfato inorgânico (ADP+Pi) em ATP, formando uma base molecular a respiração celular (LIMA, 2017).

A mitocôndria tem seu próprio genoma (mtDNA) que é replicado de forma independentemente do genoma do hospedeiro e é mais susceptível a danos. A biogênese mitocondrial é um processo complexo que requer coordenação de mtDNA e proteínas do DNA nuclear (ANNESLEY; FISHER, 2019). O mtDNA é organizado em estruturas chamadas

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

nucleóides que estão em estreita associação com a MI mitocondrial. Como a MI é o principal local de produção de EROs mitocondrial, é esperado que o mtDNA sofra constantes danos oxidativos. O seu reparo e sua replicação requerem um suprimento constante de nucleotídeos que são reciclados dentro da mitocôndria, bem como aqueles importados do citoplasma (AKBARI; KIRKWOOD; BOHR, 2019).

Na matriz mitocondrial ocorre o ciclo de Krebs, sistema de enzimas responsável pela oxidação de moléculas como piruvato (produto da glicólise), glutamato, malato e palmitoil, para redução do NAD⁺ e o succinato que reduz o FAD (LIMA, 2017).

Embora as EROs desempenhem um papel vital em algumas vias de sinalização fisiológica, como na inflamação, sua produção excessiva associada à disfunção mitocondrial pode resultar em um desequilíbrio entre a sua produção e o mecanismo de defesa das células, induzindo estresse oxidativo (OYEWOLE; BIRCH-MACHIN, 2015).

A disfunção mitocondrial está envolvida na patogênese de múltiplos distúrbios cardiovasculares, incluindo lesão por isquemia-reperfusão (I/R). A oclusão da artéria coronária resulta em uma limitação do fluxo sanguíneo que chega ao miocárdio, desencadeando processos como danos mitocondriais e morte dos cardiomiócitos, que podem ter início cerca de 20 minutos após a oclusão. Através de técnicas como cateterismo, implantação de stents ou aplicação de fármacos trombolíticos é possível restaurar o fluxo sanguíneo, processo chamado de reperfusão, limitando assim a progressão da necrose gerada pela isquemia, entretanto, tais abordagens

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

terapêuticas podem levar à lesão induzida por I/R (LESNEFSKY *et al.*, 2017).

A lesão induzida por isquemia-reperfusão é consequência de vários fatores: (I) diminuição do pH durante a isquemia e rápida normalização durante a reperfusão; (II) sobrecarga de Ca^{2+} intracelular; (III) estresse oxidativo; (IV) dissipação do potencial de membrana mitocondrial; (V) disfunção endotelial; (VI) resposta imune com aumento da expressão de moléculas de adesão e consequente infiltração de leucócitos, ativação do sistema complemento e dano mediado por células (macrófagos e células T) (LEISTNER *et al.*, 2019; OSTADAL *et al.*, 2019).

Devido ao aumento das concentrações de EROs, o nível de óxido nítrico (NO) diminui durante a fase inicial de reperfusão. O NO cumpre inúmeras funções incluindo eliminação de radicais livres, modulação da resposta imune e melhora do fluxo sanguíneo. Como consequência, essas funções estão prejudicadas (TOTZECK *et al.*, 2017). Totzeck *et al.* (2017) apontou alguns estudos experimentais que indicam um papel protetor de NO durante I/R do miocárdio. Aumentar a circulação de NO tecidual cardíaco exerce efeitos protetores em modelo *in vivo* em camundongos com lesão induzida por I/R.

A perda da função mitocondrial leva à morte celular através da apoptose e necrose, durante a isquemia a perda de oxigênio compromete a produção de ATP mitocondrial e induz um aumento no cálcio intracelular (BONORA *et al.*, 2019), provocando assim danos permanentes ao tecido (WANG *et al.*, 2016).

A dinâmica mitocondrial é regida principalmente por proteínas de fissão e fusão mitocondrial (NAN *et al.*, 2019). A

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

fusão é um processo crítico em que ocorre a união de duas ou mais mitocôndrias. Além de inibir a fissão mitocondrial, a promoção da fusão pode fornecer benefícios no tratamento de lesões de I/R (MANEECHOTE *et al.*, 2019). A fissão mitocondrial excessiva leva à ativação da morte celular por apoptose, durante o processo de I/R (MANEECHOTE *et al.*, 2018).

Proteínas com um papel na dinâmica mitocondrial são apontadas durante o processo de mitofagia, como Drp1, uma proteína de fissão mitocondrial, associada com a fragmentação mitocondrial e OPA1, uma proteína de fusão mitocondrial, que também pode desempenhar um papel como um fator mitofágico (YOO; JUNG, 2018).

Ainda não está claro o papel das mitocôndrias nas alterações de desenvolvimento na tolerância cardíaca à privação de oxigênio, a não ser o fato de que são responsáveis pelo manuseio de oxigênio celular (OSTADAL *et al.*, 2019).

A lesão por I/R impacta negativamente na preservação do potencial da membrana interna mitocondrial (LEISTNER *et al.*, 2019). Assim preservar a função da mitocôndria cardíaca é uma abordagem farmacológica promissora para reduzir a lesão cardíaca por I/R e, portanto, é de extrema importância entender como ocorre o processo mitocondrial durante a I/R (THUMMASORN *et al.*, 2016).

O presente trabalho tem como objetivo fazer um levantamento bibliográfico de artigos publicados nos últimos 5 anos, os quais mostrem o papel mitocondrial em meio a lesão de isquemia – reperfusão.

MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura fundamentada por artigos publicados nas bases de dados PubMed, SciELO, MEDLINE e Google Acadêmico, acerca do papel das mitocôndrias durante o processo de isquemia e reperfusão cardíaca. Foram utilizados os seguintes descritores: mitocôndria, isquemia-reperfusão, isquemia cardíaca. Para seleção dos artigos foram adotados os seguintes critérios: Foram selecionados trabalhos publicados ao longo dos últimos 5 anos (2015 a 2020) onde o título está relacionado com os descritos mencionados, foram considerados artigos em português ou inglês, disponíveis nas bases de dados de forma gratuita ou paga. Posteriormente foram lidos os resumos e excluídos os que não citavam o assunto em questão. Foram selecionados no total 25 artigos, nos quais foram lidos na íntegra, 15 destes trazem resultados relevantes os quais foram registrados na tabela presente neste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O infarto agudo do miocárdio é a principal causa de mortalidade em todo o mundo. O processo isquêmico tem início quando o fluxo sanguíneo é interrompido, limitando o oxigênio e nutrientes que chegam ao tecido (HE *et al.*, 2019). A perda de oxigênio compromete a produção de ATP mitocondrial e induz um aumento no Ca^{2+} intracelular, podendo levar ao processo apoptótico (ANDRIENKO *et al.*, 2017). A isquemia pode ser combatida com agentes dilatadores coronarianos, como os nitratos, os redutores do consumo de oxigênio pelo miocárdio,

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

como os betabloqueadores, os antagonistas dos canais de cálcio e a ivabradina; e aqueles que alteram o metabolismo do miocárdio isquêmico, como a trimetazidina. A existência de insuficiência cardíaca faz com que a adição de outros fármacos seja necessária: espironolactona, inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores de receptores de angiotensina e, recentemente, a associação de sacubitril com valsartana (SANTOS; BIANCO, 2018).

O processo de reperfusão do tecido onde o fluxo é restabelecido, provoca uma injúria que é chamada de lesão por isquemia-reperfusão. Esse processo afeta o metabolismo cardíaco, incluindo o metabolismo energético mitocondrial, homeostase e estado redox, ocorrendo diminuição das atividades da nicotinamida adenina dinucleotídeo ligada com hidrogênio (NADH) desidrogenase, do carreador de adenosina difosfato / adenosina trifosfato (ADP/ATP) e da ATP sintetase, além do aumento na atividade da fosfolipase A2. Durante a reperfusão ocorre o aumento do Ca^{2+} intracelular, acompanhada por geração de EROs. Todos esses fatores, juntamente com o aumento concentração de fosfato inorgânico e normalização do pH intracelular, resultam em alterações na permeabilidade da membrana interna mitocondrial, causando uma disfunção (JAVADOV *et al.*, 2017).

As mitocôndrias são responsáveis pela síntese de ATP, homeostase do Ca^{2+} e regulação da morte celular. A captação de Ca^{2+} é impulsionada pelo potencial de membrana mitocondrial negativo, gerado pela cadeia respiratória. A homeostase do Ca^{2+} é essencial para a preservação dos processos bioquímicos durante a lesão por I/R (SOMEER *et al.*, 2016).

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Novas estratégias terapêuticas são necessárias para aliviar o ônus da lesão de I/R. Como demonstrado em numerosos estudos de infarto em animais, a lesão de I/R pode ser efetivamente reduzida por intervenções mecânicas e farmacológicas (TOTZECK *et al.*, 2017).

Inúmeros tratamentos que previnem ou diminuem o risco da lesão após I/R são citados na literatura. Foram selecionados 15 artigos que usaram algum tratamento buscando avaliar o efeito da I/R sobre as mitocôndrias ou o papel mitocondrial durante a lesão. A tabela 1 traz os referidos artigos, descrevendo o tratamento utilizado e os principais resultados.

Tabela 1. Artigos selecionados sobre modelos de isquemia-reperfusão cardíaca e função mitocondrial

Tipo de pesquisa	Tratamento utilizado	Principais Resultados	Referência
<i>Ex vivo</i> - Modelo Langendorff- Ratos wistar	Sem tratamento- Foi analisado o efeito da isquemia sobre as mitocôndrias	A I/R prejudicou de forma gradual as mitocôndrias em termos da função da cadeia respiratória e homeostase do Ca ²⁺ intracelular.	LEISTNER <i>et al.</i> , 2019
<i>In vivo</i> – Ratos wistar	Humanina (HNG, 84 µg/kg) intravenosa	O pré-tratamento com HNG exerceu efeitos cardioprotetores, causando diminuição na arritmia cardíaca, redução no tamanho da área de infarto, melhorando assim a função ventricular esquerda.	THUMMASORN <i>et al.</i> , 2016

**PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO
CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

<i>In vivo</i> – Ratos wistar	Promotor de fusão mitocondrial-M1 – (2 mg / kg) - intravenosa	O promotor M1 reduziu efetivamente o tamanho do infarto após lesão por I/R. Atenuou a apoptose celular e a disfunção mitocondrial.	MANEECHOTE <i>et al.</i> , 2019
<i>Ex vivo</i> - Modelo Langendorff- Camundongo C57BL / 6J	Sem tratamento- Investigou o acúmulo de succinato durante a lesão de I/R	O acúmulo de succinato é benéfico para a isquêmica e sua oxidação o torna uma fonte de danos durante a reperfusão.	ZHANG <i>et al.</i> , 2018
<i>Ex vivo</i> - Modelo Langendorff- Ratos Sprague- Dawley <i>In vitro</i> – Miocárdio ventricular	Vitamina C (VC) (2µM). Adicionada à solução de perfusão (<i>ex vivo</i>) e à cultura (<i>in vitro</i>)	O pós-tratamento com VC protege o miocárdio contra a lesão por I/R. Reduziu a concentração de Ca ²⁺ intracelular e produção de EROs. Mostrou o efeito protetor da VC no miocárdio.	HAO <i>et al.</i> , 2016
<i>In vivo</i> - Camundongo C57BL / 6J <i>In vitro</i> - Miócitos ventriculares	Composto mitocondrial (mitoPQ) <i>In vivo</i> – (100 µL contendo 0,1 nmol) - Intravenosa <i>In vitro</i> - (0,01 a 1 µM)	MitoPQ causou aumento de EROs de forma dose dependente (<i>In vitro</i>), afetando a viabilidade celular. Diminuiu tamanho da área de infarto (<i>In vivo</i>).	ANTONUCCI <i>et al.</i> , 2019
<i>In vivo</i> - camundongo knockout para DJ-1	Inibidor da divisão mitocondrial, Mdivi-1 – (50 mg / kg) - intraperitoneal	A deficiência de DJ-1 agrava a lesão aguda de I/R do miocárdio. DJ-1 regula a fissão mitocondrial após a lesão. A inibição de Drp1 reduz a lesão por I/R no miocárdio.	SHIMIZU <i>et al.</i> , 2016

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO
CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

<p><i>Ex vivo</i>- Modelo Langendorff-</p> <p><i>In vivo</i>- Camundongo C57BL/6J e knockout para Ciclofilina D (CypD-ko)</p>	<p>Nanopartículas de inibidor da divisão mitocondrial1 (Mdivi1-NP) <i>Ex vivo</i>- (5 e 50 $\mu\text{mol/L}$) adicionado à solução de perfusão <i>In vivo</i>- (1,2 mg/kg) - intravenosa</p>	<p>Mdivi1-NP protege cardiomiócitos contra morte celular sob estresse oxidativo causado pela lesão por I/R.</p>	<p>ISHIKITA, <i>et al.</i>, 2016</p>
<p><i>In vivo</i>- Ratos Wistar</p>	<p>Inibidor da fissão mitocondrial, Mdivi-1 (1,2 mg / kg) - intravenosa</p>	<p>Mdivi-1 antes de isquemia, exerceu o maior nível de cardioproteção, atenuou incidência de arritmia, reduziu o tamanho do infarto e apoptose.</p>	<p>MANEECHOTE <i>et al.</i>, 2018</p>
<p><i>Ex vivo</i>- Modelo Langendorff- Camundongo C57BL / 6J</p>	<p>Malonato dissódico- (1, 3 ou 10 mmol/L) adicionado à solução de perfusão</p>	<p>Reduz lesão por I/R e produção de EROs a nível mitocondrial.</p>	<p>VALLS- LACALLE <i>et al.</i>, 2016</p>
<p><i>Ex vivo</i>- Modelo Langendorff- Ratos wistar</p>	<p>Sem tratamento - Avaliou o efeito da I/R sobre o citoesqueleto e respiração mitocondrial</p>	<p>A lesão por I/R miocárdica resultou no aumento da difusão de ADP de mitocôndria.</p>	<p>BAGUR <i>et al.</i>, 2016</p>
<p><i>In vivo</i>- Camundongo C57BL / 6</p>	<p>Butorfanol (50 $\mu\text{g/kg}$)- Intramuscular</p>	<p>Provocou redução do tamanho da área de infarto e Inibição da apoptose mitocondrial.</p>	<p>HUANG <i>et al.</i>, 2018</p>
<p><i>In vivo</i>- Camundongo C57BL / 6J</p>	<p>Inibidores de galectina 3 - (G3-C12) - (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg)- Intraperitonal</p>	<p>Provocou redução na área de infarto e no dano tecidual. Diminuiu apoptose de cardiomiócitos e preservou a homeostase mitocondrial.</p>	<p>MO <i>et al.</i>, 2019</p>

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

<p><i>Ex vivo</i>- Modelo Langendorff- Ratos Sprague- Dawley</p> <p><i>In vitro</i>- Cardiomiócitos</p>	<p>MG132– inibidor de proteossoma</p> <p><i>Ex vivo</i>- (0,5- 6 μM) adicionado à solução de perfusão</p> <p><i>In vitro</i>- (2, 4 e 8 μM)</p>	<p>A inibição do proteossoma protege o cardiomiócito da lesão por I/R.</p>	<p>OLMEDO <i>et al.</i>, 2020</p>
<p><i>Ex vivo</i>- Modelo Langendorff- Ratos Sprague- Dawley</p>	<p>Dexmedetomidina (10nM)- adicionado à solução de perfusão</p>	<p>Reduziu o tamanho da área de infarto, demonstrando eficiência em tecido isquêmico com disfunção endotelial.</p>	<p>HE <i>et al.</i>, 2019</p>

I/R: Isquemia/reperfusão; HNG: Humanina; Promotor M1: Promotor de fusão mitocondrial; VC: Vitamina C; EROs: Espécie reativa de oxigênio; MitoPQ: (MitoParaquat) Composto mitocondrial; Mdivi-1: Inibidor da divisão mitocondrial; DJ-1: Proteína codificada pelo gene PARK7; Drp1: Proteína de fissão envolvida na dinâmica mitocondrial; Mdivi1-NP: Nanopartículas de inibidor da divisão mitocondrial1; G3-C12: Inibidores de galectina 3; MG132: Inibidor de proteossoma.

Fonte: Próprio autor

Principais modelos de isquemia-reperfusão cardíaca

Foram descritos, nos artigos selecionados, diversos protocolos de isquemia-reperfusão utilizando 3 modelos distintos, *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Nesses modelos as células/tecido são submetidas a um período de isquemia onde ocorre a privação de oxigênio e nutrientes, seguido por um período de reperfusão, podendo ocorrer variações no tempo de cada passo de acordo com o protocolo utilizado para o estudo. Durante esses períodos de isquemia ou reperfusão podem ser administradas drogas ou compostos, com o objetivo de avaliar seus efeitos frente a lesão, onde cada protocolo e estudo determina o tempo exato para a administração, dependendo das análises que serão realizadas.

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

No modelo *in vitro*, os cardiomiócitos podem ser submetidos a um processo de hipóxia e recuperação. Em seu trabalho Hao *et al.* (2016) utilizam cultura primária de miócitos ventriculares de ratos com 3 dias de vida, cultivados em meio DMEM sem glicose em incubadora contendo 5% de CO₂ e 95% de N₂ à 37° C por 8 horas, período que ocorre a privação de oxigênio e glicose, em seguida o meio foi suplementado com glicose e as células foram transferidas para incubadora com 5% CO₂ à 37°C por cerca de 3 horas, período chamado de recuperação. Na cultura realizada por Olmedo *et al.* (2020) os cardiomiócitos foram obtidos por cultura primária de ventrículos de ratos com 1-3 dias de vida. Para o protocolo os cardiomiócitos foram mantidos em hipóxia por 6 horas e para o processo de reperfusão foi utilizado DMEM suplementado, por um período de 16 horas.

O sistema Langendorff é um modelo experimental *ex vivo* desenvolvido em 1897 por Oscar Langendorff. Nesse sistema o coração é estudado de forma isolada e é perfundido de forma retrograda por uma cânula inserida na artéria aorta. A perfusão é realizada com um líquido de perfusão, comumente é utilizada a Solução de Krebs-Henseleit. Esse método é bastante utilizado para avaliar o efeito de fármacos, principalmente frente a uma lesão provocada por isquemia-reperfusão. O método tem início com a realização de uma toracotomia no animal, de forma que o coração fique exposto, facilitando a retirada do mesmo para ser montado no aparelho de perfusão, esse processo de retirada e montagem deve ser realizado o mais rápido possível para evitar um pré-condicionamento isquêmico no coração (WATANABE; OKADA, 2018).

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Após o acoplamento do coração ao aparelho é aguardado um período de estabilização de 15-20 minutos, para que o órgão atinja um equilíbrio. A isquemia pode ser induzida de forma global, onde o fluxo coronariano é interrompido por completo desligando a bomba de perfusão ou de forma local, onde é realizado um nó na artéria coronária descendente anterior esquerda com fio de sutura, provocando uma isquemia na região. Cada experimento tem o seu tempo de isquemia seguindo o protocolo desejando, após esse período se faz necessário a reperfusão, reestabelecendo assim o fluxo para o tecido. Existem duas formas de ser realizada a perfusão, com fluxo constante que esse é controlado por uma bomba peristáltica e a pressão constante. A reperfusão pode ser restabelecida ligando a bomba de perfusão no caso da isquemia global ou afrouxando o nó no caso da isquemia local, o tempo de reperfusão do tecido vai depender do protocolo em estudo (BELL; MOCANU; YELLON, 2011).

As vantagens do método Langendorff são sua reprodutibilidade, o estudo do órgão de forma isolada sem interferência de fatores humorais, além de poder ser estudado e aplicado à várias espécies como porco e coelho. Uma desvantagem do coração ser estudado de forma isolada é a perda de viabilidade quando o experimento é prolongado por horas (BELL; MOCANU; YELLON, 2011).

Outro método bastante utilizado é o *in vivo*, onde é realizada uma toracotomia para expor o coração. Por ser uma cirurgia de tórax aberto e devido a longa duração do experimento, faz-se necessário realizar uma traqueostomia com ventilação mecânica no animal diminuindo assim a chances de morte durante o protocolo. Para provocar a

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

isquemia do tecido cardíaco é utilizado um fio de sutura, no qual é dado um nó na artéria coronária descendente anterior esquerda, provocando a isquemia sem ser necessária a retirada do órgão, após o tempo programado no protocolo experimental, o nó é desfeito e o local é reperfundido (MANEECHOTE *et al.*, 2019, 2018). A grande desvantagem desse modelo é a complexidade da cirurgia e alto risco de mortalidade. A sua vantagem frente ao modelo *ex vivo* seria o fato de poder ser avaliada a questão fisiológica dos sistemas envolvidos no processo de I/R, não só no coração de forma isolada.

Durante o experimento *ex vivo* e *in vivo*, parâmetros cardíacos podem ser medidos, como pressão ventricular através de um balão inserido no ventrículo esquerdo, frequência cardíaca e eletrocardiograma (ECG), podendo-se detectar arritmias, bem como alterações características de infarto agudo do miocárdio (HUANG *et al.*, 2018; MANEECHOTE *et al.*, 2018).

Existem diversos protocolos com tempos diferentes de isquemia e reperfusão. Nos artigos aqui relatados é possível perceber que o tempo de 30 minutos de isquemia com 120 minutos de reperfusão é o mais utilizado para estudo *in vivo* e *ex vivo*. Leistner *et al.* (2019) utilizou o modelo Langendorff com coração de ratos e com diferentes tempos de isquemia, 0, 15, 30 ou 40 minutos e reperfusão de 30 minutos, período igual para todos os grupos testados. Em seu experimento não foi administrado fármacos durante o protocolo, já que seu objetivo não foi reverter a lesão e sim avaliar o efeito da reperfusão em diversos períodos de isquemia, frente a disfunção mitocondrial. Foi observado que períodos prolongados de isquemia maior que 30 min causam inchaço por acúmulo de Ca^{2+} e instabilidade

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

no potencial de membrana mitocondrial. Por outro lado, curtos períodos de isquemia, 15 minutos, exerce efeitos de estabilização desses fatores.

Em seu estudo Huang *et al.* (2018) utilizou o modelo *in vivo* com protocolo de 30 minutos de isquemia e 6 horas de reperfusão, durante a qual era administrada a droga em estudo. Mo *et al.* (2019) também utilizou modelo *in vivo*, porém em seu protocolo foi realizado 24 horas de reperfusão.

Diversos parâmetros e dosagens são realizadas nesses modelos para avaliação da lesão, dentre eles podem-se citar parâmetros fisiológicos, tais como o eletrocardiograma e a pressão arterial, parâmetros histomorfológicos, como a avaliação da área de infarto e uso de técnicas de imunohistoquímica, dosagens de diversas proteínas e metabólitos e isolamento de mitocôndrias.

Papel da mitocôndria na Isquemia-Reperfusão

A partir do isolamento mitocondrial é possível realizar várias análises mais aprofundadas frente aos danos causados pela lesão por I/R. Para o isolamento mitocondrial, o tecido cardíaco é picado e submetido a centrifugação, é feita uma lavagem usando tampão de manitol 225 mM, sacarose 75 mM e Tris 20 mM, pH 7,4, segundo protocolo utilizado por Leistner *et al.* (2019), e para determinar a concentração de proteína mitocondrial é utilizado ensaio com ácido bicinonínico, conforme protocolo realizado e descrito por Thummasorn *et al.* (2016) e Maneechote *et al.* (2018).

A característica mitocondrial mais analisada foi a disfunção. Segundo Rodrigues *et al.* (2020) essa disfunção na

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

mitocôndria induz um aumento na produção de radicais livres reduzindo com isso o potencial de membrana mitocondrial, diminuindo a atividade do complexo da cadeia transportadora de elétrons e prejudicando a biogênese mitocondrial.

A disfunção está diretamente envolvida com patologias cardíacas como a lesão por I/R e outros processos que levam a morte celular. Portanto para entender e discutir sobre a disfunção mitocondrial, se faz necessário analisar algumas características como potencial de membrana, nível de Ca^{2+} intracelular e produção de EROs.

Os níveis de EROs mitocondrial cardíaco produzido foram avaliados utilizando um leitor de microplaca fluorescente com 2,7-diacetato de diclorofluoresceína (DCFH-DA), que se difunde através da membrana celular, ocorrendo então a oxidação na presença de EROs, formando DCF. O nível de EROs mitocondrial é detectado através da intensidade da fluorescência gerada por DCF (THUMMASORN *et al.*, 2016; MANEECHOTE *et al.*, 2019).

Em sua pesquisa Antonucci *et al.* (2019) utilizou um composto mitocondrial chamado MitoParaquat (mitoPQ) para avaliar os efeitos tanto *in vitro* quanto *in vivo* de EROs de forma dose dependente. Os resultados demonstram que EROs exerce efeito sobre a função celular e mitocondrial, tem um duplo papel durante uma I/R, em baixos níveis ele induz uma cardioproteção contra lesão por I/R, enquanto em alto nível ocorre uma alteração progressiva na homeostase intracelular e função mitocondrial, levando a morte celular. Em seu trabalho Maneechote *et al.* (2019) associou a lesão por I/R a essa disfunção mitocondrial, indicada pelo aumento da produção de EROs e despolarização da membrana.

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Uma das consequências da abertura prolongada dos poros de permeabilidade, ocasionada pelo aumento do nível de EROs é a expansão da matriz mitocondrial devido a sua hiperosmolaridade. A membrana mitocondrial interna, pode acomodar o aumento do volume da matriz, enquanto a membrana externa, que é esférica, se rompe, liberando componentes pró-apoptóticos, como o fator indutor da apoptose e o citocromo-c. Outra consequência é a nova entrada de prótons na matriz, causando colapso no potencial de membrana mitocondrial e comprometendo a síntese de ATP. Diminuir os níveis de EROs com intervenções farmacológicas seria uma solução para atenuar a disfunção mitocondrial cardíaca (THUMMASORN *et al.*, 2016).

Para analisar a expressão de proteínas no tecido cardíaco, a técnica mais utilizada é Western blot, onde são utilizados anticorpos específicos para a proteína de interesse do estudo, como Bax, Caspase 3, Bcl-2, relacionadas com a apoptose mediado por p53 (MO *et al.*, 2019; THUMMASORN *et al.*, 2016), anti-ERK1, anti-ERK2 envolvidas na diferenciação, proliferação celular e função do miocárdio (HUANG *et al.*, 2018), Drp1 envolvida na fissão mitocondrial e MFN-2 envolvida na fusão mitocondrial (MANEECHOTE *et al.*, 2019).

Olmedo *et al.* (2020) utilizou MG132 um inibidor de proteossoma para avaliar se a preservação da proteína Mitofusina-2 (MFN-2) interfere na integridade mitocondrial. MFN-2 regula a dinâmica mitocondrial e que é degradada pelo proteossoma, que é um dos principais sistemas de degradação de proteínas celular, sua inibição durante a I/R cardíaca evita que proteínas sejam degradadas, reduzindo então a morte celular. Seus resultados mostram que a inibição do

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

proteossoma impede a degradação da proteína de fusão mitocondrial após I/R de forma a preservar a estrutura da mitocôndria. MFN-2 se mostra essencial para reduzir a morte celular induzida pela lesão de I/R.

Abordagens terapêuticas

Foram relatados vários resultados promissores quanto a redução da disfunção mitocondrial cardíaca (THUMMASORN *et al.*, 2016), redução do tamanho da área de infarto (HUANG *et al.*, 2018) e menor produção de EROs (VALLS-LACALLE *et al.*, 2016).

De acordo com Thummasorn *et al.* (2016) testes realizados com Humanina (HN), um peptídeo codificado do genoma mitocondrial, demonstrou resultados promissores, demonstrando efeitos benéficos como diminuição da apoptose celular e do estresse oxidativo. Ao ser utilizada como pré-tratamento exerceu efeito cardioprotetor a lesão por I/R, resultando na diminuição da arritmia cardíaca e tamanho da área de infarto, desta forma melhorando a função ventricular. O autor relata que a cardioproteção pode ser devido à sua capacidade de atenuar disfunção mitocondrial cardíaca.

Em seu estudo Maneechote *et al.* (2019) avaliou os efeitos de um promotor de fusão mitocondrial-M1 sobre a lesão por I/R. Observou-se que o tamanho do infarto foi efetivamente reduzido e através do ECG foi verificado uma redução da arritmia cardíaca. Outros efeitos demonstrados foram a atenuação da apoptose celular, juntamente com a diminuição da disfunção mitocondrial, desta forma melhorando a dinâmica mitocondrial cardíaca.

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ishikita *et al.* (2016) utilizou nano partículas do inibidor da fissão mitocondrial, Mdivi-1, em camundongos knockout para Ciclofilina D, molécula que regula a abertura de poros de transição de permeabilidade mitocondrial. Os resultados demonstram que o Mdivi-1 protege cardiomiócitos contra morte celular sob estresse oxidativo causado pela lesão de I/R. Em seu estudo Maneechote *et al.* (2018) confirma esses achados utilizando o inibidor da fissão mitocondrial Mdivi-1 antes da isquemia, onde ele exerceu o maior nível de cardioproteção, atenuando a incidência de arritmia, reduzindo o tamanho do infarto e apoptose cardíaca.

A utilização de Malonato (inibidor reversível da succinato desidrogenase) reduziu lesão de I/R e produção de EROs a nível mitocondrial. Levando a conclusão que quando administrado durante a reperfusão leva a proteção contra infarto do miocárdio e sugerindo que esse efeito é pela redução da reoxidação do succinato. (VALLS-LACALLE *et al.*, 2016).

O estresse oxidativo é conhecido por ser um elemento chave durante a lesão por I/R, em parte por mediar a abertura dos poros de membrana mitocondrial (VALLS-LACALLE *et al.*, 2016). DJ-1 é uma proteína que segundo estudos citados por Shimizu *et al.* (2016) desempenha um papel na resposta celular ao estresse. Com o objetivo de examinar os mecanismos moleculares subjacentes que medeiam as ações do DJ-1 no coração após lesão de I/R Shimizu *et al.* (2016) utilizou camundongos knockout para DJ-1 e observou que a deficiência de DJ-1 agrava a lesão aguda de I/R do miocárdio, quanto ao tratamento realizado com Mdivi-1 (inibidor da fissão mitocondrial) o grupo tratado apresentaram níveis reduzidos de fissão mitocondrial e lesão miocárdica.

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Mo *et al.* (2019) estudou o efeito de G3-C12 um Inibidores de galectina 3 (biomarcador para doenças cardíacas) e observou que os tratados com o inibidor exibiram uma menor área de infarto e menor dano tecidual. Demonstrando desta forma que sua inibição provoca uma melhora na disfunção cardíaca induzida por I/R, previne infarto do coração, diminuiu a apoptose de cardiomiócitos e preservou a homeostase mitocondrial.

Vitamina C (VC) demonstrou efeito de protetor contra lesão por I/R em miocárdio, segundo o estudo de Hao *et al.* (2016) que utilizou a VC como pós-tratamento isquêmico. Esse efeito foi observado por ter reduzido a produção de EROs e concentração intracelular de Ca^{2+} . O Butorfanol (fármaco analgésico-agonista parcial) foi estudado por Huang *et al.* (2018) com o intuito de avaliar seu papel durante I/R em ratos, como resultado foi demonstrado que houve redução no tamanho da área de infarto, atenuando a lesão e inibindo a apoptose mitocondrial, mostrando um efeito protetor deste fármaco sobre lesão por I/R .

He *et al.* (2019) afirma que dexmedetomidina exerce efeitos cardioprotetores contra lesão de I/R e a cardioproteção é determinada pela integridade do endotélio por meio da ativação do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Frente esses achados, o objetivo de seu estudo foi avaliar o efeito da dexmedetomidina em corações com disfunção endotelial. Em seus resultados foi observado uma redução do tamanho da área de infarto em corações submetidos a I/R e com disfunção endotelial. Sugerindo que a integridade do endotélio não tem envolvimento sobre os efeitos protetores mediados pela dexmedetomidina. Indicando ser um agente promissor no

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

tratamento de doenças isquêmicas com disfunção endotelial coronária.

Alguns estudos não utilizaram abordagens terapêuticas, mas estudaram os impactos celulares causados pela lesão por I/R. Leistner *et al.* (2019) por exemplo, avaliou o efeito da isquemia sobre as mitocôndrias cardíacas e observou que o prolongamento dessa isquemia prejudicava gradualmente essas mitocôndrias quanto a sua cadeia transportadora de elétrons, chegando a conclusão de que a hiperpolarização da membrana parece ser responsável pelo comprometimento da ciclagem de Ca^{2+} e função da cadeia transportadora.

Zhang *et al.* (2018) afirma que ocorre acúmulo de succinato durante a isquemia, e sua oxidação durante a reperfusão leva à lesão. Em seu estudo foi observado que o acúmulo do succinato desempenha um papel multifuncional na I/R, sendo benéfico durante a isquêmica, já durante a reperfusão ao ser oxidado se torna uma fonte de dano. Corroborando com os achados de Valls-lacalle *et al.* (2016) que observou que a inibição de succinato durante a reperfusão leva a proteção contra infarto do miocárdio e sugerindo que esse efeito é pela redução da sua reoxidação.

Em seu trabalho Bagur *et al.* (2016) estudou a mudança induzida pela I/R no rearranjo intracelular e na regulação da respiração mitocondrial por ADP e creatina. Em cardiomiócitos a permeabilidade da membrana mitocondrial externa ao ADP é regulada pela interação de canais iônicos dependentes de voltagem e proteínas do citoesqueleto. Nos resultados obtidos foi observado que a lesão provocou um aumento na difusão do ADP e que a mudança observada no rearranjo intracelular foi

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

dependente da reperfusão, mas a duração da isquemia também está envolvida no processo.

CONCLUSÕES

Diante dos estudos apresentados é possível concluir que as mitocôndrias possuem um papel importante frente a lesão de I/R cardíaca. A disfunção mitocondrial tem um papel central na morte dos cardiomiócitos e está diretamente envolvida na lesão por I/R. A perda da função mitocondrial provocando assim danos permanentes ao tecido, levando a morte celular. Frente aos achados é necessário estudos mais aprofundados sobre a disfunção mitocondrial e formas de atenuar seus efeitos sobre o tecido cardíaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKBARI, M.; KIRKWOOD, T. B.L.; BOHR, V. A. Mitochondria in the signaling pathways that control longevity and health span. **Ageing research reviews**, v. 54, p. 100940, 2019.
- ANDRIENKO, T. N. et al. The role of succinate and ROS in reperfusion injury—A critical appraisal. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 110, p. 1-14, 2017.
- ANNESLEY, S. J.; FISHER, P.R. Mitochondria in health and disease. 2019.
- ANTONUCCI, S. et al. Selective mitochondrial superoxide generation in vivo is cardioprotective through hormesis. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 134, p. 678-687, 2019.
- BAGUR, R. et al. The impact of cardiac ischemia/reperfusion on the mitochondria—cytoskeleton interactions. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1862, n. 6, p. 1159-1171, 2016.
- BELL, R. M.; MOCANU, M. M.; YELLON, D. M. Retrograde heart perfusion: the Langendorff technique of isolated heart perfusion. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 50, n. 6, p. 940-950, 2011.
- BONORA, M. et al. Targeting mitochondria for cardiovascular disorders: therapeutic potential and obstacles. **Nature Reviews Cardiology**, v. 16, n. 1, p. 33-55, 2019.

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

- HAO, J. et al. Role of vitamin C in cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by activation of mitochondrial KATP channel. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 64, n. 6, p. 548-557, 2016.
- HE, L. et al. Dexmedetomidine preconditioning attenuates ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts with endothelial dysfunction. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 114, p. 108837, 2019.
- HUANG, L. H. et al. Butorphanol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibiting mitochondria-mediated apoptosis in mice. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 22, n. 6, p. 1819-1824, 2018.
- ISHIKITA, A. et al. Nanoparticle-mediated delivery of mitochondrial division inhibitor 1 to the myocardium protects the heart from ischemia-reperfusion injury through inhibition of mitochondria outer membrane permeabilization: a new therapeutic modality for acute myocardial infarction. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 7, p. e003872, 2016.
- JAVADOV, S. et al. Mitochondrial permeability transition in cardiac ischemia–reperfusion: whether cyclophilin D is a viable target for cardioprotection?. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 15, p. 2795-2813, 2017.
- KOWALTOWSKI, A. J. et al. Mitochondrial morphology regulates organellar Ca²⁺ uptake and changes cellular Ca²⁺ homeostasis. **The FASEB Journal**, v. 33, n. 12, p. 13176-13188, 2019.
- LEISTNER, M. et al. Ischemia time impacts on respiratory chain functions and Ca²⁺-handling of cardiac subsarcolemmal mitochondria subjected to ischemia reperfusion injury. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 14, n. 1, p. 92, 2019.
- LESNEFSKY, E. J. et al. Mitochondrial dysfunction and myocardial ischemia-reperfusion: implications for novel therapies. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 57, p. 535-565, 2017.
- LIMA, P.R.V. **Efeito da deficiência da testosterona nas subpopulações mitocondriais em cardiomiócitos de ratos**; Dissertação (Mestrado em ciências fisiológicas)– Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Vitória, p62. 2017.
- MANEECHOTE, C. et al. Differential temporal inhibition of mitochondrial fission by Mdivi-1 exerts effective cardioprotection in cardiac ischemia/reperfusion injury. **Clinical Science**, v. 132, n. 15, p. 1669-1683, 2018.
- MANEECHOTE, C. et al. Balancing mitochondrial dynamics via increasing mitochondrial fusion attenuates infarct size and left ventricular dysfunction in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury. **Clinical Science**, v. 133, n. 3, p. 497-513, 2019.
- MARCHI, Saverio et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria communication through Ca²⁺ signaling: the importance of mitochondria-

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

- associated membranes (MAMs). In: **Organelle Contact Sites**. Springer, Singapore, 2017. p. 49-67.
- MO, D. et al. Cardioprotective effects of galectin-3 inhibition against ischemia/reperfusion injury. **European Journal of Pharmacology**, v. 863, p. 172-701, 2019.
- NAN, J. et al. EGCG protects cardiomyocytes against hypoxia-reperfusion injury through inhibition of OMA1 activation. **Journal of cell science**, v. 132, n. 2, 2019.
- OLMEDO, I. et al. Inhibition of the proteasome preserves Mitofusin-2 and mitochondrial integrity, protecting cardiomyocytes during ischemia-reperfusion injury. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 5, p. 165659, 2020.
- OSTADAL, B. et al. Developmental and sex differences in cardiac tolerance to ischemia–reperfusion injury: the role of mitochondria. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 97, n. 9, p. 808-814, 2019.
- OYEWOLE, A. O.; BIRCH-MACHIN, M. A. Mitochondria-targeted antioxidants. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 12, p. 4766-4771, 2015.
- RODRIGUES L. de L.; et al. Resistência insulínica e aumento do risco cardiovascular: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 9, p. e3956, 24 set. 2020.
- SANTOS, E. B. dos; BIANCO, H. T. Atualizações em doença cardíaca isquêmica aguda e crônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 16, n. 1, p. 52-58, 2018.
- SHIMIZU, Y. et al. DJ-1 protects the heart against ischemia–reperfusion injury by regulating mitochondrial fission. **Journal of molecular and cellular cardiology**, v. 97, p. 56-66, 2016.
- SOMMER, S. et al. Impact of levosimendan and ischaemia–reperfusion injury on myocardial subsarcolemmal mitochondrial respiratory chain, mitochondrial membrane potential, Ca²⁺ cycling and ATP synthesis. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery**, v. 49, n. 2, p. e54-e62, 2016.
- THUMMASORN, S. et al. Humanin exerts cardioprotection against cardiac ischemia/reperfusion injury through attenuation of mitochondrial dysfunction. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 34, n. 6, p. 404-414, 2016.
- TOTZECK, M; HENDGEN-COTTA, U. B.; RASSAF, T. Nitrite-nitric oxide signaling and cardioprotection. In: **Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Medicine**. Springer, Cham, p. 335-346, 2017.
- VALLS-LACALLE, L. et al. Succinate dehydrogenase inhibition with malonate during reperfusion reduces infarct size by preventing mitochondrial permeability transition. **Cardiovascular research**, v. 109, n. 3, p. 374-384, 2016.

PAPEL MITOCONDRIAL EM LESÃO POR ISQUEMIA- REPERFUSÃO CARDÍACA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

WANG, D. Z. et al. Soluble guanylate cyclase activation during ischemic injury in mice protects against postischemic inflammation at the mitochondrial level. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 310, n. 9, p. G747-G756, 2016.

WATANABE, M ; OKADA, T. Langendorff perfusion method as an ex vivo model to evaluate heart function in rats. In: **Experimental Models of Cardiovascular Diseases**. Humana Press, New York, NY, 2018. p. 107-116.

YOO, S. M.; JUNG, Y. K. A molecular approach to mitophagy and mitochondrial dynamics. **Molecules and cells**, v. 41, n. 1, p. 18, 2018.

ZHANG, J. et al. Accumulation of succinate in cardiac ischemia primarily occurs via canonical Krebs cycle activity. **Cell reports**, v. 23, n. 9, p. 2617-2628, 2018.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer de maneira especial a minha Orientadora Helena Serra Azul Monteiro e Coorientadora Roberta Jeane Bezerra Jorge, por me receberem em seu laboratório e acreditar em meu potencial. Agradeço a todos os que participaram da escrita deste trabalho, pela paciência em responder as dúvidas, por engrandecer essa revisão com seus conhecimentos e me dar apoio durante a produção deste capítulo.

FARMACOLOGIA ENDÓCRINA



CAPÍTULO 29

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

Sarah Rebeca Dantas FERREIRA ¹

Alissa Maria de Oliveira MARTINS ²

Luiz Henrique César VASCONCELOS ³

Fabiana de Andrade CAVALCANTE ⁴

¹ Doutoranda da Pós-graduação de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, CCS-UFPB; ² Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; ³ Professor(a) do Departamento de Fisiologia e Patologia/CCS/UFPB; ⁴ Orientadora do Pós-graduação de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, CCS-UFPB; sarah_rebecapb@gmail.com

RESUMO: A obesidade e a asma são doenças crônicas, multifatoriais e que acometem uma grande parcela da população. O agravamento dos sintomas e resistência ao tratamento antiasmático resultado da associação entre as duas doenças tem indicado a obesidade como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da asma. Entretanto os mecanismos decorrentes desta associação ainda não foram totalmente esclarecidos. Diante disto, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento bibliográfico e caracterizar os principais fatores e mecanismos envolvidos na íntima correlação entre essas duas doenças. Nesse sentido, os dados analisados mostraram um papel chave da inflamação, do estresse oxidativo, de fatores fenotípicos e genotípicos, das alterações da mecânica respiratória e da microbiota nos mecanismos relacionados ao quadro sintomático grave de pacientes obesos e asmáticos. Além de todas as alterações e sistemas envolvidos nesta associação o manejo destas é de difícil controle, uma vez que ainda não existem tratamentos específicos e eficazes para esses pacientes. Entre as alternativas disponíveis cita-se que a perda de peso, seja

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

através de reeducação alimentar ou cirurgia bariátrica, tem mostrado melhora do quadro dos pacientes asmáticos obesos. Assim, ressalta-se a importância da continuação dos estudos conduzidos na direção de um melhor entendimento dessa associação, bem como no sentido da descoberta de alternativas terapêuticas para o seu tratamento.

Palavras-chave: Obesidade. Asma. Inflamação. Estresse oxidativo. Fatores genéticos.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença inflamatória crônica definida como um acúmulo anormal de gorduras que é prejudicial à saúde. Um indivíduo é considerado obeso quando seu Índice de Massa Corporal (IMC) é $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (WHO, 2020a). Essa desordem é resultado de uma complexa desregulação metabólica baseada no desbalanço energético das calorias ingeridas e gastas, sendo as ingeridas superiores às gastas (MIETHE et al., 2020a).

A epidemia mundial da obesidade é um problema de saúde pública e acomete um número cada vez maior de pessoas, de forma que, no ano de 2016, cerca de 650 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 18 anos ao redor do mundo foram diagnosticadas obesas, o que implica uma porcentagem de 13% da população mundial submetida a esta desordem (WHO, 2020).

A asma, por sua vez, é uma das principais doenças não transmissíveis. É uma desordem crônica das vias aéreas, caracterizada pela hiper-responsividade brônquica que leva a episódios recorrentes de sibilos, falta de ar e/ou tosse, que podem variar de frequência e intensidade. A asma alérgica está associada às respostas imunes que envolvem os linfócitos do

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

tipo Th2 e pode ser desencadeada por exposição a possíveis alérgenos, e por fatores não alérgicos, como exercício e exposição ao ar frio, que produzem uma cascata de eventos que levam à inflamação crônica das vias aéreas (QUIRT et al., 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 339 milhões de indivíduos foram diagnosticados asmáticos no ano de 2016 (WHO, 2020) e a *Global Initiative of Asthma* (GINA) prevê que até o ano de 2025 existirão em torno de 100 milhões de novos diagnósticos de asma (GINA, 2020).

Uma vez que ambas as desordens possuem a base inflamatória em comum, vem se avaliando a possibilidade de associação entre essas doenças, e já foi visto que a obesidade é um fator modificador da asma em criança e adultos, e em pessoas com as doenças associadas há uma exacerbação dos sintomas, desestabilização ou falta de controle da asma, pior qualidade de vida, diferentes respostas ao tratamento usual de controle desta doença, além do desenvolvimento de resistência aos glicocorticoides (PETERS; DIXON; FORNO, 2018). A busca pela razão entre essa relação vem despertando o interesse de pesquisadores, e diversos fatores tem sido estudados e elencados como responsáveis por esta exacerbação.

A inflamação, o estresse oxidativo, alterações fenotípicas e genéticas, o componente mecânico e alterações na microbiota intestinal, são alguns dos principais fatores citados na literatura como responsáveis por este agravamento (KHALID; HOLGUIN, 2018). Baseado nestas premissas, o objetivo desta revisão foi fazer um levantamento bibliográfico acerca da correlação entre obesidade e asma, levando em consideração o papel chave dos componentes citados acima.

MATERIAIS E MÉTODO

Esta revisão foi realizada entre julho e novembro de 2020, definindo entre os critérios de inclusão artigos científicos publicados apenas entre 2015-2020, cujas palavras-chave de interesse aparecessem no título, resumo e/ou texto integral. Para a pesquisa foram utilizadas diferentes associações entre as palavras-chaves, apenas em inglês: “obesity”, “asthma”, “obese-asthma”, “inflammation”, “oxidative stress”, “genetic factors”, “phenotype”, “lung function”, “microbiota” e “bariatric surgery”, incluindo artigos de revisão e pesquisa científica.

Foram utilizados como critério de exclusão o ano da publicação, não sendo considerados artigos publicados antes de 2015, além daqueles que não apresentavam as palavras-chave no título, resumo e/ou texto integral, bem como os escritos em outra língua que não fosse inglês. Para tal, utilizou-se as bases de dados Google acadêmico, Science Direct, PubMed e periódicos CAPES.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mais de 30 mil artigos científicos foram encontrados nas bases de dados se referindo ao assunto obesidade e asma, entretanto, com outras palavras-chaves associadas os números caíram drasticamente para algo em torno de 17 mil trabalhos. Porém, apenas uma pequena quantidade se enquadrava nos critérios de inclusão desta revisão. Levando em consideração o objetivo proposto e normas do livro, 48 trabalhos foram priorizados para essa revisão.

Inflamação

Isoladamente, a asma e a obesidade apresentam componente inflamatório bem relatado, ambas são caracterizadas por inflamação crônica do tecido, incluindo numerosos marcadores inflamatórios que podem ser os responsáveis pelo agravamento observado durante a associação destas (SCOTT et al., 2016).

Em indivíduos obesos ocorre uma inflamação crônica caracterizada como sendo de baixo grau (GUPTA; LODHA; KABRA, 2018). Esta ocorre devido ao acúmulo anormal de tecido adiposo, que além de atuar como um tecido de armazenamento de gorduras, funciona como um órgão endócrino, produzindo uma série de hormônios, denominados genericamente de adipocinas. Um dos principais hormônios é a leptina, que atua como regulador da saciedade e do gasto energético, sendo também pró-inflamatório. Os indivíduos com baixa concentração sérica desse hormônio ou com baixa expressão de seus receptores (LRb) tendem a apresentar um quadro mais grave de obesidade e podem iniciar ou piorar um quadro de asma (LEIRIA; MARTINS; SAAD, 2015; HAN et al., 2017).

Outra adipocina importante na fisiopatologia da obesidade e asma é a adiponectina, esta é reduzida na indução da obesidade, e é, predominantemente, anti-inflamatória e antioxidante, apresentando seus receptores expressos também nos pulmões (MAJEWSKA et al., 2016). Estudos clínicos tem demonstrado que indivíduos asmáticos apresentam baixos níveis deste hormônio no soro (NIGRO et al., 2015) e, em modelo animal, observou-se que a administração de adiponectina pode diminuir a hiper-responsividade, a

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

inflamação e o estresse oxidativo das vias aéreas de animais obesos e asmáticos, caracterizando a sua relação com a fisiopatologia destas doenças (ZHU et al., 2019).

Concomitante ao aumento destes hormônios no tecido adiposo, indivíduos obesos asmáticos apresentam também uma infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Dessa forma, já se sabe que a inflamação exacerbada característica da associação obesidade asma é mais pronunciada em nível de tecido adiposo do que em nível de vias aéreas. Entretanto, sabe-se que a leptina possui um papel importante na mecânica das vias aéreas aumentando o diâmetro destas através da inibição colinérgica no sistema nervoso central (LEIRIA; MARTINS; SAAD, 2015).

Classicamente, a inflamação das vias respiratórias de indivíduos asmáticos conta com a presença de linfócitos Th2, bem como uma infiltração eosinofílica. As células Th2 aumentam a sobrevivência dos eosinófilos através da secreção da interleucina-5 (IL-5), e, além disso, a interleucina-9 (IL-9) é responsável por aumentar a sobrevivência dos mastócitos. Estes quando ativados liberam grânulos, contendo diversos mediadores inflamatórios e contráteis das vias aéreas, como histamina e leucotrienos (LEIRIA; MARTINS; SAAD, 2015).

Entretanto, quadros de asma grave e resistente ao tratamento, como é o caso da associação com a obesidade, são caracterizadas por respostas essencialmente não Th2, incluindo o favorecimento da polarização do linfócito CD4⁺ a linfócito Th1, que também está relacionado com a piora do quadro asmático e do controle da doença, além de contribuir com a função anormal dos pulmões (RASTOGI et al., 2015), bem como a modulação positiva da polarização dos linfócitos para Th17, aumentando os níveis de IL-17, uma citocina

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

ativadora de neutrófilos, que estão relacionados, de fato, com casos de asma grave resistente ao tratamento com glicocorticoides (SORBELLO et al., 2015; EVERAERE et al., 2016).

Estresse oxidativo

Pode-se definir estresse oxidativo como o desbalanço entre processos oxidativos e mecanismos antioxidantes, resultando em um excesso dos oxidantes (SIES, 2018). Entre os principais problemas, o estresse oxidativo é responsável por um aumento da produção de peroxidases e radicais livres, que podem causar danos às células, membranas, proteínas e ao DNA, resultando em citotoxicidade e genotoxicidade (NIJHAWAN; ARORA; BEHL, 2019).

Tanto a obesidade como a asma são doenças associadas a um aumento do estresse oxidativo (FURUKAWA et al., 2017; BISHOPP et al., 2017). Entretanto, quando ocorre essa associação têm-se um agravamento causado pela desregulação metabólica mediada pela obesidade, gerando fontes oxidativas adicionais, dentre elas o desacoplamento de enzimas como a sintase do óxido nítrico (NOS), além da redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) e uma disfunção mitocondrial (ERZURUM, 2016; LI et al., 2018).

Uma molécula chave no aumento do estresse oxidativo e diminuição da disponibilidade do NO é a dimetilarginina assimétrica (ADMA). Trata-se de um produto da metilação pós-translacional da L-arginina (substrato para a formação do NO), sintetizado pela proteína arginina metiltransferase (PRMT) e degradada pela dimetilamino hidrolase (DDAH). A ADMA se liga as diferentes isoformas de NOS, inibindo-as e competindo com

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

o NO pelo seu sítio de ligação. Tanto na obesidade como na asma são relatados altos níveis de ADMA, podendo ser um dos fatores responsáveis por esse agravamento (BHATRAJU; AGRAWAL, 2017).

Também se têm relatos de estudos demonstrando que ao comparar as mitocôndrias nas células epiteliais das vias aéreas em indivíduos magros e obesos, neste último ocorre uma taxa máxima de respiração e glicólise, produzindo mais oxidantes (WINNICA et al., 2019).

Nas vias aéreas, o grau de estresse oxidativo é geralmente determinado pela análise do nível de peróxidos lipídicos, que são subprodutos enzimáticos não estáveis da oxidação. Em casos de obesidade e asma, a associação com aumento dos níveis sistêmicos e exalados de 8-isoprastanos e 4-hidroxinonenal foi relatada. Esses biomarcadores estão associados a menores funções pulmonares (ALDAKHEEL et al., 2016; YOON et al., 2016).

O estresse oxidativo sistêmico observado em indivíduos obeso asmáticos pode ativar a expressão de genes envolvidos na inflamação, agravando o quadro de asma, uma vez que estes podem promover remodelamento, fibrose e consequente obstrução das vias aéreas, além de prejudicar a resposta aos corticosteroides (ERZURUM, 2016; LI et al., 2018; XU et al., 2019).

Fenótipo da asma induzida por obesidade

A asma induzida por obesidade foi proposta como um de muitos fenótipos distintos de asma. Estes fenótipos são classificados de acordo com o tempo e a atopia. Os principais fenótipos citados na literatura são a asma de início precoce, que

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

geralmente está altamente associada a hereditariedade, sendo também atópica, e apresentando geralmente eosinófilos, mastócitos e linfócitos T elevados. A asma de início tardio, por sua vez, é frequentemente não atópica, apresentando uma resposta com neutrófilos e mastócitos elevados, além de ser comumente resistente ao tratamento. Dados da literatura já citam a obesidade apresentando uma associação mais forte com a asma não atópica do que asma atópica (MUC et al., 2016; PETERS; DIXON; FORNO, 2018; DE; RASTOGI, 2019).

O perfil fenotípico distinto apresentado durante a associação das duas comorbidades significa que estes indivíduos apresentam um perfil clínico e imunológico distinto dos demais. Este tipo de asma parece ser mais comum entre mulheres adultas. Também foi sugerido que a obesidade tem ainda mais efeito sobre a função pulmonar para crianças do que para adultos, o fenótipo de asma induzida por obesidade infantil foi caracterizado por um aumento na gravidade da doença. Tanto adultos como crianças têm uma resposta mais baixa ao tratamento com esteroides inalados e estão em maior risco de hospitalizações de emergência do que asmáticos com peso normal. Crianças obesas também tendem a ter menor controle da doença, maior gravidade dos sintomas e mais exacerbações (MUC et al., 2016).

Desse modo, a associação entre obesidade e asma parece mudar o fenótipo da asma, tornando o quadro mais persistente e grave. Estas alterações independem de fatores sociodemográficos, de atividade física e padrões dietéticos. Portanto, para a abordagem em relação a esta associação, deve ser considerado o controle do peso corporal excessivo como forma de prevenção primária para minimizar a gravidade

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

da doença e, conseqüentemente, os gastos sobre o sistema de saúde (BARROS et al., 2017).

Fatores genéticos

Alterações genéticas também são relatadas como responsáveis pelo agravamento ocasionado pela associação entre obesidade e asma, uma vez que esses quadros isoladamente também são influenciados por esta. Na obesidade, a genética é a responsável por definir a susceptibilidade do indivíduo. Indivíduos com a mesma absorção e consumo energéticos podem apresentar peso corporal diferente devido à diferença de genes. Estes podem influenciar a inclinação de ingestão nutricional e escolha de hábitos alimentares (RISSO et al., 2017).

Assim que o paciente ganha peso, o ambiente começa a impactar seus genes e mudar a maneira como os genes funcionam para controle de peso. Quando o IMC excede 30 kg/m², sua redefinição genética geralmente passa a causar uma resistência a perda de peso, e conforme o paciente continua a ganhar peso, alcança um ponto sem retorno. A redefinição genética é uma condição séria para o paciente, porque reduz a capacidade deste de reverter ou controlar a obesidade grave (ANDOLFI; FISICHELLA, 2018).

Dados relatados no estudo de Zhu et al. (2019) comprovaram a correlação genética positiva entre obesidade a asma de início tardio e não atópica. Também foi relatado pela primeira vez correlações genéticas positivas entre o IMC e a asma de início tardio, comprovando as maiores chances de o indivíduo adquirir asma se ele também for obeso. Outrossim, foram identificados 32 *locus* compartilhados independentes

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

entre essas características incluindo a região HLA (papel fundamental no sistema imunológico), ERBB3 (regulação do reparo e remodelamento epitelial brônquico) e SMAD3 (regulação da resposta inflamatória). Dois genes (ACOXL no cromossomo 2 e MYL6 no cromossomo 12) foram diferencialmente expressos em tecidos pulmonares de camundongos obesos. O ACOXL codifica uma importante enzima envolvida na beta-oxidação de ácidos graxos, enquanto que o gene MYL6 codifica uma proteína motora (que converte energia química em trabalho mecânico) expressa especialmente em músculos lisos, caracterizando a ligação genética entre a obesidade e a asma.

Outros estudos também relatam alterações genéticas e epigenéticas em quadros de obesidade e asma em crianças. Cita-se polimorfismos de nucleotídeo único na proteína cinase C Alfa (PRKCA) associando asma e o aumento do IMC. A metilação de DNA também foi relatada em células mononucleares do sangue periférico de indivíduos obesos asmáticos e hipometilação de promotores de vários genes (CCL5, IL27, IL2RA, STAT1, IFNG e TBX21), que estão associados à polarização Th1 e ativação de monócitos, junto com hipermetilação de genes promotores associados a respostas imunes mediadas por IgE (FCER2), além de genes que inibem o processo inflamatório de respostas de células Th (SOCS2, SOCS3 e TGFB1). Destaca-se também que, vários genes associados a respostas imunometabólicas como PPARG, PIK3R1 e PIK3AP1 foram encontrados hipometilados, enquanto o ALOX15 foi hipermetilado nas células mononucleares periféricas de crianças obesas asmáticas, caracterizando a interligação genética entre essas doenças (CHEN; COLLADO; RASTOGI, 2020).

Mecânica respiratória

A obesidade causa mudanças significativas na fisiologia pulmonar normal. Acredita-se que uma das razões é que este fator possa ser responsável por aumentar a hiperresponsividade das vias aéreas, uma vez que a respiração com baixos volumes pulmonares resulta nesta alteração, sendo esta também uma razão para o agravamento dos sintomas da asma quando ocorre esta associação (MIZUTA et al., 2019).

Entre as principais alterações cita-se que o acúmulo excessivo de gordura na região torácica e cavidades abdominais levam à compressão do pulmão e uma conseqüente redução do volume pulmonar, ocasionando uma redução na capacidade residual funcional pulmonar (MEHARI et al., 2015). A compressão torácica também é responsável por uma força reduzida dos músculos respiratórios, resistência ao exercício e alteração no padrão de ventilação (WINCK et al., 2016).

Uma das principais formas de realizar a avaliação da capacidade pulmonar de um indivíduo se dá através da técnica de espirometria respiratória. Esta técnica diagnóstica mede o volume e os fluxos aéreos derivados de manobras inspiratórias e expiratórias máximas forçadas ou lentas (TRINDADE; SOUSA; ALBUQUERQUE, 2015).

Diversos são os parâmetros que podem ser avaliados com esta técnica, dentre eles a capacidade vital (CV), que representa o maior volume de ar mobilizado em uma expiração. A CV pode ser obtida através de manobras forçadas (CVF) ou lentas (CVL). O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) é outro parâmetro, que representa o volume de ar exalado no primeiro segundo durante a manobra de CVF,

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

considerado uma das variáveis mais úteis clinicamente. A relação VEF1/CV, é muito importante para o diagnóstico de um distúrbio obstrutivo. Também o fluxo expiratório forçado intermediário (FEF25-75%), que representa o fluxo expiratório forçado médio obtido durante a manobra de CVF, na faixa intermediária entre 25 e 75% da CVF (TRINDADE; SOUSA; ALBUQUERQUE, 2015).

Em meta-análise realizada por Forno et al. (2018) foi demonstrado que o sobrepeso/obesidade é prejudicial à função pulmonar em todas as faixas etárias, estando o indivíduo no quadro asmático ou não. Entretanto, esses efeitos prejudiciais diferem entre adultos e crianças. Os adultos obesos tem um declínio mais pronunciado em FEV1, CVF, capacidade total pulmonar (CTP) e volume residual (VR). Já as crianças obesas mostram um declínio mais pronunciado na relação VEF1/CV e FEF25-75%.

Além disso, sabe-se que em quadro de obesidade ocorre aumento da produção de adipocinas circulantes e estas podem modificar a saúde pulmonar, uma vez que modulam positivamente os mediadores pró-inflamatórios sistêmicos. Já foi relatado que altas concentrações plasmáticas de IL-6 foram associadas a piora da função pulmonar, podendo ser outro mecanismo que correlaciona a associação obesidade e asma o agravamento desta (BALLANTYNE et al., 2016).

Obesidade, asma e microbiota

Acredita-se que mais de 100 trilhões de bactérias colonizem simbioticamente o trato gastrointestinal humano (ROSENBAUM; KNIGHT; LEIBEL, 2015). Estas contribuem significativamente para a saúde do hospedeiro por meio de múltiplos mecanismos

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

(MARCHESI et al., 2016). Tanto a composição quanto a atividade metabólica da microbiota têm efeitos profundos na atividade pró-inflamatória e na indução de funções efetoras imunológicas ou tolerância nos tecidos da mucosa. Uma microbiota diversa contribui para um estado imunológico homeostático, enquanto uma disbiose microbiana tem sido associada a muitas doenças inflamatórias, incluindo asma e obesidade (HUANG; BOUSHEY, 2015; JOHN; MULLIN, 2016).

Em particular, não está claro se as mudanças na composição da microbiota contribuem para a patogenia da doença ou se essas mudanças refletem a reatividade imunológica alterada nos tecidos do hospedeiro (SOKOLOWSKA et al., 2018).

Entretanto, sabe-se que as bactérias intestinais são capazes de fermentar polissacarídeos obtidos através da dieta, gerando a produção de metabólitos derivados de bactérias, tais como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (SHORE; CHO, 2016).

O aumento da concentração de AGCC, principalmente, acetato, butirato e propionato, faz com que esses metabólitos sirvam de fonte energética para diversas células, como os enterócitos. A baixa produção desses ácidos graxos pela microbiota intestinal tem sido relacionada ao desenvolvimento de asma e de obesidade, parecem estar envolvidos em diferentes processos metabólicos, como a supressão do apetite, gliconeogênese, metabolismo da gordura, modulação da síntese de serotonina e aumento do ritmo circadiano, além de ter um papel anti-inflamatório no intestino. A ampla distribuição de receptores de AGCC em uma ampla gama de células em todo o corpo humano aponta para um papel inexplorado para estas moléculas como alvos terapêuticos para

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

o tratamento de obesidade e asma associadas (HARTSTRA et al., 2015).

Michalovich e colaboradores (2019) também demonstraram alterações na composição da microbiota em quadros de obesidade e asma em relação a indivíduos saudáveis, ocasionando mudanças não apenas nas bactérias da região intestinal e pulmonar, como era esperado, mas também no nariz e na boca. Isso sugere que a microbiota pode estar alterada em locais distantes dos órgãos diretamente afetados pelas doenças. Estas mudanças podem acontecer por influência da dieta, quadro inflamatório ou de determinados medicamentos. Certas alterações da microbiota observada em obesos asmáticos também foram compartilhadas por indivíduos apenas obesos ou apenas asmáticos, apresentando no caso da associação uma exacerbação das alterações microbianas presentes nos pacientes com as doenças isoladas, corroborando em mais um aspecto a inter-relação entre obesidade e asma.

Uma maior compreensão do papel da microbiota pode abrir caminho para o desenvolvimento de novos produtos que alteram a microbiota intestinal com probióticos, prebióticos ou mesmo transplantes fecais. Podendo então melhorar a obesidade e asma ou melhorar a capacidade dos asmáticos obesos de responder à terapia padrão para asma (SHORE; CHO, 2016).

Perda de peso: uma alternativa para o tratamento da associação obesidade e asma

Atualmente ainda não se tem tratamento farmacológico comprovado especificamente para o tratamento da associação

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

entre obesidade e asma, entretanto alternativas que incluem a perda de peso, seja através de intervenção alimentar associada à prática de atividades físicas ou intervenções cirúrgicas, como a cirurgia bariátrica, tem sido avaliada sob essa perspectiva (BAFFI; WINNICA; HOLGUIN, 2015).

A cirurgia bariátrica é a intervenção mais efetiva para a perda sustentada de peso, e diversos estudos comprovam que em indivíduos obeso asmáticos, a realização desse procedimento leva ao controle do quadro asmático pela diminuição da hiper-responsividade das vias aéreas e melhora da função pulmonar (PETERS; DIXON; FORNO, 2018). Outrossim, a cirurgia bariátrica tem efeitos significantes na reversão da exacerbação da asma pela obesidade. Hasegawa et al. (2015), em um estudo de caso-controle observou que esse procedimento cirúrgico reduz em cerca de 60% do risco da exacerbação da asma. Essa redução parece ter relação com a melhora da mecânica pulmonar devido à diminuição do tecido adiposo nesses indivíduos.

Estudos mostram que, apesar de após a cirurgia bariátrica não haver diminuição de marcadores inflamatórios como linfócitos CD4⁺, as respostas desses linfócitos, diminuíram significativamente após o procedimento. Dessa forma, esse procedimento é indicado para pacientes com asma não-controlada associada a um quadro de obesidade mórbida, por reverter a hiper-responsividade das vias aéreas e por diminuir o risco de hospitalizações desses pacientes em decorrência dessa associação (HASEGAWA et al., 2015).

Entretanto, diversos estudos não-clínicos e clínicos vêm sendo realizados com o intuito de entender melhor a associação entre obesidade e asma e buscando novas alternativas terapêuticas, na tentativa de encontrar uma substância que

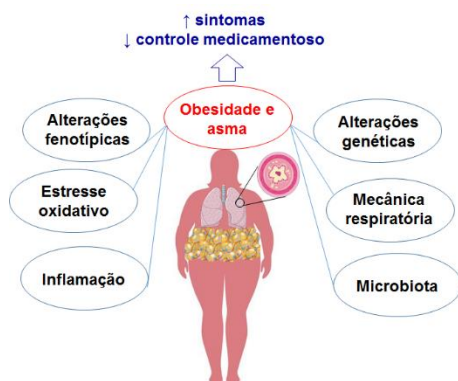
CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO
melhore o quadro seletivamente, apresentando custos acessíveis e poucos efeitos colaterais.

CONCLUSÕES

Diante dos dados apresentados, pode-se concluir que a obesidade e asma estão intimamente correlacionadas não apenas por um único fator, mas por diversos, destacando-se a inflamação, o estresse oxidativo, os fatores fenotípicos e genotípicos, as alterações da mecânica respiratória e da microbiota gastrointestinal (Figura 1).

Apesar dos diversos estudos, muitos mecanismos moleculares desta associação ainda não foram completamente elucidados, desta forma, é importante o subsídio das pesquisas e estudos sobre esse tema, incluindo a busca por alternativas terapêuticas para o seu tratamento, uma vez que ainda não existe especificamente tratamento para a associação.

Figura 1 – Principais fatores relacionados na associação entre obesidade e asma.



Fonte: autores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDAKHEEL, F. M. et al. Relationships between adult asthma and oxidative stress markers and pH in exhaled breath condensate: a systematic review. **Allergy**, v. 71, n. 6, p. 741-757, 2016.
- ANDOLFI, C., FISICHELLA, P. M. Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities. **J Laparoendosc Adv Surg Tech A**. 28, n. 8, p. 919–924, 2018.
- BAFFI, C. W.; WINNICA, D. E.; HOLGUIN, F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. **Asthma Res. Pract.**, v. 1, n. 1, p. 1, 2015.
- BALLANTYN, D. et al. Resistin is a predictor of asthma risk and resistin: adiponectin ratio is a negative predictor of lung function in asthma. **Clin. Exp. Allergy**, v. 46, n. 8, p. 1056-1065, 2016.
- BARROS, R. et al. Obesity increases the prevalence and the incidence of asthma and worsens asthma severity. **Clin Nutr**, v. 36, n. 4, p. 1068–1074, 2017.
- BHATRAJU, N. K., AGRAWAL, A. Mitochondrial dysfunction linking obesity and asthma. **Ann. Am. Thorac. Soc.**, v. 14, n. Supplement 5, p. 368-373, 2017.
- BISHOPP, A. et al. Biomarkers of oxidative stress and antioxidants in severe asthma: a prospective case-control study. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v. 118, n. 4, p. 445-451, 2017.
- CHEN, L., COLLADO, K., RASTOGI, D. Contribution of systemic and airway immune responses to pediatric obesity-related asthma. **Paediatr Respir Rev**, 2020.
- DE, A.; RASTOGI, D. Association of pediatric obesity and asthma, pulmonary physiology, metabolic dysregulation, and atopy; and the role of weight management. **Expert Rev Endocrinol Metab**, v. 14, n. 5, p. 335-349, 2019.
- ERZURUM, S. C. New insights in oxidant biology in asthma. **Ann. Am. Thorac. Soc.**, v. 13, p. 35-39, 2016.
- EVERAERE, L. et al. Innate lymphoid cells at the interface between obesity and asthma. **Immunology**, v. 153, p.21-30, 2018
- FORNO, E. et al. Overweight, obesity, and lung function in children and adults—a meta-analysis. **J. Allergy Clin. Immunol. Pract.**, v. 6, n. 2, p. 570-581, 2018.
- FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J. Clin. Investig.**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2017.
- GUPTA, S.; LODHA, R.; KABRA, S. K. Asthma, GERD and obesity: triangle of inflammation. **Indian J Pediatr**, v. 85, n. 10, p. 887-892, 2018.

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

- HAN, W. et al. Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 484, n. 2, p. 396-402, 2017.
- HARTSTRA, A. et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, p. 159–165, 2015.
- HASEGAWA, K. et al. Risk of an asthma exacerbation after bariatric surgery in adults. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 136, p. 288-294, 2015.
- HUANG, Y. J.; BOUSHEY, H. A. The microbiome in asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 135, n. 1, p. 25-30, 2015.
- JOHN, G. K.; MULLIN, G. E. The gut microbiome and obesity. **Current oncology reports**, v. 18, n. 7, p. 45, 2016.
- KHALID, F.; HOLGUIN, F. A review of obesity and asthma across the life span. **Journal of Asthma**, v. 55, n. 12, p. 1286-1300, 2018.
- LEIRIA, L. O. S.; MARTINS, M. A.; SAAD, M. J. A. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. **Metab Clin Exp**, v. 64, p. 172-181, 2015.
- LI, F. et al. Roles of mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome in multiple ozone-induced lung inflammation and emphysema. **Respir. Res**, v. 19, n. 1, p. 230, 2018.
- MAJEWSKA, K. et al. Serum leptin and adiponectin levels in children with type 1 diabetes mellitus—Relation to body fat mass and disease course. **Advances in medical sciences**, v. 61, n. 1, p. 117-122, 2016.
- MARCHESI, J. R. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut**, v. 65, n. 2, p. 330-339, 2016.
- MEHARI, A. et al. Obesity and of airway inflammation in asthma. **Exp. Mol. Med.**, v. 3, n. 48, p. 236, 2016.
- MICHALOVICH, D. et al. Obesity and disease severity magnify disturbed microbiome-immune interactions in asthma patients. **Nat**, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2019.
- MIETHE, S. et al. Obesity and asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 146, p. 685–693, 2020
- MIZUTA, K. et al. Obesity-induced asthma: Role of free fatty acid receptors. **Japanese Dental Science Review**, v. 55, n. 1, p. 103-107, 2019.
- MUC, M. et al. Association between obesity and asthma – epidemiology, pathophysiology and clinical profile. **Nutr Res Rev**, v. 29, n. 2, p. 194–201, 2016
- NIGRO, E. et al. Adiponectin in asthma: implications for phenotyping. **Curr. Protein Pept. Sci.**, v. 16, n. 3, p. 182-187, 2015.
- NIJHAWAN, P., ARORA, S., BEHL, T. Intricate role of oxidative stress in the progression of obesity. **Obesity Medicine**, v. 15, p. 100125, 2019.
- PETERS, U., DIXON, A. E., FORNO, E. Obesity and asthma. **Journal of Allergy and Clinical immunology**, v. 141, n. 4, p. 1169-1179, 2018.

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

QUIRT, J. et al. Asthma. **Allergy Asthma Clin. Immunol.** v. 14, p. 50, 2018.

RASTOGI, D. et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 191, p. 149-60, 2015.

RISSO, D. S. et al. A bio-cultural approach to the study of food choice: The contribution of taste genetics, population and culture. **Appetite**, v. 114, p. 240-247, 2017.

ROSENBAUM, M. et al. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. **Trends Endocrinol. Metab.**, v. 26, n. 9, p. 493-501, 2015.

SCOTT, H. A. et al. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype. **Allergy**, v. 71, n. 7, p. 1037-1047, 2016.

SHORE, S. A., CHO, Y. Obesidade e Asma: Interações Microbiome-Metabolome. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 54, p. 609-617, 2016.

SIES, H. On the history of oxidative stress: concept and some aspects of current development. **Curr Top Toxicol**, v. 7, p. 122-126, 2018.

SOKOLOWSKA, M. et al. Microbiome and asthma. **Asthma Res. Pract.**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2018.

SORBELLO, V. et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. **Allergy**, v. 70, n. 2, p. 236-240, 2015.

TRINDADE, A. M. et al. A interpretação da espirometria na prática pneumológica: até onde podemos avançar com o uso dos seus parâmetros. **Pulmão RJ**, v. 24, n. 1, p. 3-7, 2015.

WINCK, A. D. et al. Effects of obesity on lung volume and capacity in children and adolescents: a systematic review. **Revista Rev. Paul. Pediatr.**, v. 34, n. 4, p. 510-517, 2016.

WINNICA, D. et al. Bioenergetic differences in the airway epithelium of lean versus obese asthmatics are driven by nitric oxide and reflected in circulating platelets. **Antioxid. Redox Signal.** v. 31, n. 10, p. 673-686, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Obesity and overweight, 2020 disponível em <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> acesso em 22 outubro de 2020a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Asthma. Disponível em <www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma> Acessado em 05 de outubro 2020.

XU, M. et al. Mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome in acute ozone-induced murine model of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness. **Free Radic. Res.**, v. 53, n. 7, p. 780-790, 2019.

YOON, S. et al. Noninvasive markers of airway inflammation in asthma. **Exp. Mol. Med.**, v. 48, p. 236, 2016.

CORRELAÇÃO OBESIDADE E ASMA: UMA REVISÃO

ZHU, Z. et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. **J. Allergy Clin. Immunol.** v. 145, n. 2, p. 537-549, 2019.

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO
CAPÍTULO 30

**DISMENORREIA PRIMÁRIA:
FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO**

Thayna Maria Costa Fernandes de MOURA ¹

Indyra Alencar Duarte FIGUEIREDO ²

Rayane Fernandes PESSOA ³

Fabiana de Andrade CAVALCANTE ⁴

¹ Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba (UFPB); ² Doutoranda em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PgPNSB/CCS/UFPB); ³ Mestranda em PgPNSB/CCS/UFPB; ⁴ Orientadora/Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia (DFP/CCS/UFPB).

thaynamoura10@hotmail.com

RESUMO: A dismenorreia, conhecida como cólica menstrual, é uma das queixas ginecológicas mais comuns entre mulheres com idade reprodutiva, podendo surgir entre seis meses a dois anos após a primeira menstruação. Divide-se em dismenorreia primária e secundária. A primária se caracteriza por dores abdominais no período menstrual na ausência de condições patológicas identificáveis. Já a dismenorreia secundária ocorre em consequência à doenças adjacentes, como endometriose, adenomiose, entre outras. Múltiplos fatores de risco podem estar associados à dismenorreia primária, como histórico familiar, ciclo menstrual intenso e alto consumo de açúcar, álcool ou cafeína. Esta desordem ainda apresenta uma fisiopatologia inconclusiva, no entanto, há evidências do aumento da produção de prostaglandinas (PGE₂ e PGF_{2α}) como possível etiologia, uma vez que estas são responsáveis pela contração uterina exacerbada e isquemia, levando à dor menstrual. O tratamento consiste na abordagem não farmacológica e farmacológica, podendo estar associados ou não. A primeira opção terapêutica consiste em um estilo de vida saudável, incluindo dieta balanceada, cessação tabágica e

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

exercícios físicos. Já no tratamento farmacológico, utiliza-se anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) associados aos contraceptivos combinados. Tendo em vista que a dismenorreia primária apresenta maior incidência nas mulheres, entre 67 a 90%, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sobre a fisiopatologia, etiologia e tratamento, a fim de fornecer subsídios científicos para o entendimento desta desordem ginecológica.

Palavras-chave: Dismenorreia. Útero. Ciclo menstrual. Músculo liso.

INTRODUÇÃO

A dismenorreia, conhecida como cólica menstrual, é uma das queixas ginecológicas mais frequentes nas mulheres em idade reprodutiva, sendo responsável por afetar negativamente sua qualidade de vida (CFF, 2017).

O aparecimento dos desconfortos ocasionados pela dismenorreia podem aparecer entre 6 meses e 2 anos após a menarca (primeira menstruação), e pode durar cerca de 8 a 72 horas (IACOVIDES; AVIDON; BAKER, 2015), podendo ser acompanhada de alguns sinais e sintomas associados como náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, dor lombar, nervosismo, tonturas e cefaleia (ACQUA; BENDLIN, 2015).

A dismenorreia pode ser classificada de acordo com a apresentação clínica em primária, que refere-se à dor recorrente durante o período menstrual na presença de uma anatomia pélvica normal; ou secundária, que ocorre em consequência às condições clínicas como endometriose, miomas e doença inflamatória pélvica (PU et al., 2015; SANCTIS et al., 2015; CFF, 2017). Neste trabalho, será dado enfoque na dismenorreia primária, tendo em vista sua maior incidência (SOUSA; JÚNIOR; VENTURA, 2020).

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

Esta desordem possui uma prevalência de 67 a 90% em mulheres jovens entre 17 e 24 anos, representando uma das causas mais comuns de dor pélvica (BERNARDI et al., 2017; CFF, 2017; RYAN, 2017). Dados revelam altas taxas de absenteísmo feminino em decorrência da dismenorreia, tanto nas escolas como no trabalho. Dessa forma, há um impacto negativo no desempenho acadêmico e profissional, na vida social e na saúde mental, podendo também estar associada a distúrbios no sono, gerando fadiga e sonolência (ACQUA; BENDLIN, 2015; GUIMARÃES; PÓVOA, 2020).

A dismenorreia primária pode estar associada às mudanças cíclicas promovidas pelo ciclo menstrual, o qual apresenta mudanças no endométrio através da ação de alguns hormônios e que pode ser dividido em três fases distintas: menstruação, fase proliferativa e fase secretora (VOGAZIANOU, 2019).

Quanto à fisiopatologia da dismenorreia, não há um completo esclarecimento, mas pode estar associada a produção excessiva de prostaglandinas (PGs), particularmente a PGE₂ e PGF_{2α}, as quais são responsáveis, respectivamente, pela contração do miométrio e vasoconstrição de vasos sanguíneos, ocasionando uma isquemia e, conseqüentemente, dor menstrual (BERNARDI et al., 2017; SANTOS, 2020).

Existem alguns fatores de risco associados à dismenorreia primária. Estes, podem ser divididos em dois grupos: os não modificáveis e os comportamentais. Os riscos não modificáveis incluem: histórico familiar, idade inferior a 20 anos, menarca antes dos 12 anos, ciclo menstrual intenso e duradouro (mais que 7 dias) e nuliparidade (SANCTIS et al., 2015; GUIMARÃES; PÓVOA, 2020; SANTOS, 2020).

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

Os riscos comportamentais incluem: tabagismo, obesidade, baixo consumo de ômega-3, alto consumo de cafeína, alto consumo de açúcar e álcool, bem como o baixo consumo de frutas e vegetais. Alguns sintomas psicossociais, também pode estar entre os riscos comportamentais como a ansiedade e depressão (SANCTIS et al., 2015; GUIMARÃES; PÓVOA, 2020; SANTOS, 2020).

Alguns fatores podem estar relacionados à diminuição da dismenorreia primária, no entanto, há poucas evidências na literatura para explicar o por quê desse alívio. Dentre eles, pode-se citar a menarca tardia (acima de 15 anos), idade precoce da primeira gestação, parto prematuro ou espontâneo, dieta com baixo teor de gorduras e rica em proteínas (SANTOS, 2020).

O tratamento pode ocorrer durante a crise ou como medida profilática. Este, consiste tanto em uma abordagem não farmacológica, como dieta balanceada, cessação tabágica e exercícios físicos, e/ou em uma abordagem farmacológica, na qual utilizam-se anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e contraceptivos orais (ACQUA; BENDLIN, 2015; TRONCON; ROSA-E-SILVA; REIS, 2020).

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre a fisiopatologia, etiologia e tratamento da dismenorreia primária, propiciando subsídios científicos para o entendimento desta desordem ginecológica.

MATERIAIS E MÉTODO

A revisão foi realizada entre setembro e novembro de 2020. Foram incluídos artigos publicados ao longo dos últimos 5 anos (2015 a 2020), utilizando as bases de dados PubMed,

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO Scopus, Google acadêmico e Periódicos CAPES. Foi utilizado ainda artigos de alta relevância de anos anteriores a 2015, de maneira a completar os artigos previamente selecionados.

Diferentes palavras-chave foram utilizadas, em português e em sua respectiva tradução para o inglês:

(1) sistema reprodutor feminino;

(2) ciclo menstrual;

(3) dismenorreia;

(4) dismenorreia primária;

(5) tratamento farmacológico e não farmacológico da dismenorreia primária;

(6) músculo liso uterino.

Dentre os critérios de seleção dos artigos, elenca-se àqueles com palavras-chave no título, no resumo e no texto integral, data de publicação do artigo, fator de impacto e relevância da revista.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

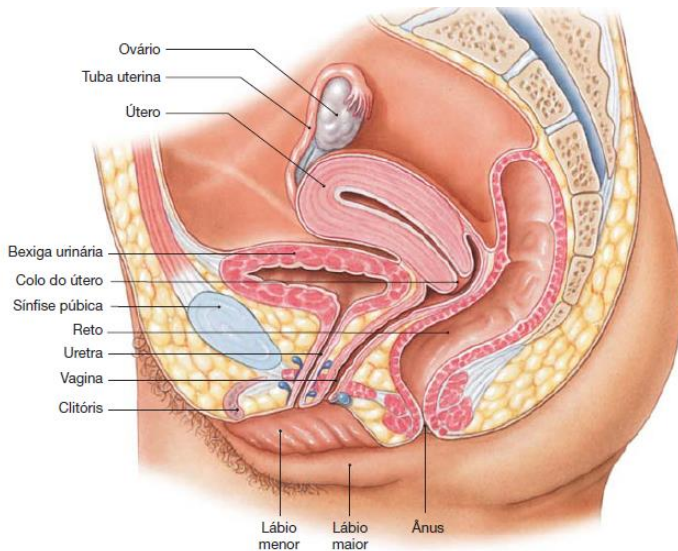
Sistema reprodutor feminino e ciclo menstrual

O sistema reprodutor feminino desempenha um papel importante na produção e transporte de gametas, além de realizar regulação endócrina, proteção e nutrição do embrião. Ele é constituído por órgãos externos e internos, sendo este último, composto por vagina, cérvix, ovários, tubas uterinas e útero (Figura 1). Estes órgãos são controlados por hormônios secretados pelo hipotálamo, hipófise anterior e ovários, os quais interagem entre si de maneira dinâmica (GRAZIOTTIN; GAMBINI, 2017; VOGAZIANOU, 2019).

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

A vagina, localizada entre a bexiga e o reto, possui cerca de 6 a 7,5 cm e é um canal muscular elástico que compreende mucosas, onde contém depósitos de glicogênio, cuja destruição produz ácidos orgânicos gerando um ambiente de baixo pH. Sua elasticidade e dimensões variam dependendo da idade da mulher, cirurgias, estado hormonal e paridade (ADAMS; CUELLO, 2018; BOYD et al., 2018).

Figura 1. Anatomia do sistema reprodutor feminino.



Fonte: Silverthorn, 2017.

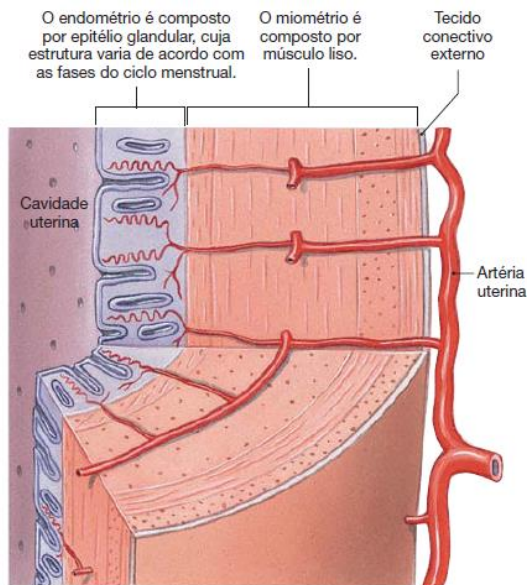
Os ovários situam-se em cada lado da cavidade pélvica, medem cerca de 2 a 4 cm e são responsáveis pela formação dos gametas femininos, maturação em ovócitos secundários, bem como a produção de hormônios, como a progesterona e estrogênio (TORTORA; DERRICKSON, 2017).

As tubas uterinas têm em média 10 cm de comprimento. Suas paredes têm duas camadas de músculo liso e um epitélio ciliado que reveste o seu interior, responsável pelo transporte

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO
dos ovócitos secundários dos ovários para o útero. Divide-se em estruturas denominadas de istmo, ampola e infundíbulo, onde ao término deste, encontram-se as fímbrias, as quais são responsáveis por manter o ovócito dentro da tuba (SILVERTHORN, 2017; TORTORA; DERRICKSON, 2017).

O útero é um órgão muscular, mede cerca de 7,5 cm e tem a função de abrigar o feto desde seu desenvolvimento até o nascimento. Organiza-se em três camadas de tecido (Figura 2): o perimétrio, composto por uma fina camada externa de tecido conjuntivo; o miométrio, caracterizado por uma camada intermediária e espessa de músculo liso; e o endométrio, uma camada interna composta por glândulas e vasos sanguíneos (SILVERTHORN, 2017).

Figura 2. Camadas de tecidos encontradas no útero.



Fonte: Silverthorn, 2017.

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

O ciclo reprodutivo feminino inicia-se entre os 11 e 16 anos de idade com a menarca e termina entre os 45 e 52 anos com a menopausa, através do ciclo uterino ou ciclo menstrual. Este, caracteriza-se por mudanças ocorridas no endométrio durante o ciclo ovariano com o objetivo de implantação de um possível embrião (SILVERTHORN, 2017; VOGAZIANOU, 2019; WOLPE; GRANZOTI, 2020).

O ciclo menstrual conta com a participação de hormônios oriundos do hipotálamo (gonadotropina – GnRH), glândula hipófise anterior (hormônio luteinizante – LH e o hormônio folículo-estimulante – FSH) e ovários (estrogênio e progesterona). O GnRH controla a liberação de LH e FSH, e estes são responsáveis por estimular as células ovarianas a produzirem estrogênio e progesterona, onde ambos são importantes na regulação da menstruação e ovulação (VOGAZIANOU, 2019).

Sabe-se que muitas mulheres apresentam em seu período pré-menstrual, sintomas físicos e psíquicos, atribuídos à síndrome de tensão pré-menstrual (STPM). Há relatos que a STPM pode prejudicar a vida cotidiana das mulheres, que apresentam cefaleias, inchaço abdominal, mudanças de peso, irritabilidade, ansiedade, seios sensíveis, tornozelos inchados, dores nas costas, tontura e cólicas (SILVA et al., 2020; SOUSA; JÚNIOR; VENTURA, 2020).

O ciclo menstrual tem em média 28 dias, e apresenta três fases distintas: menstruação, fase proliferativa e fase secretora (Figura 3). A menstruação corresponde, geralmente, do primeiro ao quarto dia do ciclo reprodutivo, e resulta da descamação do endométrio, ruptura de vasos sanguíneos e redução do suporte hormonal. É periódico e temporário, estendendo-se desde a menarca até à menopausa, e é

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO influenciada por vários fatores como genéticos, étnicos, atividades físicas e estado nutricional (VOGAZIANOU, 2019; CRITCHLEY et al., 2020).

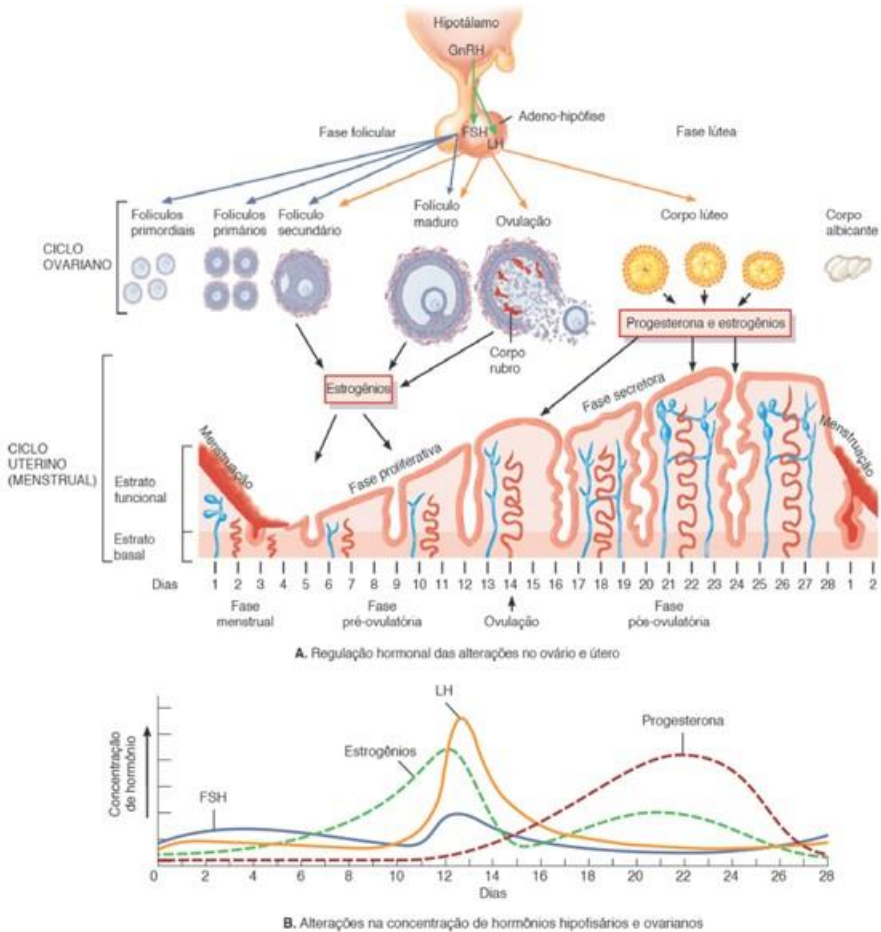
A menstruação divide-se em duas etapas. Na primeira ocorre o aumento de fatores nucleares kappa B (NFκB), já na segunda, há o influxo de células imunes, levando a destruição da matriz extracelular e descamação do tecido. Associado a isto, a menstruação caracteriza-se pela contração miometrial que pode ser dolorosa, juntamente com a vasoconstrição local para evitar a perda de sangue, além de também corresponder à regressão do corpo lúteo (VOGAZIANOU, 2019; CRITCHLEY et al., 2020; WOLPE; GRANZOTI, 2020).

A fase proliferativa ocorre entre o sétimo e décimo quarto dia do ciclo e pode ser subdividida nos estágios ovarianos folicular (pré-ovulatório) e lúteo (pós-ovulatório). O folículo dominante passa por três etapas distintas, o recrutamento, a seleção e a dominância (VOGAZIANOU, 2019).

A primeira etapa ocorre através da atuação do FSH e LH sobre os folículos, recrutando-os. Já na segunda, ocorre a seleção de apenas um folículo para a ovulação, onde os outros irão permanecer atresícos. E na terceira etapa, o folículo promove seu crescimento pela ação da dilatação, e suprime o processo dos outros folículos, tornando-se dominante, e este será utilizado posteriormente na ovulação. Esse folículo torna-se uma célula secretora de progesterona, onde por meio de alterações em sua estrutura, torna-se o corpo lúteo. Nessa fase, a proliferação de tecido endometrial e vascular são intensificadas, permitindo que haja o carreamento de nutrientes e oxigênio pelo tecido (SILVERTHORN, 2017; VOGAZIANOU, 2019; CRITCHLEY et al., 2020; WOLPE; GRANZOTI, 2020).

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

Figura 3. Representação do ciclo menstrual e regulação hormonal nos ovários e no útero (A) e concentração dos hormônios da adeno-hipófise e ovários (B).



Fonte: Tortora; Derrickson, 2017.

A fase lútea corresponde, geralmente, do décimo quinto ao vigésimo oitavo dia do ciclo. O corpo lúteo é responsável pela liberação de progesterona e diminuição dos níveis de LH,

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO
FSH e estrogênio. Também é responsável pela diminuição dos receptores de estrogênio e aumento na expressão de angiotensina-1, responsável pela estabilização dos vasos formados na fase anterior. Se a gravidez não ocorrer nesses 14 dias, o corpo lúteo degenera e há a diminuição da concentração de progesterona e estrogênio (CRITCHLEY et al., 2020; WOLPE; GRANZOTI, 2020).

Contração e relaxamento miométrial

O miométrio está disposto de maneira que as forças contráteis podem ser exercidas em qualquer direção, permitindo que este assuma praticamente qualquer forma e consiga aumentar de tamanho para abrigar o feto de maneira adequada (SOUZA et al., 2017).

Durante a gravidez, o útero sofre hiperplasia e hipertrofia para fornecer um ambiente adequado para o crescimento fetal, reduzindo a atividade contrátil, porém, à medida que se aproxima do parto, são geradas contrações sincronizadas e coordenadas para auxiliar na expulsão do feto. Já na ausência de gravidez, a contratilidade uterina facilita a expulsão dos tecidos endometriais na menstruação (SARKER et al., 2018).

A contração da célula muscular lisa uterina se fundamenta na interação entre os filamentos de actina e miosina. Isso provém da fosforilação da cadeia leve da miosina (MLC), permitindo que o filamento de actina deslize ao longo do filamento grosso de miosina, gerando uma força contrátil. Essa reação de fosforilação ocorre por ação da cinase da cadeia leve da miosina (MLCK), que é regulada pelas concentrações citosólicas de cálcio ($[Ca^{2+}]_c$). Este evento é o principal estímulo desencadeante da contração da musculatura lisa, que pode ser

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO definido como acoplamento excitação-contração, normalmente separado de forma didática como mecanismo eletromecânico e farmacomecânico (WRAY; PRENDERGAST, 2019).

O acoplamento eletromecânico de contração está relacionado com a mudança no potencial de repouso promovendo a despolarização da membrana, desencadeando o influxo de Ca^{2+} pelos canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v) e, conseqüentemente, uma resposta contrátil (WRAY et al., 2015). Este aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_c$ pode também ser ocasionado pela ligação de um agonista ao seu receptor acoplado à proteína G (GPCR) durante o acoplamento farmacomecânico. Dentre esses agonistas, pode-se citar a prostaglandina $\text{F}_{2\alpha}$, ocitocina e a acetilcolina se ligando aos seus respectivos receptores FP, OT e M3, respectivamente, todos acoplados à proteína G_q ou G_{11} (KOLI et al., 2019).

Após a ligação do agonista e ativação do receptor, este sofre mudança conformacional ganhando afinidade pelas proteínas G_q ou G_{11} , que ao serem ativadas, perdem a afinidade pelo GDP (difosfato de guanosina) e ganham pelo GTP (trifosfato de guanosina), onde a subunidade G_α se dissocia do complexo $\text{G}_{\beta\gamma}$ e ativa a fosfolipase C β_1 , que irá clivar o fosfolípido de membrana 4,5-bisfosfato de fosfatidil inositol (PIP_2) em 1,4,5-trisfosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O IP_3 se liga ao seu receptor (IP_3R) no retículo sarcoplasmático (RS), induzindo a liberação de Ca^{2+} , que por sua vez, induz a liberação de mais íons Ca^{2+} , através da sua ligação no receptor de rianodina (RyR) também presente no RS (ARROWSMITH, 2020).

Uma vez aumentado no citosol, o Ca^{2+} induz a translocação da proteína cinase C (PKC) para a membrana plasmática, onde é ativada pelo DAG, podendo então realizar

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

fosforilações nas proteínas-alvo específicas, a exemplo dos canais de cálcio dependentes de voltagem (Ca_v), ativando-os e promovendo o influxo de Ca^{2+} . Quatro íons Ca^{2+} se ligam a calmodulina (CaM), formando um complexo que ativa a MLCK, ocasionando a contração miométrial (ARROWSMITH, 2020).

Para que ocorra o relaxamento da musculatura lisa uterina, é necessária uma diminuição da $[Ca^{2+}]_c$, que pode ocorrer através do acoplamento eletromecânico de relaxamento, caracterizado pela abertura de canais de K^+ , que regulam o potencial de repouso da membrana e a excitabilidade celular, uma vez que o aumento da condutância ao K^+ gera uma repolarização/hiperpolarização de membrana, que bloqueia os canais Ca_v (MITCHELL et al., 2013).

O relaxamento muscular uterino também pode ocorrer via acoplamento farmacomecânico através, por exemplo, da ativação de receptores acoplados à proteína G_s , que por sua vez, ativa a ciclase de adenilil (AC), que irá hidrolisar e ciclizar o trifosfato de adenosina (ATP), transformando-o em monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Este cAMP irá ativar a proteína cinase dependente de cAMP (PKA). Entre os principais alvos desta proteína estão a ativação dos canais de K^+ , ocasionando hiperpolarização e bloqueio indireto de Ca_v , além de bloqueio direto dos Ca_v ; ativação do trocador Na^+/Ca^{2+} , promovendo o efluxo Ca^{2+} e o influxo de Na^+ ; ativação da Ca^{2+} -ATPase da membrana plasmática (PMCA) e do retículo sarcoplasmático (SERCA), diminuindo a $[Ca^{2+}]_c$; além de inibição da MLCK, todos esses eventos levam ao relaxamento miométrial (SHU et al., 2017).

Diversas vias podem estar envolvidas no processo de contração e relaxamento da musculatura lisa uterina. Dessa forma, qualquer alteração em algum dos passos nas via

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO
contrátil ou relaxante pode desencadear disfunções na contratilidade uterina, sendo esta uma das principais causas de uma variedade de distúrbios obstétricos e ginecológicos, como o aborto espontâneo e a dismenorreia (QU et al., 2019).

Fisiopatologia da dismenorreia

A dismenorreia é associada à uma menstruação dolorosa, sendo a condição ginecológica mais comum entre as mulheres em idade reprodutiva. Cerca de 80% das mulheres no mundo inteiro tiveram dismenorreia em diferentes graus. Dessa forma, por ser comum quanto à sua ocorrência, muitas vezes é subtratada e subdiagnosticada (IACOVIDES; AVIDON; BAKER, 2015; PU et al., 2015).

A dor em decorrência da dismenorreia tem início antes ou logo após a menstruação, com duração de um a três dias, podendo estar associada a outros sintomas como sudorese, dores de cabeça, náuseas, vômito, diarreia e tremores. Esta desordem é classificada quanto à sua intensidade, podendo ser leve, moderada e grave, e quanto à sua etiologia, podendo ser primária ou secundária (IACOVIDES; AVIDON; BAKER, 2015; PU et al., 2015; SANTOS, 2020).

A dismenorreia primária é definida como dores no abdômen inferior pouco antes ou durante o período menstrual na ausência de patologia pélvica, sendo de origem idiopática. Geralmente, inicia-se na adolescência após a menarca, quando os ciclos ovarianos estão estabelecidos e persiste durante 8 a 72 horas, apresentando dores mais intensas no primeiro e segundo dia da menstruação, que podem irradiar para as costas e coxas (IACOVIDES; AVIDON; BAKER, 2015; BURNETT; LEMYRE, 2017).

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

Já a dismenorreia secundária está associada à dores acompanhadas em consequência às condições patológicas como endometriose, adenomiose, miomas e doença inflamatória pélvica. O início da dismenorreia secundária pode ocorrer em até dois anos após a menarca e também estar acompanhada de outros sintomas, como sangramento intermenstrual e menorragia. Além disso, a dor pode ser constante ou difusa não sendo associada diretamente à menstruação (IACOVIDES; AVIDON; BAKER, 2015; BURNETT; LEMYRE, 2017).

A fisiopatologia da dismenorreia primária não está completamente esclarecida e pode estar associada a produção excessiva de PGs. Isso ocorre quando o corpo lúteo não evolui, causando a diminuição dos níveis de progesterona e liberação de fosfolipídios, em especial, os ácidos graxos poli-insaturados, como o ômega-6, que são convertidos em ácido araquidônico (AA) e depois em PGs (BERNARDI et al., 2017; RYAN, 2017; OLADOSU et al., 2018).

Esses ácidos graxos atuam na estrutura e fluidez da membrana, assim como na sinalização celular. Têm como precursor o ácido linoleico, o qual é um ácido graxo essencial, que por meio da ação de enzimas como Δ -6-dessaturase, elongase e Δ -5-dessaturase, formam o AA (PEREIRA, 2018; ARAÚJO, 2019; GALASSI, 2020). Através da ação da enzima fosfolipase A₂ (PLA₂), que cliva fosfolipídios de membrana, como a fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, o AA é liberado e passa da membrana para o citoplasma celular (SILVA, 2016).

O AA, por sua vez, sofre ação das enzimas ciclo-oxigenases (COX) 1 e 2, as quais adicionam duas moléculas de oxigênio e o transforma em uma molécula intermediária instável, a prostaglandina G₂ (PGG₂). A mesma, através do

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

processo de peroxidação, sofre redução da instabilidade por ação das enzimas COX-1 e COX-2, transformando-a na prostaglandina H₂ (PGH₂). Esta última, através de várias sintases específicas, gera as principais prostaglandinas: PGD₂, TXA (tromboxanos), PGI₂ (prostaciclina), PGE₂ e PGF_{2α} (SILVA, 2016; ROBELDO et al., 2020).

Os dois últimos tipos de PGs estão implicados na patogênese da dismenorreia primária, no entanto, a PGE₂ pode estimular a contração ou relaxamento uterino, dependendo do subtipo de receptor que irá ativar. Em condições de útero gravídico, há uma maior expressão de receptores EP₂ ou EP₄, tendo em vista que a ligação da PGE₂ nestes receptores promove ativação da proteína G_s, culminando no relaxamento do músculo liso uterino pelo aumento de cAMP (SMITH, 2018).

Já quando ocorre a ativação dos receptores EP₁ e EP₃ acoplados à proteína G_{q/11}, é desencadeado a contração da musculatura lisa uterina por promover a mobilização e aumento da [Ca²⁺]_c (SMITH, 2018). No entanto, o envolvimento de PGE₂ associada aos distúrbios menstruais não deve ser descartado, pois elas podem estar associadas a sintomas como as contrações uterinas (ROBELDO et al., 2020).

Já a PGF_{2α} é produzida durante o ciclo menstrual e se liga ao receptor FP, acoplado a proteína G_{q/11}, também culminando no aumento da [Ca²⁺]_c e consequente contração. Esta pode estar envolvida na contração de vasos sanguíneos uterinos, provocando diminuição do fluxo sanguíneo e isquemia, levando a uma maior sensibilidade dos receptores da dor (IACOVIDES; AVIDON; BAKER, 2015; ROBELDO et al., 2020; SANTOS, 2020).

Tratamento farmacológico e não farmacológico

Problemas socioeconômicos como o absenteísmo de classe, interrupções de carreira, falta de produtividade e baixa qualidade de vida, são implicações da dismenorreia primária na vida das mulheres em idade laboral. Diante disso, uma grande variedade de medicamentos já vem sendo utilizada no tratamento da dismenorreia primária, aliados a terapias complementares como ioga, prática de atividade física, meditação, terapias naturais e suplementos de saúde (ZHAI et al., 2019).

Atualmente, existem três tipos de tratamentos utilizados no controle da dismenorreia primária: o farmacológico, o não farmacológico e o cirúrgico, sendo o farmacológico mais eficaz e menos invasivo (BURNETT; LEMYRE, 2017).

O desenvolvimento dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) em 1969, foi marcado como a nova era no tratamento da dor. Hoje, é considerado o tratamento de primeira escolha para redução das dores menstruais, aliado ao fato de que os AINEs são medicamentos de venda livre no país, proporcionando as mulheres uma gama de anti-inflamatórios que podem ser utilizados na dismenorreia primária (OLADOSU et al., 2018).

Os AINEs mais comumente utilizados no tratamento da dismenorreia primária são o ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco de potássio, cetoprofeno e o ácido mefenâmico, que por sua vez, inibem de forma não seletiva as ciclo-oxigenases (COX-1/2). A supressão da atividade destas enzimas reduz os níveis de prostaglandinas, impedindo que estas atuem na musculatura lisa uterina, diminuindo assim a força de contração e a

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO
hiperatividade uterina, aliviando o desconforto abdominal nas
mulheres (MARJORIBANKS et al., 2015).

Esses medicamentos são mais eficazes quando administrados antes dos aparecimentos dos sintomas e de forma continuada durante três dias. Porém, apesar de serem medicamentos eficazes e de primeira escolha no tratamento da dismenorreia primária, os AINEs são ácidos fracos, podendo ser responsáveis por causar danos à mucosa do estômago se usados de forma indiscriminada (MARJORIBANKS et al., 2015).

Como segunda escolha no tratamento da dismenorreia primária, destaca-se o uso de contraceptivos orais combinados, que consiste na junção de estrogênio e progestogênio, e atuam impedindo a ovulação e o crescimento do endométrio. Todos esses eventos levam a uma diminuição do volume menstrual e da liberação de prostaglandinas contráteis e, conseqüentemente, diminuem a pressão intrauterina e a contratilidade uterina (RYAN, 2017).

A utilização contínua de contraceptivos orais combinados são mais eficazes, quando comparado ao uso cíclico. Isso acontece porque o uso contínuo diminui a frequência dos períodos menstruais, reduzindo os sintomas da dismenorreia primária. Estes medicamentos são também considerados uma alternativa terapêutica para as mulheres que não respondem ou não toleram os AINEs (RYAN, 2017).

O tratamento não farmacológico é outra alternativa para as mulheres que não querem ou não podem fazer uso de medicamentos. Está relacionado principalmente a mudanças no estilo de vida, como dieta de baixos níveis de gordura, consumo de frutas, sementes e vegetais. Além de uma alimentação balanceada, também pode-se citar a prática de

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO
exercícios físicos aliado ao não uso de cigarros e bebidas
alcoólicas (ZHAI et al., 2019).

O consumo exacerbado de uma alimentação rica em gordura se torna uma fonte de ácido araquidônico (AA), um precursor na síntese de prostaglandinas contráteis. Dessa forma, um estilo de vida mais saudável aliado a uma dieta com baixo teor de gordura, ingestão de feijão, sementes, frutas e vegetais, permitem a diminuição da produção de ácido araquidônico e, conseqüentemente, redução da atuação das prostaglandinas no útero, levando ao alívio das cólicas e outros desconfortos ocasionados pelo período menstrual, culminando no alívio dos sintomas da dismenorreia primária (ARMOR et al., 2019).

Além da mudança no estilo de vida, práticas alternativas também são utilizadas para melhorar as dores abdominais ocasionadas pela dismenorreia primária. Dentre elas, destaca-se o uso de calor tóxico, que consiste na aplicação de uma bolsa térmica morna na região suprapúbica, levando a uma dilatação dos vasos sanguíneos e aliviando as contrações uterinas (BURNETT, LEMYRE, 2017).

Outra alternativa é a estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS), que tem como mecanismo o aumento do limiar de dor e a estimulação e liberação de endorfinas pelos nervos periféricos e medula espinhal, assim, diminuindo a dor (BURNETT, LEMYRE, 2017).

Outros métodos como acupuntura, ioga, massagens e fisioterapia também são utilizados de forma alternativa no tratamento da dismenorreia primária, e tem como mecanismos principais a estimulação das fibras nervosas e receptores, e o contato destes com endorfinas e serotonina, visando diminuir os desconfortos causados pela dismenorreia (SMITH et al.,

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO 2016). Dessa forma, esses métodos não farmacológicos se tornam uma ótima opção para as mulheres que não são adeptas ao uso de anti-inflamatórios e/ou anticoncepcionais orais combinados.

CONCLUSÕES

A dismenorreia é uma das queixas ginecológicas mais comuns entre mulheres com idade reprodutiva, podendo gerar um impacto negativo como o absenteísmo em escolas ou no trabalho, bem como afetar a vida social das acometidas com esta desordem. O seu principal tratamento corresponde ao uso de medicamentos tanto da classe dos AINEs como também no uso de contraceptivos orais, visto que a fisiopatologia desta desordem pode estar associada a produção excessiva de PGs, a qual é reduzida após o tratamento com esses medicamentos. No entanto, as terapias alternativas podem ser uma solução para as mulheres que não são adeptas ao tratamento farmacológico. Nesse contexto, o entendimento sobre essa desordem e seu tratamento poderá auxiliar em relação aos subsídios científicos, no que diz respeito aos sintomas associados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACQUA, R.D.; BENDLIN, T. Dismenorreia. **Feminina**, v.43, n.6, 2015.
ADAMS, T.S.; CUELLO, M.A. Cancer of the vagina. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v.143, p.14-21, 2018.
ARAÚJO, B.A.D. **Associação dos ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3 com parâmetros inflamatórios e estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama: impacto do estadiamento clínico**. Dissertação (mestrado). Programa de Pós Graduação em Nutrição Humana Aplicada, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

ARMOUR, M. et al. Exercise for dysmenorrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2019.

ARROWSMITH, S. Oxytocin and vasopressin signalling and myometrial contraction. **Current Opinion in Physiology**, v. 13, p. 62-70, 2020.

BERNARDI, M.; LAZZERI, L.; PERELLI, F.; REIS, F.M.; PETRAGLIA, F. Dysmenorrhea and related disorders. **F1000 Faculty Reviews**, v.6, p.2-7, 2017.

BOYD, K.L.; MUEHLENBACHS, A. RENDI, M.H.; GARCIA, R.L.; GIBSON-CORLEY, K.N. Female reproductive system. **Comparative Anatomy and Histology**, p.303-334, 2018.

BURNETT, M.; LEMYRE, M. No. 345-primary dysmenorrhea consensus guideline. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 39, n. 7, p. 585-595, 2017.

CFF, Conselho Federal de Farmácia. **Guia de prática clínica: sinais e sintomas do aparelho genital feminino: dismenorreia**, p.218, 2017.

CRITCHLEY, H.O.D.; MAYBIN, J.A.; ARMSTRONG, G.M.; WILLIAMS, A.R.W. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. **Physiology Reviews**, v.100, p.1149-1179, 2020.

FERREIRA, S. R.; MANNARINO, L. A.; ALMEIDA, A. P. Alterações hormonais durante o ciclo menstrual e a síndrome pré-menstrual. **Pesquisa & Educação a Distância**, n. 11, 2018.

GALASSI, T.O. **Suplementação preventiva de ômega-3 diminui comportamento do tipo dor e citocinas pró-inflamatórias em um modelo animal de síndrome da dor regional complexa do tipo 1**.

Dissertação (mestrado). Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, 2020.

GRAZIOTTIN, A.; GAMBINI, D. Anatomy and physiology of genital organs – women. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 130, 2015.

GUIMARÃES, I.; PÓVOA, A.M. Primary dysmenorrhea: Assessment and treatment. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.42, n.8, 2020.

IACOVIDES, S.; AVIDON, I.; BAKER, F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. **Human Reproduction Update**, v.21, n.6, p.762-778, 2015.

KOLI, S. et al. Calcium Channels, Rho-Kinase, Protein Kinase-C, and Phospholipase-C Pathways Mediate Mercury Chloride-Induced Myometrial Contractions in Rats. **Biological Trace Element Research**, v. 187, n. 2, p. 418-424, 2019.

LI, R. *et al.* Association between dysmenorrhea and chronic pain: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. **American Journal of Obstetrics**, 2020.

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

MARJORIBANKS, J.; AYELEKE, R.; FARQUHAR, C.; PROCTOR, M.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. **Cochrane Database Syst. Rev**, n. 7, p. 1–188, 2015.

MITCHELL, B. F. et al. The uterine myocyte as a target for prevention of preterm birth. **Facts, Views & Vision in Obygn**, v. 5, n. 1, p. 72, 2013.

OLADOSU, F. A.; TU, F. F.; HELLMAN, K. M. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: Epidemiology, causes, and treatment. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 218, p. 390–400, 2018.

PEREIRA, F.E.X.G. **Endometriose peritoneal experimental em ratas: avaliação da dor, fertilidade, estresse oxidativo, inflamação e sua resposta aos nutracêuticos ômega-6/3 e ômega-9/6**. Tese (doutorado). Programa de Pós Graduação em Cirurgia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

PU, B.C.; FANG, L.; GAO, L.N.; LIU, R.; LI, A. Animal study on primary dysmenorrhea treatment at diferente administration times. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p.1-8, 2015.

QU, M. *et al.* Smooth muscle cell-specific TMEM16A deletion does not alter Ca²⁺ signaling, uterine contraction, gestation length or litter size in mice. **Biology of Reproduction**, v. 101, n. 2, p. 318-327, 2019.

ROBELDO, T.; CANZI, E.F.; ANDRADE, P.M.; SANTANA, J.P.P.; TEIXEIRA, F.R.; SPAGNOL, V.; MAIA, B.H.L.N.S.; CARBOL, M.; CANEIRA, E.G.; SILVA, M.F.G.F.; BORRA, R.C. Effect of Tahiti lime (*Citrus latifolia*) juice on the production of the PGF₂ α /PGE₂ and pro-inflammatory cytokines involved in menstruation. **Scientific Reports**, n.10, 2020.

RYAN, S. A. The treatment of dysmenorrhea. **Pediatric Clinics of North America**, n.64, p. 331-342, 2017.

SANCTIS, V.; SOLIMAN, A.T.; BERNASCONI, S.; BIANCHIN, L.; BONA, G.; BOZZOLA, M.; BUZI, F.; SANCTIS, C.; TONINI, G.; RIGON, F.; PERISSINOTTO, E. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recente knowledge. **Pediatric Endocrinology Reviews**, v.10, n. 2, 2015.

SANTOS, L.B. **Dismenorreia e funcionalidade em mulheres adultas do nordeste brasileiro**. Dissertação (mestrado). Programa de Pós Graduação em Ciências da Reabilitação. Universidade Federal do Ceará, Santa Cruz, 2020.

SARKER, M. A. K. *et al.* Class II PI3Ks α and β Are Required for Rho-Dependent Uterine Smooth Muscle Contraction and Parturition in Mice. **Endocrinology**, v. 160, n. 1, p. 235-248, 2018.

SHU, S. J. et al. The effects of second messenger cAMP and its relative components on the contraction of uterine smooth muscle of rat. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 8, p. 1709-1721, 2017.

DISMENORREIA PRIMÁRIA: FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO

- SILVA, J.A. *et al.* Representações sociais de mulheres que vivem no cárcere relacionadas as mudanças no ciclo menstrual. **Brazilian Journal of Development**, v.6, n.8, p.59218-59227, 2020.
- SILVERTHORN, D.U. Fisiologia humana: uma abordagem integrativa. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- SMITH, C. A. *et al.* Acupuncture for dysmenorrhoea. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2016.
- SMITH, R. P. The Role of Prostaglandins in Dysmenorrhea and Menorrhagia. In: *Dysmenorrhea and Menorrhagia*. Springer, Cham, p. 75-88, 2018.
- SOUSA, F.F.; JÚNIOR, J.F.M.S.; VENTURA, P.L. Efeito da auriculoterapia na dor e função sexual de mulheres com dismenorrea primária. **Brazilian Journal of Pain**, v.3, n.2, p.127-30, 2020.
- SOUZA, R. G. *et al.* Magnetically bioprinted human myometrial 3d cell rings as a model for uterine contractility. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 4, p. 1-10, 2017.
- TORTORA, G.J.; DERRICKSON, B. Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia. 10 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- TRONCON, J.K. ROSA-E-SILVA, A.C.J.; REIS, R.M. Dismenorrea: abordagem diagnóstica e terapêutica. **Feminina**, v.48, n.9, p.518-23, 2020.
- VOGAZIANOU, A. Anatomy and Physiology of the Female Reproductive System. **Advanced Practice in Endocrinology Nursing**, 2019.
- WOLPE, L.; GRANZOTI, R. Alterações fisiológicas associadas ao ciclo menstrual: uma revisão sobre o tecido cutâneo. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n.8, p.55648-55660, 2020.
- WRAY, S.; BURDYGA, T.; NOBLE, D.; NOBLE, K.; BORYSOVA, L.; ARROWSMITH, S. Progress in understanding electro-mechanical signalling in the myometrium. **Acta Physiologica**, v. 213, 417–431, 2015.
- WRAY, S.; PRENDERGAST, C. The Myometrium: From Excitation to Contractions and Labour. In: **Smooth Muscle Spontaneous Activity**, v. 1124, p. 233-263, 2019.
- ZHAI, F.; HUA, D. Z.; JIANG, Y.; WANG, D. A comparison of the efficacy and safety of complementary and alternative therapies for the primary dysmenorrhea: A network meta-analysis protocol. **Medicine**, v. 98, n. 19, 2019.

CAPÍTULO 31

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

Rayane Fernandes Pessoa ¹
Indyra Alencar Duarte Figueiredo ¹
Fabiana de Andrade Cavalcante ²

¹ Pós-graduandos do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Centro de Ciências da Saúde, UFPB; ² Orientadora/Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia/Centro de Ciências da Saúde, UFPB; fabianacavalcante@lff.ufpb.br

RESUMO: A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura no corpo, sendo prejudicial à saúde do indivíduo. Nas últimas décadas foi observado um aumento da prevalência desta desordem, e as mulheres em idade reprodutiva também fazem parte desse fenômeno global. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi fornecer subsídios científicos para melhor entender a relação da obesidade gestacional como um fator de risco aumentado para o aparecimento de quadros clínicos relacionados à gravidez, como diabetes mellitus gestacional e pré-eclâmpsia, além da influência negativa dessas comorbidades na saúde do feto. Estudos revelam que a associação entre obesidade e diabetes mellitus gestacional aumenta os riscos de complicações antes e após o parto, tanto para mãe como para o recém-nascido. Além disso, uma correlação direta foi encontrada entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e o risco de desenvolver hipertensão e pré-eclâmpsia durante a gravidez, principalmente pelo relato do aumento da produção de leptina e diminuição de adiponectina, associado à inflamação sistêmica de baixo grau e resistência à insulina, levando ao dano

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

endotelial responsável pelo aumento da pressão arterial e, conseqüentemente, pré-eclâmpsia. As mulheres obesas também têm um risco aumentado de parto prematuro induzido, além de aumento no tempo de trabalho de parto. Dessa forma, conclui-se que a obesidade exerce influência no agravamento de doenças relacionadas à gravidez.

Palavras-chave: Obesidade. Diabetes mellitus gestacional. Pré-eclâmpsia. Trabalho de parto.

INTRODUÇÃO

Caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura no corpo, a obesidade é prejudicial à saúde do indivíduo, levando a complicações como hipertensão sistêmica, apneia obstrutiva do sono e transtornos mentais (KIM; BASU, 2016).

A prevalência mundial da obesidade triplicou entre 1975 e 2016, isso representa que cerca de 13% da população adulta mundial era obesa em 2016. Estimativas globais realizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, apontou que mais de 1,9 bilhão de adultos com idade ≥ 18 anos estavam com sobrepeso, e destes, mais de 650 milhões foram considerados obesos. Segundo estimativas recentes, no ano de 2025 a prevalência de obesidade será de 18% nos homens e de 21% nas mulheres (COLLABORATION, 2016; WHO, 2020).

O excesso de peso e a obesidade são causados principalmente por um desequilíbrio energético entre a ingestão de calorias e o gasto destas. Isso ainda é agravado pelo consumo excessivo de alimentos ricos em açúcares e gorduras, aliado a prática de atividade física diminuída ou inexistente. Tudo isso está relacionado com mudanças ambientais e sociais

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS associadas ao desenvolvimento e à falta de políticas públicas voltadas para educação e saúde (WHO, 2020).

Nos adultos, a obesidade é classificada pelo índice de massa corporal (IMC) que é dado pelo seguinte cálculo: razão entre o peso do indivíduo em kg e altura em metros quadrados. Os adultos que apresentam um IMC na faixa de 25-29,99 são considerados com sobrepeso; entre 30-34,99 com obesidade de grau I; entre 35-39,99 com obesidade grau II; e um IMC acima de 40 é classificado como obesidade grau III (mórbida) (WHO, 2020).

A obesidade apresenta uma patogênese complexa que leva a uma desregulação do equilíbrio metabólico lipídico e hormonal, sendo considerada um processo inflamatório de baixo grau. Nos estágios iniciais, a obesidade gera uma suprarregulação das enzimas antioxidantes com a finalidade de prevenir o dano oxidativo, porém, com o aumento do grau da obesidade e do acúmulo de gordura, a defesa antioxidante é superada, e os níveis das espécies reativas de oxigênio aumentam (BOZKURT et al., 2016).

O excesso de peso e a obesidade são fatores de risco importantes no aparecimento de doenças não transmissíveis, dentre elas, pode-se citar as doenças cardiovasculares, diabetes, distúrbios músculo-esqueléticos (osteoartrite) e alguns cânceres (endometrial, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rins e cólon) (WHO, 2020).

Nas últimas décadas foi observado um aumento da prevalência de obesidade, e as mulheres em idade reprodutiva também fazem parte desse fenômeno global (POSTON et al., 2016). Esse aumento é mais significativo nos países desenvolvidos onde boa parte da população apresenta

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

diferentes graus de obesidade, sendo as mulheres as mais acometidas (FLEGAL et al., 2016).

A obesidade materna, principalmente durante a gravidez, oferece vários riscos à mãe e ao bebê, como uma maior incidência de abortos e natimortos, crescimento excessivo do feto com consequentes complicações na hora do parto, maior prevalência de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e hemorragia pós-parto (POSTON et al., 2016).

A obesidade gestacional é caracterizada pelo aumento da massa corporal de mulheres grávidas, apresentando estas um IMC ≥ 30 kg/m² já na primeira consulta do pré-natal, sendo ainda subclassificada em diferentes graus de obesidade (I, II e III), a depender dos valores de IMC, como citado anteriormente (ACOG, 2015; LISONKOVA et al., 2017; WHO, 2020).

Podendo trazer complicações tanto para mãe como para o bebê, a obesidade em mulheres grávidas traz riscos que podem ser amplificados de acordo com o grau de obesidade apresentado pela gestante. Dentre os riscos relacionados à obesidade gestacional que acomete a mãe, destaca-se diabetes mellitus do tipo 2, pré-eclâmpsia, complicações durante o trabalho de parto e período de gestação mais longo que contribuirá com a necessidade de indução do parto. Já o bebê pode vir a óbito (natimorto), nascer prematuro, adquirir anomalias congênitas e macrossomia (SANTOS et al., 2019).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi fornecer uma revisão sobre a relação da obesidade gestacional como um fator de risco aumentado para o aparecimento de quadros clínicos como diabetes mellitus gestacional e pré-eclâmpsia, além da influência negativa dessas comorbidades na saúde do feto, fornecendo assim atualizações e subsídios científicos para

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS
um melhor entendimento sobre o impacto negativo da
obesidade nessas desordens gestacionais.

MATERIAIS E MÉTODO

A presente revisão foi realizada durante o mês de outubro de 2020. Nessa pesquisa foram incluídos artigos publicados ao longo de um período de 5 anos (2015 a 2020), utilizando-se das bases de dados Science direct, Google acadêmico e Scielo. Ainda, foi utilizado artigos de alta relevância de anos anteriores a 2015, de maneira a completar os artigos previamente selecionados.

Para tanto, foram utilizadas diferentes combinações das seguintes palavras-chave, em português e na sua respectiva tradução para o inglês: (1) obesidade; (2) diabetes mellitus gestacional; (3) pré-eclâmpsia; (4) trabalho de parto; (5) parto pré e pós-termo; (6) obesidade e diabetes mellitus gestacional; (7) obesidade e pré-eclâmpsia; (8) obesidade e trabalho de parto; (9) obesidade e parto pré-termo; (10) obesidade e parto pós-termo.

Dentre os critérios de seleção dos artigos, elenca-se os seguintes critérios de inclusão: artigos com as palavras-chave no título e data da publicação do artigo entre os anos de 2015 e 2020.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)

O índice de massa corporal (IMC) elevado antes e durante a gestação, na faixa de sobrepeso e/ou obesidade é um

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

dos principais fatores de risco para a diabetes mellitus gestacional. Além disso, os níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia) durante a gravidez é agravado com o avançar da idade, principalmente em mulheres com idade ≥ 45 anos, e histórico familiar de primeiro grau de diabetes mellitus do tipo 2 (FILARDI et al., 2018; FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2019).

O aumento crescente de problemas de saúde pública ocasionados pelo sobrepeso ou pela obesidade, é uma questão preocupante para a saúde materna. Este aumento pode ser ocasionado pela mudança de padrões alimentares, aumento do IMC e, principalmente, pelo aumento do tecido adiposo visceral, que está intimamente relacionado com o desenvolvimento da diabetes mellitus gestacional (DMG), uma vez que estudos já relataram uma conexão direta desse tipo de tecido adiposo com o desenvolvimento de quadros de pré-diabetes e de diabetes mellitus, que estão diretamente ligados aos processos inflamatórios que ocorrem no tecido adiposo, em especial, o visceral, sendo considerado um fator de risco para resistência à insulina (BRAVO-FLORES et al., 2018; FRANZAGO et al., 2019).

A DMG é uma doença multifatorial, que se assemelha a diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), porém, apesar da semelhança, sua patogênese ainda não é bem esclarecida. Tendo como principal fator etiológico o aumento da resistência à insulina e a diminuição da funcionalidade das células β pancreáticas em liberar insulina na corrente sanguínea (ORMAZABAL et al., 2018).

Além disso, estudos revelaram que há uma relação entre o tecido adiposo materno e a patogênese da DMG, uma vez que esse tecido adiposo é responsável pela liberação de

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

hormônios derivados da placenta, citocinas inflamatórias e adipocinas. Essa relação entre tecido adiposo materno e a DMG é confirmada, uma vez que estudos já demonstraram que mulheres com DMG apresentam um aumento nos níveis de leptina, citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), além de uma queda nos níveis de adiponectinas e outras citocinas anti-inflamatórias (GRISSA et al., 2010; XU et al., 2014). Essas alterações resultam na diminuição da sensibilidade à insulina na maioria dos tecidos (ACHARI; JAIN, 2017; WANG et al., 2018).

A hiperglicemia e hiperinsulinemia na gestação se enquadram na DMG, uma patologia ocasionada pela intolerância a D-glucose que pode ter início ou ser diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, geralmente no segundo ou terceiro trimestre da gestação, sendo a incidência da DMG uma consequência da disseminação da obesidade e da diabetes mellitus do tipo 2 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018; JOHNS et al., 2018).

Caracterizada por falhas na captação de glicose, síntese de glicogênio, oxidação de glicose e resistência à insulina, a DMG é uma complicação metabólica na qual alguns tecidos, como o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, tornam-se responsivos à insulina. Dessa forma, a resistência à insulina aumenta progressivamente com o avançar da gestação e, conseqüentemente, a função das células β pancreáticas em secretar insulina é aumentada proporcionalmente para que os níveis de glicose no sangue materno permaneçam dentro da faixa de normalidade. Quando se há uma diminuição excessiva na sensibilidade à insulina, as células β tornam-se esgotadas e a insulina liberada é incapaz de captar a glicose em excesso,

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS ocasionando a resistência à insulina e um quadro de DMG (WEI; LI; GAO, 2015; ORMAZABAL et al., 2018).

Durante a gravidez e de maneira fisiológica, ocorre uma diminuição progressiva da sensibilidade à insulina, que diminui entre 50 a 60% quando comparado aos valores antes da gravidez. Essa diminuição da sensibilidade à insulina é muito influenciada pelo aumento do tecido adiposo e pela liberação de alguns hormônios como estrogênio, progesterona e fatores placentários como lactogênico placentário humano (hPL). Com ação lipolítica, o hPL leva ao aumento de ácidos graxos circulantes, e como resultado, há um desvio no metabolismo materno fazendo com que o organismo consuma uma maior quantidade de lipídios no lugar da glicose como fonte de energia, fornecendo assim uma reserva de glicose adequada ao feto (BAZ; RIVELINE; GAUTIER, 2016; ZHU; ZHANG, 2016).

Alguns estudos verificaram os efeitos da obesidade, da diabetes mellitus gestacional e da associação destas doenças nas mulheres grávidas. E foi observado que as mães obesas sem DMG e as mulheres magras que não tiveram cuidados de pré-natal e foram diagnosticadas com DMG com mais de 37 semanas de gestação, apresentaram um risco 2 vezes maior nas taxas de desfechos compostos como natimortos, microssomia neonatal, hipoglicemia neonatal, eritrocitose e hiperbilirubinemia fetal, além de um aumento de cerca de 7 vezes nas complicações metabólicas, assim como também foi observado um aumento na indução de parto e partos realizados por cesariana (LANGER, 2016).

Já as mães obesas e com DMG, os desfechos compostos (natimortos, microssomia neonatal, hipoglicemia neonatal, eritrocitose e hiperbilirubinemia fetal) aumentaram cerca de 10

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

vezes, a indução do parto aumentou 4 vezes e os partos realizados por cesariana aumentaram cerca de 9 vezes. Esses resultados indicam que a associação de obesidade e DMG aumenta significativamente os riscos de complicações antes e após o parto, tanto para mãe como para o recém-nascido (CASEY et al., 2015).

Boa parte das mulheres grávidas conseguem atingir os níveis adequados de glicose no sangue através de mudanças no estilo de vida, que incluem uma alimentação saudável, atividade física e o automonitoramento dos níveis de açúcar no sangue. Como vantagens, tem-se o baixo custo e uma melhora na qualidade de vida da mãe e, conseqüentemente, do feto. Porém, algumas mulheres não conseguem atingir os níveis adequados de glicose no sangue apenas com a mudança do estilo de vida, e precisam associar um tratamento farmacológico. Este, inclui a insulino-terapia e a utilização de agentes antidiabéticos orais, como a metformina, embora não iguais em termos de eficácia e segurança (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017; CORCOY et al., 2018; BARBOUR; FEIG, 2019).

Considerado um medicamento padrão-ouro no tratamento da DMG, a insulina, por não atravessar a barreira placentária, é considerada segura para o feto e para mãe. Tanto a insulina humana como seus análogos (insulina aspart, lispro e detemir) foram testados e considerados seguros para uso durante a gestação. Dentre os principais problemas do uso da insulina humana no tratamento da DMG, pode-se citar o desconforto da aplicação diária da insulina, medo de agulhas, custo do tratamento e o risco de hipoglicemia, dificultando a adesão ao tratamento (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

Outra alternativa de tratamento farmacológico da diabetes mellitus gestacional é a utilização da metformina, de baixo custo, fácil acesso e que tem efeitos de controle glicêmico semelhantes à insulina. Porém, a metformina atravessa a barreira placentária e pode causar danos ao desenvolvimento do feto a curto e longo prazo. Alguns estudos demonstraram que crianças com idade de 9 anos, cujas mães foram tratadas com metformina, eram mais altas que àqueles cuja mãe fez o uso de insulina no tratamento da DMG. Além disso, outro estudo também revelou que as crianças com 1 ano de idade possuíam maior peso corporal e as com 1,5 anos de idade eram mais altas e de maior peso corporal, se tivessem sido expostos à metformina no útero (IJAS et al., 2015; ROWAN et al., 2018; BARBOUR; FEIG, 2019).

Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia é um distúrbio que aparece após 20 semanas de gravidez, caracterizada por hipertensão acompanhada de proteinúria, além de placentação anormal, redução da perfusão sanguínea e alteração na complacência das artérias espirais uterinas. Com o decorrer da doença surge uma disfunção endotelial e vascular responsável pela característica vasoconstrição da pré-eclâmpsia (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2018).

Diferentes fatores de risco nutricionais, como um déficit materno na ingestão de cálcio, proteínas, vitaminas e ácidos graxos essenciais, desempenham um papel na gênese da pré-eclâmpsia. Além destes, pode-se citar o excesso de ganho de peso durante a gravidez ou um estado pré-gravidez de obesidade ou sobrepeso, sendo esses estágios responsáveis

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS pelo hiperinsulinismo e resistência à insulina. Esses mecanismos são propostos como um dos que conduzem a disfunção endotelial, hipertensão, proteinúria, respostas trombóticas, danos a múltiplos órgãos e alta mortalidade e morbidade materna (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2018).

A obesidade é considerada um fator de risco para pré-eclâmpsia e existem muitos mecanismos comuns que associam a obesidade a um maior risco de desenvolver esta desordem (SPRADLEY; PALEI; GRANGER., 2015). Uma forte correlação direta foi encontrada entre um aumento do índice de massa corporal e o risco de desenvolver pré-eclâmpsia e hipertensão induzida pela gravidez (FERNÁNDEZ et al., 2018).

A fase inicial no desenvolvimento da pré-eclâmpsia é marcada por uma invasão das células citotrofoblásticas fetais no útero e nas arteríolas espirais, causando uma diminuição do remodelamento dessas arteríolas com conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo placentário. Nessas condições de hipóxia, a placenta libera diferentes fatores na circulação materna, como substâncias antiangiogênicas e pró-inflamatórias, que estão associados à disfunção endotelial materna. Esta seqüência de alterações é um dos mecanismos propostos ligando a obesidade ao risco de pré-eclâmpsia. Evidências clínicas e experimentais sugerem que a obesidade pode afetar a função placentária e a perfusão, por meio de algumas das alterações metabólicas como hiperlipidemia, hiperinsulinemia ou hiperleptinemia (KAO et al., 2016).

É relatado que pacientes grávidas com doenças como a síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 desenvolveram uma redução nos níveis de adiponectina plasmática e aumento nos níveis de leptina, desenvolvendo um estado pró-inflamatório caracterizado por resistência à insulina e disfunção

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS endotelial. A adiponectina e a leptina são substâncias produzidas pelos adipócitos (LOPEZ-JARAMILLO, 2016).

A adiponectina tem uma atividade anti-inflamatória por regulação negativa da expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias, além de melhorar a sensibilidade à insulina. Já a leptina tem uma atividade pró-inflamatória, e esta associada ao aumento da resistência à ação da insulina. Esses resultados sugerem que em pessoas obesas, o aumento da produção de leptina e diminuição da produção de adiponectina estão associados à inflamação sistêmica de baixo grau e resistência à insulina, observada na pré-eclâmpsia, explicando assim o aumento do risco do desenvolvimento dessa doença em pessoas com obesidade (LOPEZ-JARAMILLO, 2016).

Além disso, foi relatado que elevações crônicas da leptina plasmática em ratas grávidas, ocasiona o aumento da pressão arterial nestes animais, além de formação de diversos fatores placentários que têm um papel chave na gênese pré-eclâmpsia (PALEI et al., 2015).

Uma vez que o fator de crescimento placentário (PIGF) encontra-se aumentado em mulheres obesas grávidas e parece ser bom preditor da pré-eclâmpsia no segundo trimestre, ele pode ser usado como método de rastreio nas gestantes obesas (MACEDO; MONTEIRO; MENDES, 2015).

A pré-eclâmpsia caracteriza-se pela tríade sintomática: edema, hipertensão e proteinúria. A hipertensão arterial é condição essencial e deverá estar acompanhada de edema ou proteinúria ou ambas. O aparecimento dessas manifestações, principalmente em primigestas, ou o agravamento de quadro hipertensivo, após a vigésima semana, sugerem o diagnóstico. Progressivamente, com a evolução e a intensificação do quadro, um largo espectro de situações pode surgir, assim

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

como os componentes da síndrome podem se expressar de diferentes maneiras. A propedêutica laboratorial dependerá da gravidade de cada caso e das possibilidades para sua realização e inclui hemograma completo com contagem de plaquetas, proteinúria de fita e/ou de 24 horas, ureia e creatinina, urina tipo I, ácido úrico, perfil hemolítico, enzimas hepáticas e bilirrubinas totais e frações (KAHHALE; FRANCISCO; ZUGAIB, 2018).

Conforme discutido, como a pré-eclâmpsia é uma doença secundária a alterações metabólicas durante o período gestacional, a ideia do tratamento baseia-se na exclusão do fato gerador da doença. Como o principal fator de risco para a pré-eclâmpsia é a obesidade e, conseqüentemente, os níveis aumentados de insulina e outros hormônios, alguns autores verificaram que o tratamento com cloridrato de metformina levou a uma redução do risco absoluto de aproximadamente 15 vezes (NASCIMENTO et al., 2020).

Outro objeto de estudo na prevenção das complicações associadas à pré-eclâmpsia é o uso do ácido acetilsalicílico (AAS). Os primeiros trabalhos de investigação acerca do papel da placenta na gênese da pré-eclâmpsia surgiram em finais dos anos 70 e assinalavam um aumento da atividade plaquetária e alteração da síntese das prostaglandinas, como consequência da deficiente adaptação da placenta. Sucederam-se estudos de investigação acerca do papel profilático do AAS na redução do risco de pré-eclâmpsia. O AAS em baixas doses, iniciado no primeiro trimestre e até as 16 semanas, mantém-se um fármaco seguro, que tem contribuído para redução do risco de pré-eclâmpsia (CAMPOS, 2015).

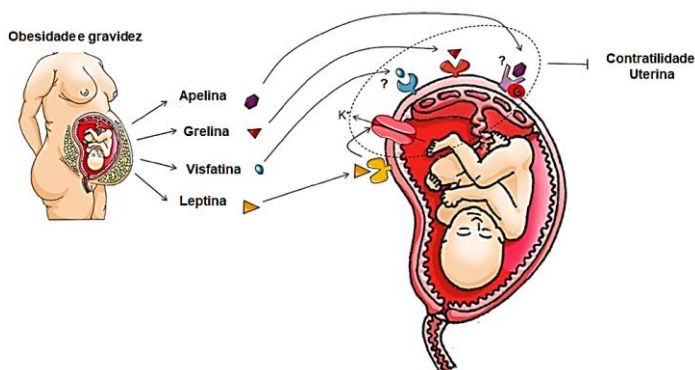
Trabalho de parto

O processo fisiológico do trabalho de parto induz um recrutamento maciço de células inflamatórias para o miométrio, sendo o parto muitas vezes considerado um processo inflamatório devido à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias. Esse processo inflamatório é ainda mais agravado em mulheres grávidas acima do peso, uma vez que a obesidade é caracterizada como um estado de inflamação crônica de baixo grau e que medeia diversos processos inflamatórios (HROLFSDOTTIR et al., 2016; POLARI et al., 2018).

A obesidade gera um desbalanço na produção e liberação de adipocinas pelo tecido adiposo, gerando maiores quantidades de adipocinas pró-inflamatórias e aterogênicas e em menores quantidades as anti-inflamatórias. O aumento de adipocinas pró-inflamatórias como visfatina, leptina, apelina e grelina afetam a contratilidade miometral humana e de rata *in vitro* (Figura 1) (ALSAIF; MUNTAAZ; WRAY, 2015; MUMTAZ et al., 2015), porém, a ação das adipocinas no trabalho de parto ainda não está bem esclarecida, e os estudos clínicos já realizados se contradizem, uma vez que segundo Logan et al. (2016) foi observado a presença de níveis elevados de leptina no sangue do cordão umbilical e isso estaria associado a um trabalho de parto mais prolongado. Já segundo Carlhall e Kallen (2018), os níveis elevados de leptina plasmática na mulher grávida não está associado com o prolongamento da fase ativa do trabalho de parto.

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

Figura 1. Impacto das adipocinas produzidas pelo tecido adiposo na contratilidade uterina.



Fonte: Adaptado de Azais et al., 2017.

Partos pré-termo e pós-termo

A obesidade aumenta o risco de indicação médica para parto pré-termo (premature), principalmente devido a complicações maternas como hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes. Mulheres com excesso de peso e obesidade têm um risco aumentado de parto pré-termo induzido comparado com mulheres com IMC normal, sendo este aumento proporcional ao IMC. Além disso, mulheres com excesso de peso e obesas têm maior risco de indicação médica para parto pré-termo em todas as idades gestacionais. Existe uma relação entre obesidade e parto espontâneo pré-termo extremo (entre as 22-27 semanas), mas sem relação com o parto espontâneo que ocorre entre as 28–31 e 32–36 semanas (SILVA, 2018).

O estado pró-inflamatório e outras comorbidades maternas são os responsáveis pelo aumento do risco do parto espontâneo pré-termo extremo. Em contraste, a obesidade também se relaciona com a gravidez prolongada (após as 41 semanas) e com o parto pós-termo (após as 42 semanas). O

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS
mecanismo pelo qual isto acontece não está bem descrito, mas uma das hipóteses consiste na ideia de que alterações hormonais associadas à obesidade, interfiram com as alterações hormonais necessárias ao parto espontâneo (SILVA, 2018).

Complicações intraparto

A obesidade materna parece ter um impacto na progressão do trabalho de parto. Contudo, ainda não se percebeu se o tempo de parto prolongado se deve ao desequilíbrio hormonal frequentemente presente em mulheres obesas ou se é devido às variações no volume (ACOG, 2015).

Assim, o tempo prolongado do trabalho de parto, bem como as complicações obstétricas relacionadas com a obesidade (por exemplo, a macrossomia e a frequência aumentada de partos pré-termo ou pós-termo) levam a um aumento da necessidade de cesarianas. Mulheres obesas estão sujeitas a taxas superiores de complicações como infecção da ferida cirúrgica, perda excessiva de sangue e endometrite pós-parto. Outra complicação bastante descrita na literatura é a maior incidência de hemorragia pós-parto em mulheres obesas (ACOG, 2015).

CONCLUSÕES

As grávidas obesas apresentam um maior risco de ter complicações durante a gravidez e após parto, tendo em vista que a obesidade é um fator de risco para diversas doenças gestacionais, incluindo diabetes mellitus gestacional e pré-eclâmpsia. Além disso, as grávidas obesas apresentam maior

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS
probabilidade de desenvolver gestações prolongadas e complicações no parto. Dessa forma, se faz necessário entender o papel da obesidade nessas doenças, a fim de se buscar alternativas terapêuticas mais eficazes para evitar o desenvolvimento destas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACHARI, A. E.; JAIN, S. K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1321, 2017.
- ALSAIF, S.; MUMTAZ, S.; WRAY, S. A short review of adipokines, smooth muscle and uterine contractility. **Life Sciences**, n. 125, p. 2-8, 2015.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS et al. Obesity in pregnancy. ACOG Practice bulletin no 156. **Obstetrics & Gynecology**, v. 126, n. 6, p. e112-126, 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, n. 40, p. S11–S24 100, 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 13. Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers. **Diabetes Care**, n. 41, p. S137 – S143, 2018.
- AZAÏS, H. et al. Effects of adipokines and obesity on uterine contractility. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, n. 34, p. 59-66, 2017.
- BARBOUR, L. A.; FEIG, D. S. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach. **Diabetes Care**, n. 42, p. 396–399, 2019.
- BAZ, B.; RIVELINE, J. P.; GAUTIER, J. F. Endocrinology of Pregnancy: Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. **European Journal of Endocrinology**, n. 174, p. R43–R51, 2016.
- BOZKURT, L. et al. The impact of preconceptional obesity on trajectories of maternal lipids during gestation. **Scientific Reports**, n. 6, p. 29971, 2016.
- BRAVO-FLORES, E. et al. Macrophage Populations in Visceral Adipose Tissue from Pregnant Women: Potential Role of Obesity in Maternal Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, n. 19, p. 1074, 2018.
- CAMPOS, A. O Papel da Aspirina na Prevenção da Pré-Eclâmpsia: Estado da Arte. *Acta Médica Portuguesa*, v. 28, n. 4, p. 517, 2015.
- CARLHALL, S et al. Maternal plasma leptin levels in relation to the duration of the active phase of labor. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 97, n. 10, p. 1248-1256, 2018.

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

CASEY, B. M. et al. Does maternal body mass index influence treatment effect in women with mild gestational diabetes? **Am J Perinatol**, 32, p. 93, 2015.

COLLABORATION, N. R. F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19. 2 million participants. **Lancet**. n. 387, p.1377–96, 2016.

CORCOY, R. et al. Pharmacotherapy for hyperglycemia in pregnancy – Do oral agents have a place? **Diabetes Research and Clinical Practice**, n. 145, p. 51–58, 2018.

DA SILVA, B. F. G. M. Obesidade e prognóstico obstétrico. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto. 2018.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. IDF Diabetes Atlas, 9ª ed. Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional de Diabetes, 2019.

FERNÁNDEZ ALBA, J. J. et al. Overweight and obesity at risk factors for hypertensive states of pregnancy: a retrospective cohort study. **Nutricion Hospitalaria**, n. 35, p. 874–880, 2018.

FILARDI, T. et al. Impact of risk factors for gestational diabetes (GDM) on pregnancy outcomes in women with GDM. **Journal of Endocrinological Investigation**, n. 41, p. 671–676, 2018.

FLEGAL, K. M. et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. **JAMA**, n. 315, p. 2284–2291, 2016.

FRANZAGO, M. et al. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. **Epigenetics**, n. 14, p. 215–235, 2019.

GRISSA, O. et al. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v.10, n. 1, p. 7, 2010.

HROLFSDOTTIR, L. et al. Maternal diet, gestational weight gain, and inflammatory markers during pregnancy. **Obesity**, v. 24, n. 10, p. 2133-2139, 2016.

IJAS, H. et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 122, n. 7, p. 994-1000, 2015.

JOHNS, E. C. et al. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 11, p. 743-754, 2018.

KAHHALE, S.; FRANCISCO, R. P. V.; ZUGAIB, M. Pré-eclâmpsia. *Revista de Medicina*, v. 97, n. 2, p. 226, 2018.

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

KAO, C. K. et al. Mechanism of vascular dysfunction due to circulating factors in women with preeclampsia. **Clinical Science**, n. 130, p. 539–549, 2016.

KIM, D. D.; BASU, A. Estimating the medical care costs of obesity in the United States: systematic review, meta-analysis, and empirical analysis. **Value Health**. n.19, p. 602–13, 2016.

LANGER, O. Obesity or diabetes: which is more hazardous to the health of the offspring? **J Matern Fetal Neonatal Med**, n. 29, p.186–190, 2016.

LISONKOVA, S. et al. Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. **Jama**, v. 318, n. 18, 1777-1786, 2017.

LOGAN, C. A. et al. Delivery mode, duration of labor, and cord blood adiponectin, leptin, and C-reactive protein: results of the population-based Ulm birth cohort studies. **PLoS One**, v. 11, n. 2, p. e0149918, 2016.

LOPEZ-JARAMILLO, P. et al. Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. **Frontiers in Physiology**, n. 9, p. 1838, 2018.

LOPEZ-JARAMILLO, P. The role of adiponectin in cardiometabolic diseases: effects of nutritional interventions. *Journal of Nutrition*, n. 146, p. 422S–426S, 2016.

MACEDO, L. D. O.; MONTEIRO, D. L. M.; MENDES, B. G. Obesidade e Pré-eclampsia. **Femina**, p. 83-88, 2015.

MUMTAZ, S. et al. Inhibitory effect of visfatin and leptin on human and rat myometrial contractility. **Life Sciences**, n. 125, p. 57-62, 2015.

NASCIMENTO, I. B. et al. The impact of the use of metformine for obese pregnant women in prevention. **Scientia Medica**, v. 30, n. 1, p. e35338, 2020.

ORMAZABAL, V. et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. **Cardiovascular Diabetology**, v. 17, n. 1, p. 122, 2018.

PALEI, A. C.; SPRADLEY, F. T.; GRANGER, J. P. Chronic hyperleptinemia results in the development of hypertension in pregnant rats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, n. 308, p. R855–R861, 2015.

POLARI, L. et al. Increase in serum Interleukin-10 does not alleviate pro-inflammatory MCP-1 production in obese pregnancies. **Cytokine**, n. 108, p. 67-70, 2018.

POSTON, L. et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. **Lancet Diabetes Endocrinology**, n. 4, p. 1025–1036, 2016.

ROWAN, J. A. et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7–9 years of age. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 6, n.1, 2018.

INFLUÊNCIA DA OBESIDADE EM DOENÇAS GESTACIONAIS

SANTOS, S. et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 126, n. 8, p. 984-995, 2019.

SPRADLEY, F.T.; PALEI, A.C. GRANGER, J.P. Risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia em gestações obesas: pesando nos mecanismos. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, n. 309, v. 11, p. R1326-R1343, 2015.

WANG, X. et al. Correlation Between Maternal and Fetal Insulin Resistance in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus. **Clinical Laboratory**, v. 64, n. 6, p. 945-953, 2018.

WEI, J.; LI, X.; GAO, J. Insulin secretion and tolerance of women with different gestational glucose regulation one year postpartum. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 4, p. 6384, 2015.

WHO. Obesity and overweight, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acessado em 09 de outubro de 2020.

XU, J. et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **The Scientific World Journal**, 2014.

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.

IMUNOFARMACOLOGIA



CAPÍTULO 32

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

Cosmo Isaías Duvirgens VIEIRA ¹

João Batista de OLIVEIRA ¹

Louise Mangueira de LIMA ¹

Larissa Rodrigues BERNARDO ²

Marcia Regina PIUVEZAM ³

¹ Graduandos do Curso de Farmácia na Universidade Federal da Paraíba; ² Doutoranda do Programa de Pós-Graduação Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos da UFPB; ³ Orientadora/Professora do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e

Sintéticos Bioativos da UFPB.

c.isaias@outlook.com

RESUMO: A inflamação é uma resposta fisiológica, uma vez que é uma reação do organismo à um corpo estranho/infecção/lesão para estabelecer uma homeostase fisiológica. Dessa forma, pesquisas pré-clínicas têm sido realizadas utilizando modelos murinos no sentido de induzir inflamação com agentes flogísticos, para elucidar mecanismos fisiopatológicos da inflamação e testar moléculas com potenciais anti-inflamatório. Esse estudo teve como objetivo avaliar os mecanismos inflamatórios na formação do edema de pata induzido por diferentes agentes flogísticos e peritonite. Para tal, camundongos da linhagem Swiss foram desafiados, no coxim plantar com carragenina, prostaglandina e bradiginina para avaliar a formação do edema de pata e no peritônio com a carragenina para avaliar a peritonite via migração de leucócitos para a cavidade peritoneal. obteve-se o edema de pata pela administração (via intraplantar) de todos os agentes flogísticos utilizados. No desafio com carragenina no peritônio ocorreu migração de leucócitos, especificamente neutrófilos para

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

cavidade peritoneal. A partir dos resultados obtidos, observamos que a carragenina, prostaglandina e bradicinina são potentes agentes indutores de sinais cardinais da inflamação em camundongos viabilizando, portanto, suas utilizações no sentido de estudar moléculas com potencial anti-inflamatórias e seus mecanismos de ação.

Palavras-chave: Modelo experimental de inflamação. Agentes indutores. Efeito inflamatório.

INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta fisiológica, uma vez que é uma reação do organismo à um corpo estranho/infecção/lesão para estabelecer uma homeostase fisiológica (DANTAS et al., 2020).

Quando o processo inflamatório é desencadeado no organismo, corre as manifestações clínicas, isto é, os sinais cardinais clássicos da inflamação: calor, rubor (decorrentes de uma vasodilatação), edema (saída de células e fluido do vaso para o interstício), dor (estimulação dos nervos terminais por mediadores) e até mesmo perda da função (estimulação dos nervos terminais por mediadores) (HERGEMOLLER et al., 2016).

De acordo com a complexidade da reação inflamatória, essa pode apresentar um parâmetro agudo ou crônico. A resposta inflamatória aguda consiste em uma resposta rápida, com permanência de minutos, horas ou até mesmo dias, associada a alterações vasculares e celulares. Entretanto, a resposta inflamatória crônica é persistente, com presença de

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

leucócitos e ocorre o processo de angiogênese, fibrose e destruição tecidual (HANNOODEE; NASURUDDIN, 2020; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2015).

O mecanismo de sinalização e transdução de sinal intracelular nas células que compõem a resposta inflamatória é estabelecido quando um microrganismo invade ou rompe as barreiras anatômicas e as células imunes fagocíticas são ativadas via o reconhecimento (receptores) de padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) ou até mesmo, moléculas produzidas pelas células quando sofrem estresses geradores de danos nos tecidos, como, por exemplo, os padrões moleculares associados aos danos (DAMPs) (FARZAEI et al., 2019; MEDZHITOV, 2008). A partir do reconhecimento e ativação, essas células produzem e liberam mediadores pró-inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), Interleucina-1 β (IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6) (KUMAR; NICHOLLS; WONG, 2018; VESTWEBER, 2015). Por exemplo, os macrófagos residentes estimulados pelos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) produzem quimiocinas e citocinas que atraem os neutrófilos para o local da infecção (LEITE et al., 2016; ROBB et al., 2016a).

Em adição, a liberação dos mediadores ativa as células endoteliais de vênulas próximas, que expressam moléculas de adesão como as selectinas, integrinas e quimiocinas responsáveis pela migração leucocitária para o tecido inflamado. As selectinas medeiam fraca ligação dos leucócitos sanguíneos ao endotélio, e a força de cisalhamento do fluxo sanguíneo faz com que os leucócitos rolem ao longo da superfície endotelial. As quimiocinas produzidas se ligam a receptores nos leucócitos em rolamento que resulta na ativação

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

das integrinas do leucócito a um estado de alta afinidade de ligação. Essas integrinas ao serem ativadas se ligam às moléculas das superfamílias das imunoglobulinas ligantes nas células endoteliais, o que medeia a firme adesão dos leucócitos (KOTAS; MEDZHITOV, 2015; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2015; RAI, 2020; ROBB et al., 2016b). Com isso, os leucócitos passam pelas junções entre as células endoteliais e migram através da parede venular, e, logo em seguida, estabelecem vários mecanismos biológicos, dentre eles, a fagocitose e a secreção de citocinas, como Fator Transformador do Crescimento (TGF- β) que estimula a proliferação de fibroblasto. Todo esse processo acontece para combater o agente agressor (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2015; RIBET; COSSART, 2015).

Em adição, um dos eventos que acontece na resposta inflamatória é a formação do ácido araquidônico (AA), via fosfolípidios de membrana. Várias fosfolipases como a A2 (PLA2) catalisam a hidrólise do segundo ácido graxo dos fosfolípidios e, então, o AA, pelas cicloxigenases (COX) é convertido em um produto intermediário denominado prostaglandina H2 e pela 5-lipoxigenase (LOX) em leucotrienos, hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETEs) e hidroxieicosatetraenoicos (HETEs) (YOKOMIZO, 2015). A PGH2 é convertida pelas prostaglandinas sintases em diversos derivados como Prostaglandina D2 (PGD2), Prostaglandina E2 (PGE2), Prostaglandina F2 α (PGF2 α) e Prostaciclina (PGI2). As prostaglandinas estão envolvidas em diversos processos fisiopatológicos, como: homeostase, trombose, angiogênese, câncer e ulcerações. Elas são responsáveis pelo aumento da inflamação em tecidos e o desenvolvimento dos sinais cardinais (JÚLIO et al., 2018; SILVA et al., 2017). A PGE2 é responsável

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

pelo aumento da permeabilidade microvascular e vasodilatação, acarretando dois sinais cardinais da inflamação: rubor (vermelhidão) e edema (SILVA et al., 2017).

No decorrer da história clínica da inflamação, os medicamentos vêm promovendo alívio e cura de determinadas enfermidades, principalmente de doenças infecciosas (MARTINS et al., 2017). Entretanto, antes desse medicamento ser tecnicamente elaborado e introduzido no mercado é submetido à várias etapas de pesquisa, no caso do Brasil é regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (LIRA et al., 2016). Uma dessas etapas é a pesquisa pré-clínica, que tem como finalidade analisar a eficácia e segura das moléculas candidatas à fármaco. Além disso, define-se os parâmetros farmacocinéticos (GUIMARÃES, 2016).

Os modelos experimentais de inflamação induzidos por agentes flogísticos, induzem os sinais cardinais do processo inflamatório e mimetizam os processos fisiopatológicos de um organismo humano.

Assim, com base nas citações acima, esse estudo teve como objetivo desenvolver, em nosso laboratório, utilizando camundongos, os sinais cardinais de edema de pata e peritonite utilizando os agentes flogísticos carragenina, prostaglandina e bradicinina. Isso evidencia o potencial do modelo de estabelecer parâmetros semelhantes ao da literatura no nosso laboratório. Sendo uma metodologia experimental que serve de base para avaliar o efeito anti-inflamatório agudo de moléculas naturais ou sintéticas do nosso grupo de pesquisa.

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE
PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

MATERIAIS E MÉTODOS

- **Animais**

Camundongos (*Mus musculus*) fêmeas da linhagem Swiss, com idade entre 6-8 semanas, pesando de 25 à 35g, foram utilizados nesse estudo. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno a uma temperatura de 25 ± 2 °C, em ciclos de claro e escuro de 12 horas, com livre acesso à água e a uma dieta controlada, a base de ração do tipo pellets (PURINA) durante todo o período de experimentação. Ao final do experimento os animais foram eutanasiados com overdose anestésica intraperitoneal de uma solução de ketamina e xilazina (300 mg/Kg e 30 mg/Kg). Os animais utilizados nesse trabalho foram fornecidos pelo biotério Prof. Thomas George do IPeFarM/UFPB. Os procedimentos experimentais foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA/UFPB) sob a certidão nº 3432290419.

- **Edema de pata induzido por agentes flogísticos carragenina (CG), prostaglandina E₂ (PGE₂) e Bradicinina (Bk)**

Para o protocolo experimental de edema de pata, os animais foram distribuídos nos seguintes grupos (n=6): Salina, Carragenina, Prostaglandina E₂ e Bradicinina (Bk):

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

- Carragenina:

Os camundongos Swiss (n=6) receberam, por via intraplantar 20 μL da solução de carragenina 1% (dissolvidos em solução salina) e salina nas patas esquerdas e direitas. O grupo Salina recebeu 20 μL de salina em ambas as patas. A diferença entre as patas foi medida por um paquímetro ($\text{mm} \times 10^{-3}$) nos intervalos 1, 2, 3, 4, 6 e 24 horas de acordo com o protocolo (ALVES et al., 2017; SILVA et al., 2017).

- Prostaglandina E2 (PGE2):

Os camundongos Swiss (n=6) receberam, por via intraplantar 20 μL da solução de PGE2 (0,5 nmol/pata) (5 μg) (dissolvidos em solução salina) e salina nas patas esquerdas e direitas. O grupo Salina recebeu 20 μL de salina em ambas as patas. A diferença entre as patas foi medida por um paquímetro ($\text{mm} \times 10^{-3}$) nos intervalos em 15 min, 30 min e 60 min de acordo com o protocolo (ALVES et al., 2017; SILVA et al., 2017).

- Bradicinina (Bk):

Os camundongos Swiss (n=6) receberam, por via intraplantar 20 μL da solução de bradicinina (6nmol/pata) (dissolvidos em solução salina) e salina nas patas esquerdas e direitas. O grupo Salina recebeu 20 μL de salina em ambas as patas. A diferença entre as patas foi medida por um paquímetro ($\text{mm} \times 10^{-3}$) nos intervalos em 15 e 30 minutos de acordo com o protocolo. (ALVES et al., 2017; SILVA et al., 2017).

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

- **Teste de peritonite induzida por carragenina**

A peritonite se baseia na migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal. Esse processo ocorre na presença de um estímulo, que neste caso foi a carragenina. Os animais (n=6/Salina-Carragenina), foram pré-tratados com salina (250 µL) e 1 hora após foi administrado por via intraperitoneal uma solução de carragenina a 1% (300 µL). Após 4h do estímulo, os animais foram eutanasiados por overdose de anestésico e a cavidade torácica lavada com PBS (RAMOS et al., 2020; SILVA et al., 2017). O peritônio foi cuidadosamente massageado por 30 segundos. A partir do infiltrado celular, foram realizadas: a contagem total de leucócitos (câmara de Neubauer) e a contagem diferencial de leucócitos (hematoxilina e eosina) para caracterizar a população celular (MARTINS et al., 2017)

Análise estatística

Os resultados foram analisados utilizando os testes estatísticos (ANOVA one-way, pós-teste de Bonferroni e pós-teste de Tukey) apropriados do programa *GraphPad Prism* versão 7.0 e foram considerados significativos os valores com # $p < 0,05$ (GraphPad Software Inc., San Diego, U.S.A.).

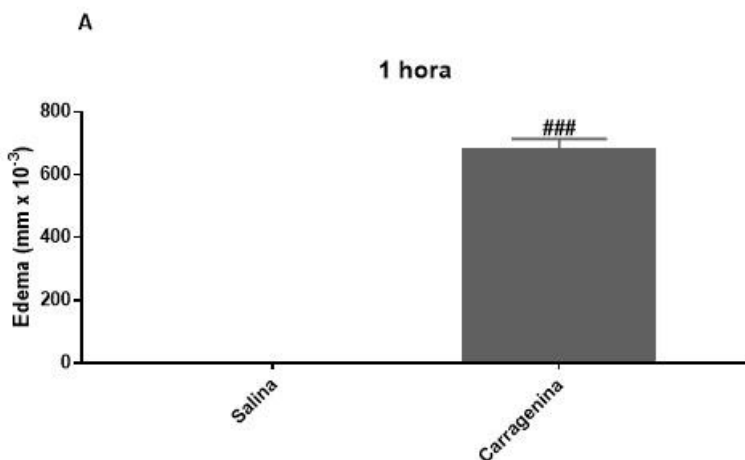
INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE
PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. Efeito da carragenina na formação do edema de pata.

O gráfico 1 mostra os resultados obtidos no modelo experimental de edema de pata induzido por carragenina, podemos observar que houve a indução do edema de pata ($p < 0,0001$) nos tempos analisados (1, 2, 3, 4, 6 e 24 h), quando comparado ao grupo salina, demonstrando a viabilidade do protocolo experimental.

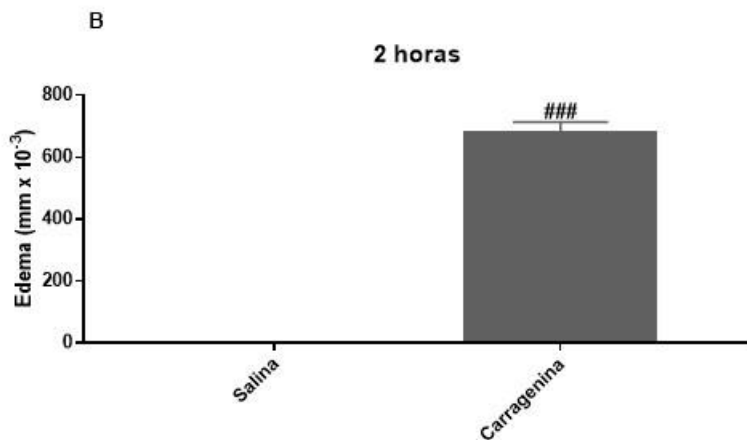
Gráfico 1: Efeito da carragenina no desenvolvimento do edema de pata em camundongos Swiss



Fonte: Elaborado pelo autor

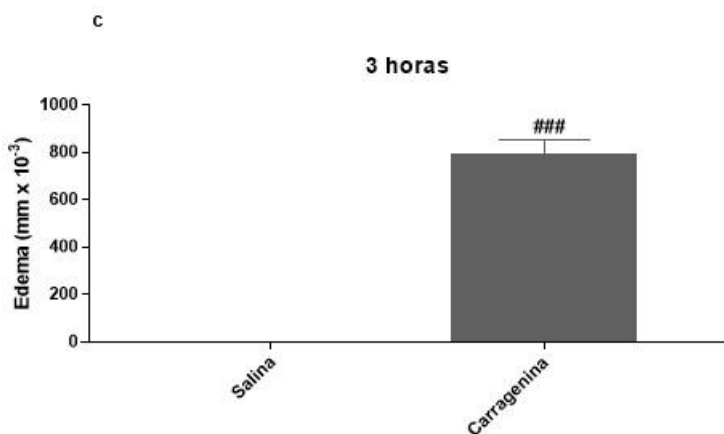
Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ### $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Salina.

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO



Fonte: Elaborado pelo autor

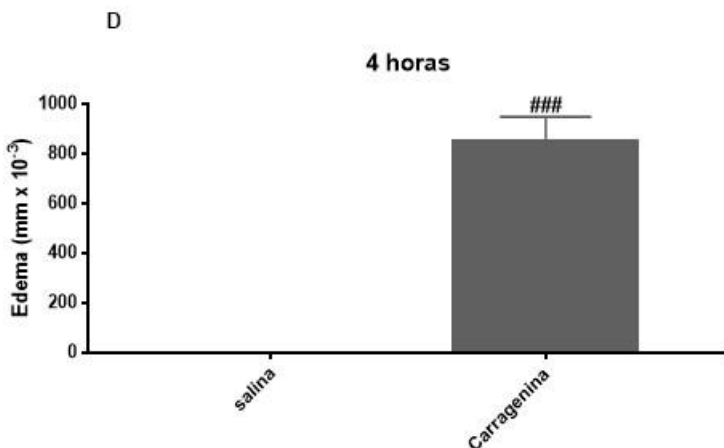
Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ### $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Salina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

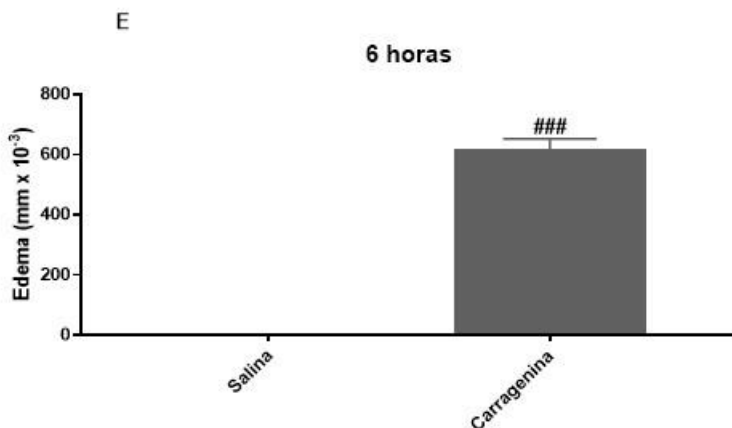
Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ### $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Salina.

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO



Fonte: Elaborado pelo autor

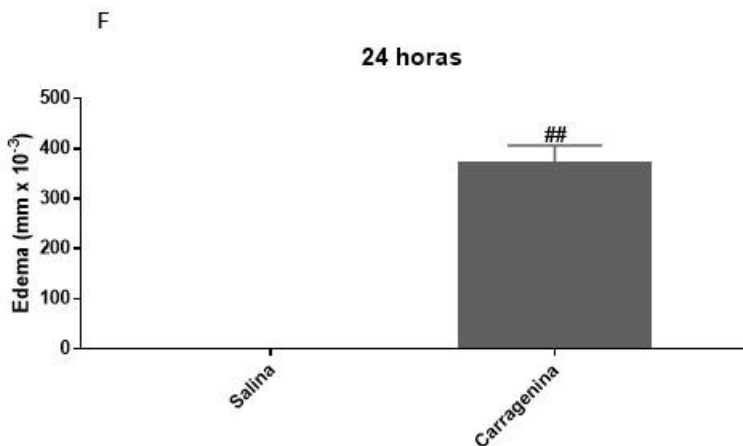
Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ### $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Salina.



Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ### $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Salina.

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO



Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ### $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Salina.

A carragenina é o principal polissacarídeo presente em paredes celulares das algas marinhas vermelhas. A carragenina do tipo λ -(λ) tem sido amplamente estudada em protocolos experimentais de inflamação devido seu efeito inflamatório, a título de exemplo o edema de pata de camundongo, método esse, utilizado para determinar a atividade anti-inflamatória de vários fármacos (LUO et al., 2015). O desenvolvimento do edema de pata induzido por carragenina, tem sido compreendido como um evento bifásico, idade e peso dependente que se desenvolve nas primeiras 6 h, seguido por uma segunda fase (6 às 24 h), onde várias moléculas e células auxiliam no processo inflamatório (MARTINS et al., 2017). Nas primeiras 6 horas do processo inflamatório, os mediadores identificados são os eicosanoides (PGE₂), as aminas vasoativas (histamina e serotonina),

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

bradicinina e óxido nítrico (NO). Esses mediadores irão agir no local da inflamação, promovendo aumento da permeabilidade vascular (OLIVEIRA JÚNIOR; PORTELLA JUNIOR; COHEN, 2016). O aumento nos níveis da PGE2 na primeira fase (até 6 h), o qual atinge o pico em 2 h. Esse mediador está sendo produzido mediante as enzimas cicloxigenases que colaboram para manutenção dos níveis de PGE2 nos tecidos inflamados. Na segunda fase do processo (6 às 24 h), ocorre migração leucocitária, principalmente neutrófilos, bem como o aumento dos níveis de mieloperoxidase (MPO) que são considerados marcadores da migração neutrofílica (OLIVEIRA et al., 2020) . No trabalho de POSADA col. (2015), observa-se elevação nos níveis de MPO na fase inicial do processo edematogênico (6 h) e atinge seu máximo às 24 h, sugerindo que a infiltração celular atinge um pico entre 6 e 24hs. Em adição, essa fase são detectáveis aumento nos níveis de citocinas pro-inflamatória como, TNF- α , IL-1 β e IL-6, permanecem elevadas até 24 horas.

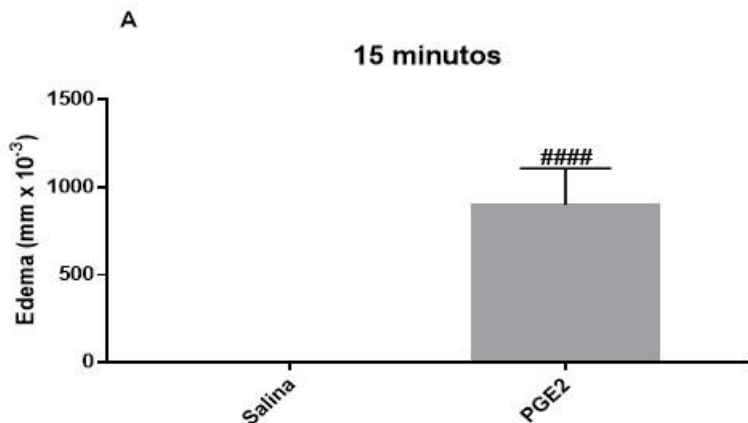
Nesse estudo, pode-se atentar que o desafio com carragenina, foi capaz desenvolver o edema de pata, evidenciando cada etapa do processo inflamatório.

2. Efeito da prostaglandina E2 a na formação do edema de pata.

No modelo experimental de edema de pata induzido pela PGE2 (Gráfico 2), observamos o desenvolvimento do edema nos tempos estudados (15, 30 e 60 minutos) quando comparado com o grupo salina.

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

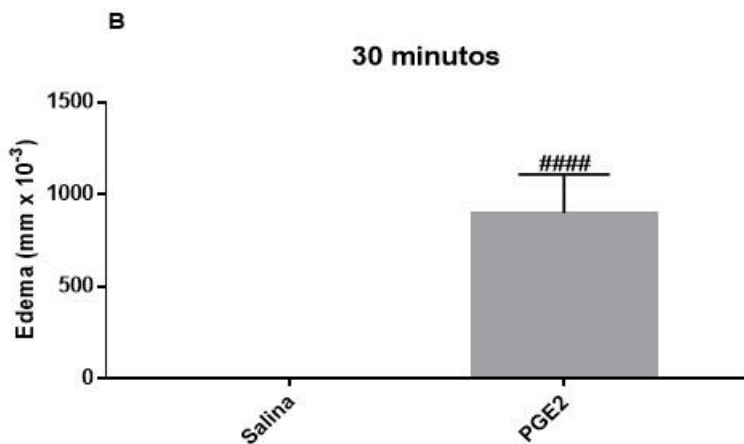
Gráfico 2: Efeito da prostaglandina E2 (PGE2) no desenvolvimento do edema de pata em camundongos Swiss



Fonte:

Elaborado pelo autor

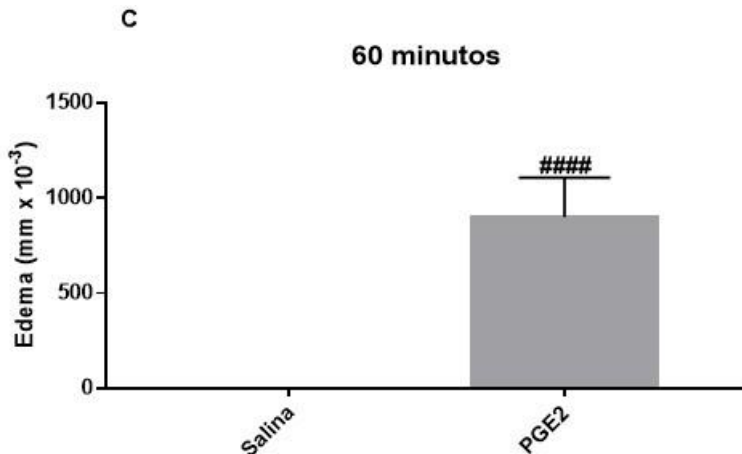
Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. #### $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo Salina.



Fonte: Elaborado pelo autor

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ##### $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo Salina.



Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ##### $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo Salina.

A prostaglandina da série E2 pertence à família dos eicosanoides, proveniente da metabolização do ácido araquidônico, onde está esterificado nas membranas das células, e é liberado para citosol por meio da PLA2 (não esterificada). No citosol sofre ação das COXs que catalisam duas reações sequenciais, assim a PGE2 é gerada a partir do intermediário PGH2 sob ação da enzima PGES (prostaglandina E sintetase) (DI DATO et al., 2020; GARCÍA-POSADAS et al., 2018). A produção da PGE2 é induzida principalmente por estímulos inflamatórios associados a COX-2, na qual desempenha funções tais como: vasodilatação, aumento da permeabilidade e dor, isso ocorre via ativação de seus

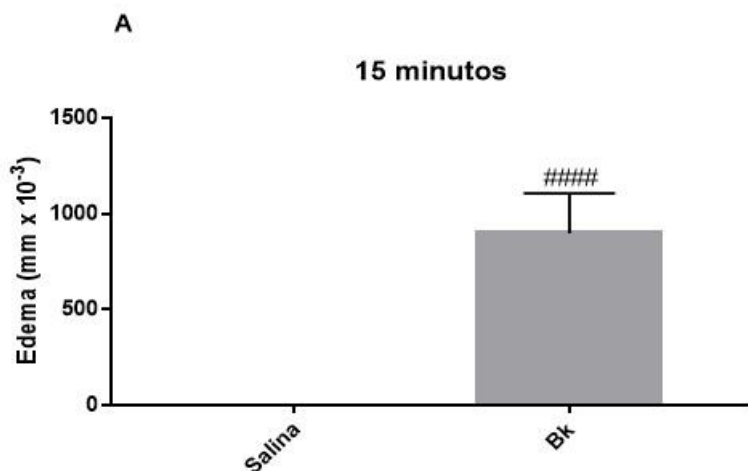
INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO
receptores de superfície celular específico do tipo EP(LEBENDER et al., 2018).

Nesse trabalho observamos que o desafio com a PGE2 induziu edema de pata como esperado. Esse efeito pode ser via ativação receptor EP ou diretamente na via de sinalização induzida pela PGE2. Resultados semelhantes, foram observados por LEITE et al. (2016).

3. Efeito da bradicinina (BK) na formação do edema de pata.

No modelo experimental de edema de pata induzido pela por bradicinina (Bk) (Gráfico 3), observamos que o agente flogístico induziu ($p < 0,0001$), nos tempos analisados (15 e 30 minutos), o edema de pata, quando comparado com o grupo salina.

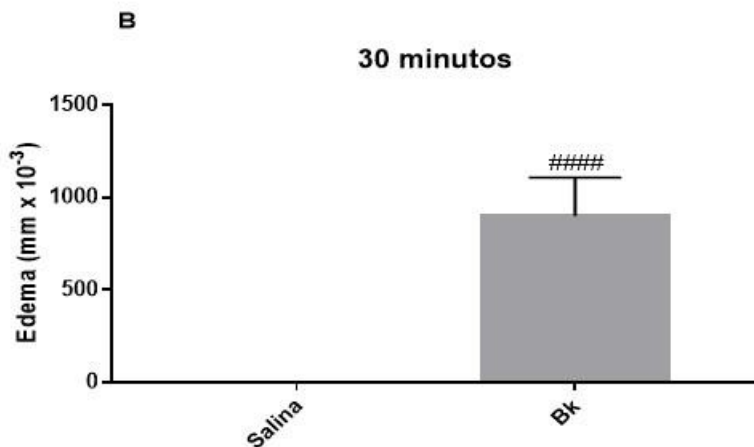
Gráfico 3: Efeito da bradicinina (BK) no desenvolvimento do edema de pata em camundongos Swiss



Fonte: Elaborado pelo autor

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ##### $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo Salina.



Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Bonferroni. ##### $p < 0,0001$, quando comparado ao grupo Salina.

A bradicinina é um mediador inflamatório que está envolvida no sistema das cininas plasmáticas. Ela tem ação pro-inflamatória, estabelece vasodilatação, aumento da permeabilidade, alterações celulares e entre outras ações. Em adição, sua ação é estabelecida via ativação dos receptores B1 e B2 acopladas a proteína G contidas nas células endoteliais. O receptor do tipo B1 pode estar mais envolvido na formação e na manutenção dos sinais cardinais da inflamação aguda (OLIVEIRA JÚNIOR; PORTELLA JUNIOR; COHEN, 2016). Nesse caso, quando a bradicinina se liga ao receptor B1 que está acoplado às proteínas Gi/o, no endotélio dos vasos, o complexo Bk-B1 leva à ativação das proteínas Gi/o que após

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

trocar o GDP por GTP se dissociam em dímero $G_{i\alpha}/\beta\gamma$ que diretamente ativa a fosfolipase A2. Uma vez ativada converterá o fosfolípido de membrana (forma esterificada) em ácido araquidônico (AA), o AA é então convertido em um produto intermediário denominado PGH2 prostaglandinas pelas COX. Nessa situação, a PGH2 é convertida pela prostaglandina sintase em PGE2, no qual é indutora da dor, febre e inflamação (DI DATO et al., 2020).

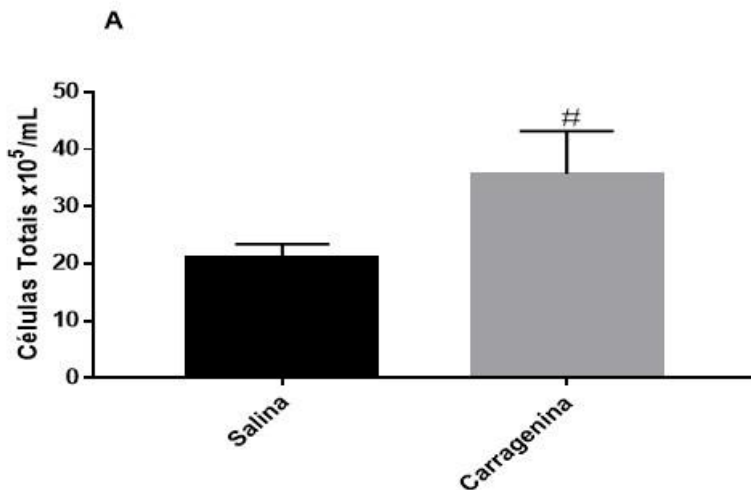
O desafio com o mediador bradicinina desencadeou um efeito inflamatório na pata do animal. A cinina plasmática pode estar se ligando com seu receptor B1, que conseqüentemente ativa a via da fosfolipase A2. Esses dados corroboram com a pesquisa realizada por Silva et al. (2017) em que o desafio com a bradicinina foi capaz de estabelecer uma reação inflamatória.

4. Efeito da carragenina (CG) na migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal.

No gráfico 4A, observa-se que a carragenina induziu, no peritônio, aumento significativo ($p < 0,05$) do número de leucócitos totais quando comparado ao do grupo salina. Nos gráficos 4B e 4C observamos que o agente flogístico induziu a migração de neutrófilos (polimorfonucleares – PMN) em detrimento aos mononucleares.

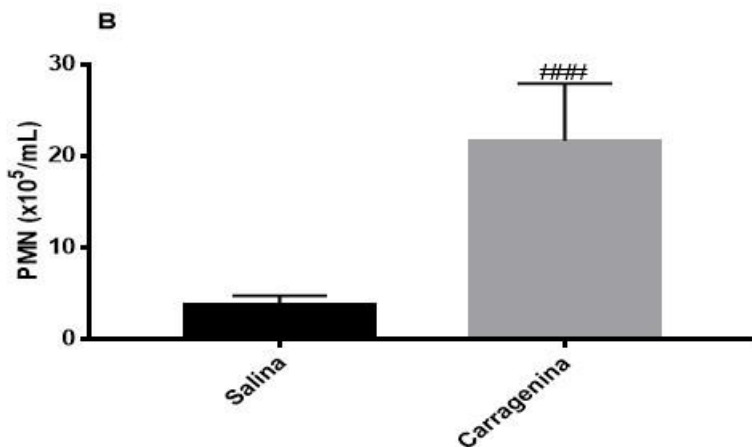
INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

Gráfico 4: Efeito inflamatório da carragenina na migração de leucócitos para o peritônio



Fonte: Elaborado pelo autor

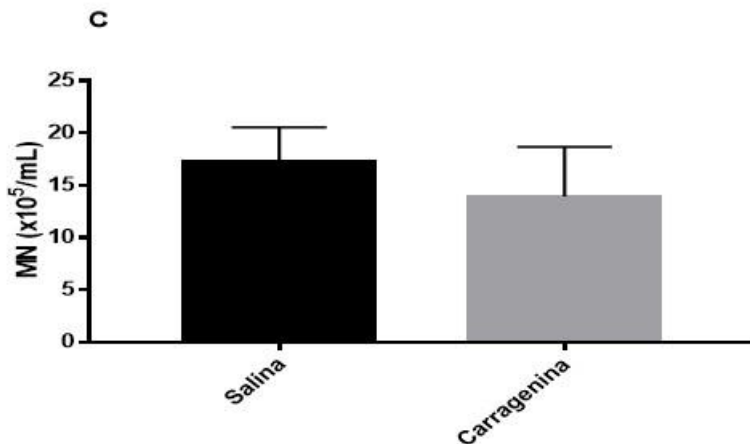
Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Tukey. # $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Salina.



INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de pós-teste de Tukey.



Fonte: Elaborado pelo autor

Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do pós-teste de Tukey. # $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Salina.

O aumento da permeabilidade vascular no local inflamado resulta no exsudato, assim como também, o influxo de células do sistema imunológico, polimorfonucleares e mononucleares (SILVA et al., 2017). O modelo experimental de peritonite utilizando a carragenina como agente flogístico foi utilizado para avaliar seu efeito inflamatório. Quando esse mediador é injetado no peritônio de um animal desencadeia um processo inflamatório local que envolve a liberação ordenada de mediadores como histamina, serotonina, tromboxanos, cininas, prostaglandinas, agentes quimiotáticos e, principalmente os leucotrienos e, posteriormente o influxo de neutrófilos (COSTA et al., 2020). Migração dos neutrófilos no

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

sítio inflamado ocorre por fases, como marginação e rolamento, aderência e processo de passagem de leucócitos entre células endoteliais para o local inflamado (DANTAS et al., 2020; SILVA et al., 2017).

CONCLUSÃO

Podemos inferir que os agentes flogísticos utilizados são potentes agentes indutores dos sinais cardinais tais como edema e migração de polimorfonucleares em modelo experimental. Esses modelos são úteis no sentido de serem utilizados para avaliar moléculas com potencial anti-inflamatório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, A. F. et al. Milonine, an Alkaloid of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) Inhibits Histamine Release of Activated Mast Cells. **Inflammation**, v. 40, n. 6, p. 2118–2128, 15 dez. 2017.
- BEZERRA RODRIGUES DANTAS, L. et al. Nootkatone Inhibits Acute and Chronic Inflammatory Responses in Mice. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 2181, 7 maio 2020.
- COSTA, L. E. C. et al. Chemical structure, anti-inflammatory and antinociceptive activities of a sulfated polysaccharide from *Gracilaria intermedia* algae. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 159, p. 966–975, 15 set. 2020.
- DANTAS, L. B. R. et al. Nootkatone inhibits acute and chronic inflammatory responses in mice. **Molecules**, v. 25, n. 9, 1 maio 2020.
- DI DATO, V. et al. Variation in prostaglandin metabolism during growth of the diatom *Thalassiosira rotula*. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–13, 1 dez. 2020.
- FARZAEI, M. H. et al. **Targeting inflammation by flavonoids: Novel therapeutic strategy for metabolic disorders** **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 1 out. 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6801776/?report=abstract>. Acesso em: 2 jul. 2020
- GARCÍA-POSADAS, L. et al. Context-Dependent Regulation of Conjunctival Goblet Cell Function by Allergic Mediators. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p.

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

12162, 15 dez. 2018.

GUIMARÃES, M. V.; DA CRUZ FREIRE, J. E.; BEZERRA DE MENEZES, L. M. Utilização de animais em pesquisas: breve revisão da legislação no Brasil. **Rev. bioét. (Impr.)**, v. 24, n. 2, p. 217–241, 2016.

HANNOODEE, S.; NASURUDDIN, D. Resposta inflamatória aguda. **StatPearls [Internet]**, 2020.

HERGEMOLLER, J. G. et al. EVOLUÇÃO DE ABCESSO PERIAPICAL AGUDO EM PACIENTE JOVEM – RELATO DE CASO. **Anais do Salão de Ensino e de Extensão**, v. 0, n. 0, p. 114, 2016.

HUANG, S. Y. et al. Sinularin from indigenous soft coral attenuates nociceptive responses and spinal neuroinflammation in carrageenan-induced inflammatory rat model. **Marine Drugs**, v. 10, n. 9, p. 1899–1919, set. 2012.

JÚLIO, " et al. **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista (UNESP), 24 maio 2018. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/154350>>. Acesso em: 10 out. 2020.

KOTAS, M. E.; MEDZHITOV, R. **Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility** Cell Press, , 26 fev. 2015.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. **Robbins and Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2015.

LEBENDER, L. F. et al. Selectively targeting prostanoid E (EP) receptor-mediated cell signalling pathways: Implications for lung health and disease. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 49, p. 75–87, abr. 2018.

LEITE, F. C. et al. Cissampelos sympodialis has anti-viral effect inhibiting dengue non-structural viral protein-1 and pro-inflammatory mediators. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 4, p. 502–506, jul. 2016.

LIRA, M. G. S. et al. **BIOÉTICA E USO DE ANIMAIS INVERTEBRADOS EM PESQUISA: UMA ABORDAGEM HISTÓRICO-LEGISLATIVA INVESTIGAÇÃO**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://publicacoes.unifran.br/index.php/investigacao/article/view/1197>>. Acesso em: 11 out. 2020.

LUO, M. et al. Antitumor and Adjuvant Activity of λ -carrageenan by Stimulating Immune Response in Cancer Immunotherapy. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 22 jun. 2015.

MARTINS, A. O. B. P. B. et al. Anti-edematogenic and anti-inflammatory activity of the essential oil from *Croton rhamnifolioides* leaves and its major constituent 1,8-cineole (eucalyptol). **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 96, p. 384–395, 1 dez. 2017.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428–435, 23 jul. 2008.

OLIVEIRA, J. F. P. DE et al. Suplementação com Vitamina D atenua a

INDUÇÃO DOS SINAIS CARDINAIS DA INFLAMAÇÃO - EDEMA DE PATA E PERITONITE - EM MODELO MURINO

- resposta inflamatória aguda. **Saude e pesqui. (Impr.)**, p. 377–387, 2020.
- OLIVEIRA JÚNIOR, J. O. DE; PORTELLA JUNIOR, C. S. A.; COHEN, C. P. Inflammatory mediators of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 35–42, 2016.
- PRAME KUMAR, K.; NICHOLLS, A. J.; WONG, C. H. Y. **Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease***Cell and Tissue Research*Springer Verlag, , 1 mar. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00441-017-2753-2>>. Acesso em: 10 out. 2020
- RAI, R. C. Host inflammatory responses to intracellular invaders: Review study. **Life Sciences**, v. 240, p. 117084, 1 jan. 2020.
- RAMOS, A. G. B. et al. Antiedematogenic and Anti-Inflammatory Activity of the Monoterpene Isopulegol and Its β -Cyclodextrin (β -CD) Inclusion Complex in Animal Inflammation Models. **Foods**, v. 9, n. 5, p. 630, 14 maio 2020.
- RIBET, D.; COSSART, P. **How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues***Microbes and Infection*Elsevier Masson SAS, , 1 mar. 2015.
- ROBB, C. T. et al. **Key mechanisms governing resolution of lung inflammation***Seminars in Immunopathology*Springer Verlag, , 1 jul. 2016a. Disponível em: <[pmc/articles/PMC4896979/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811111/)>. Acesso em: 2 jul. 2020
- ROBB, C. T. et al. **Key mechanisms governing resolution of lung inflammation***Seminars in Immunopathology*Springer Verlag, , 1 jul. 2016b. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-016-0560-6>>. Acesso em: 10 out. 2020
- SILVA, L. R. et al. Milonine, a Morphinandienone Alkaloid, Has Anti-Inflammatory and Analgesic Effects by Inhibiting TNF- α and IL-1 β Production. **Inflammation**, v. 40, n. 6, p. 2074–2085, 11 dez. 2017.
- VESTWEBER, D. How leukocytes cross the vascular endothelium. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 11, p. 692–704, 16 nov. 2015.
- YOKOMIZO, T. Two distinct leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. **Journal of Biochemistry**, v. 157, n. 2, p. 65–71, fev. 2015.

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO -
PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO
PULMONAR

CAPÍTULO 33

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

João Batista de OLIVEIRA ¹

Cosmo Isaías Duvirgens VIEIRA ¹

Louise Manguera de LIMA ¹

Larissa Adilis Maria PAIVA FERREIRA ²

Márcia Regina PIUVEZAM ³

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ² Doutoranda do PPgPNSB / UFPB; ³
Orientadora/Professora Titular do PPgPNSB/UFPB.
joa1.oliv@gmail.com

RESUMO: A lesão pulmonar aguda (LPA) é uma condição patológica que antecede a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), uma doença pulmonar que é caracterizada pela acentuada resposta inflamatória, que danifica e compromete a função dos pulmões. Vários são os estudos para elucidar potenciais alvos moleculares no manejo da LPA, porém o arsenal terapêutico ainda se mostra deficiente. Assim, se faz necessário o desenvolvimento de modelos experimentais que possam mimetizar a manifestação da doença em humanos, podendo identificar alvos importantes para o manejo terapêutico dos pacientes. Logo, o objetivo desse trabalho foi avaliar os perfis celulares envolvidos no processo fisiopatológico inicial da LPA. Camundongos machos BALB/c foram desafiados com lipopolissacarídeo (LPS), e após 24 horas do desafio, os animais foram eutanasiados e coletado o fluido do lavado broncoalveolar (BALF) para análise. Os resultados mostraram

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

que o desafio com LPS promoveu o aumento da células inflamatórias no BALF ($p < 0,0001$), bem como a contagem diferencial de neutrófilos ($p < 0,0001$) e linfócitos ($p < 0,05$), sem interferir na migração de macrófagos. Esses dados sugerem que o LPS induz um processo inflamatório nos pulmões dos animais, tendo sua ação possivelmente relacionada ao aumento na migração de neutrófilos e linfócitos para cavidade pulmonar.

Palavras-chave: SDRA. Modelo animal. Neutrófilos.

INTRODUÇÃO

As mortes por complicações respiratórias aumentaram significativamente na última década, e isto está relacionado também à deficiência farmacoterapêutica para o manejo dessas doenças, desfavorecendo a qualidade de vida e prognóstico dos acometidos (ROTH et al., 2018). Inúmeras são as afecções respiratórias que podem levar a óbito, dentre elas, doenças pulmonares obstrutivas, pneumonias (LANKS; MUSANI; HSIA, 2019), doenças crônicas, como rinite e asma alérgica (MULLOL; DEL CUVILLO; LOCKEY, 2020), bem como síndromes respiratórias, tais como a síndrome respiratória aguda grave, e a síndrome do desconforto respiratório agudo (TOBIN; MANTHOUS, 2017).

Dentre essas doenças, as de perfil inflamatório acentuado se classificam como problemáticas importantes, e podemos destacar a Lesão Pulmonar Aguda (LPA), que é uma fase que antecede a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), uma doença inflamatória pulmonar, caracterizada pelo influxo majoritário de neutrófilos nos alvéolos

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

pulmonares e provoca edema pulmonar (BERNARD et al., 1994).

A LPA/SDRA é uma condição heterogênea no que tange a sua variabilidade etiológica, onde pode ser desencadeada por diversos fatores pré-definidos, tais como doenças vasculares de colágeno, sepse, drogas e álcool, choque, hemorragia pulmonar, vasculite por irradiação e pneumonia (BUTT; KURDOWSKA; ALLEN, 2016). Atualmente as transfusões sanguíneas e o uso de cigarros eletrônicos também se mostraram fatores desencadeantes no desenvolvimento da doença (VLAAR et al., 2019; SCHUPP; PRASSE; ERYTHROPEL, 2020), porém a LPA já foi encontrada em pacientes sem fatores pré-definidos, o que dificulta o direcionamento de uma via terapêutica para o tratamento das manifestações existentes (HARRINGTON et al., 2018).

A taxa de mortalidade varia de 29% a 49,5% em decorrência do agravamento da LPA/SDRA (BRUN-BUISSON et al., 2004; CASER et al., 2014; FANELLI; RANIERI, 2015). Estudos mostraram que em Berlim, a pneumonia de origem diversa foi responsável por 79,4% das lesões diretas e sepse por 75,4% das lesões indiretas na LPA/SDRA (FUJISHIMA et al., 2019), colocando a investigação inflamatória por origem bacteriana, um fator importante para o sucesso terapêutico de uma ampla gama de indivíduos. Nacionalmente, estudos prospectivos, mostram que a incidência no Brasil é em torno de 6,3/100.000 hab/ano para SDRA e cerca de 3,8/100.000 hab/ano para LPA, onde a mortalidade para esses pacientes foi de 38,5%, em torno de 28 dias, e a mortalidade intra-hospitalar

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

foi de 49,2% e não diferindo entre os pacientes com LPA sem SDRA e com SDRA (CASER et al., 2014).

Sua fisiopatologia, embora melhor compreendida, se mostra bastante complexa. Sabe-se que quando os pulmões são submetidos a agentes lesivos, as células residentes teciduais do sistema imune, os macrófagos alveolares, reconhecem os antígenos invasores e liberam diversos mediadores pró-inflamatórios, tais como IL-1 β , IL-6, IL-8 e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), onde esses desenvolvem funções importantes e determinantes no desenvolvimento da doença, que culmina na disfunção epitélio-endotelial (MOKRA; KOSUTOVA, 2015; BUTT; KURDOWSKA; ALLEN, 2016).

Os mediadores agem liberando exossomos, interrompendo a expressão de proteínas de junção das células, dessa forma favorecendo a resposta inflamatória e o rompimento da barreira estrutural (YUAN; BEDI; SADIKOT, 2018), além disso, essas citocinas possuem a capacidade de desencadear respostas importantes para o desenvolvimento da doença, ativando o endotélio dos vasos sanguíneos, aumentando a expressão de moléculas de adesão, recrutando e ativando neutrófilos (CASER et al., 2014; BUTT; KURDOWSKA; ALLEN, 2016).

Os neutrófilos são considerados as células efetoras do agravamento na LPA, sendo importantes nas alterações morfológicas e conseqüentes manifestações clínicas da doença (LEFRANÇAIS et al., 2018). Quando ativados, esses se acumulam no espaço aéreo e liberam proteinases, fatores de crescimento, citocinas, e espécies reativas de oxigênio (EROs), causando mais lesão endotelial e epitelial alveolar

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

(KELLNER et al., 2017). Esse processo favorece a exsudação do conteúdo vascular, onde somado com o dano alveolar difuso (DAD) e também com o declínio de produção do surfactante, resultam no colapso alveolar, aumento do espaço morto (espaço que não realiza trocas gasosas, tais como nariz, traqueia e brônquios) e dificulta as trocas gasosas (SIEGEL M, PARSONS P, 2018).

Essas células são importantes ainda na obstrução vascular pulmonar, aumentando o espaço morto do fluxo sanguíneo e contribuindo para o insucesso da terapia baseada no uso da ventilação mecânica. Durante a inflamação inicial, quando células imunes inatas são recrutadas, os neutrófilos foram identificados como o principal obstáculo na microcirculação nos capilares pulmonares. Logo, a depleção desse perfil celular pode ser importante alvo tanto para diminuição dos danos alveolares, como microvasculares (PARK et al., 2019).

As estratégias terapêuticas usadas na LPA ainda se mostram limitadas, baseando-se no manejo do paciente com a utilização de ventilação mecânica (KAUKONEN et al., 2015; NIEMAN et al., 2015), porém já se sabe que a utilização prolongada dessa medida pode levar ao surgimento da pneumonia associada ao ventilador, complicando a situação já crítica dos indivíduos (SPALDING; CRIPPS; MINSHALL, 2017).

Como medida farmacoterapêutica, atualmente emprega-se a utilização de broncodilatadores β 2-agonistas, que são capazes também de melhorar a depuração de fluidos (NIEMAN et al., 2015), como também no uso de corticosteroides, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios, especialmente durante a

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

sua fase inicial (ARTIGAS et al., 2017). Todavia, estudos com modelos experimentais de LPA/SDRA já mostram que algumas das diferentes doses de corticosteroides comumente usadas na clínica não apresentam os resultados almejados (SONG et al., 2019). Além disso, o uso desses medicamentos não se mostrou uma proposta eficaz para pacientes de alto risco, e mesmo com diversos estudos investigando a segurança e a efetividade dessa classe de medicamentos para o tratamento da LPA/SDRA, a segurança terapêutica ainda se mostra controversa (MOKRA et al., 2019).

Dentre apresentam efeitos desejáveis que os corticoides apresentam, podemos citar a diminuição da migração de neutrófilos para a cavidade alveolar e diminuição do edema (AUBIN VEGA et al., 2019). Além disso a atuação dessa classe de medicamentos sobre as células efetoras da LPA, os neutrófilos, ainda se mostra controversa e com insucesso em diversos protocolos de tratamento (RONCHETTI et al., 2018). Dessa forma, os empecilhos terapêuticos despertam o interesse de se investigar fármacos com efeitos seletivos às moléculas alvos envolvidas no processo fisiopatológico da doença, visando uma melhora eficaz com a diminuição gradativa de efeitos indesejados. Para tanto, faz-se necessário o desenvolvimento de modelos experimentais para avaliação de potenciais terapias medicamentosas.

Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar um modelo experimental capaz induzir o processo inflamatório alveolar em camundongos, utilizando como indutor inflamatório o lipopolissacarídeo bacteriano, a fim de avaliar os perfis celulares que estão envolvidos no processo inflamatório local.

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO -
PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO
PULMONAR

MATERIAIS E MÉTODO

- **Animais**

Camundongos isogênicos da linhagem BALB/c machos com idade entre 6-8 semanas, pesando de 20 a 25g foram utilizados nesse estudo. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno a uma temperatura de 25 ± 2 °C, em ciclos de claro e escuro de 12 horas com livre acesso à água (autoclavada) e a uma dieta controlada, a base de ração do tipo pellets (Purina ®) durante todo o período de experimentação. Cada grupo experimental foi constituído de 6 animais. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), além de observar as exigências dispostas na Lei nº11794/2008. A eutanásia e a anestesia dos animais foram realizadas por administração intramuscular (i.m.) de solução anestésica contendo 29 mg/mL de cetamina e 1,91 mg/mL de xilasina em solução salina (NaCl 0,9%), sendo utilizados 50 µL da solução para a anestesia e 300 µL para a eutanásia. Os animais utilizados nesse trabalho foram fornecidos pelo biotério Prof. Dr. Thomas George do IPeFarM/UFPB. Os procedimentos experimentais desse trabalho foram submetidos ao Comité de Ética no Uso Animal (CEUA/UFPB) e aprovados sob a certidão de nº 3432290419.

- **Protocolo de Lesão Pulmonar Aguda induzida por LPS**

Para induzir a lesão pulmonar aguda, os animais foram previamente anestesiados como descrito anteriormente (item Animais) e receberam por instilação nasal 40 µL de uma

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

solução contendo LPS (LPS de *Escherichia coli* - Sigma-Aldrich®) na dose de 2,5 mg/Kg diluído em salina estéril e preparado imediatamente antes do uso. Os animais foram mantidos em condições normais de experimentação, e 24 horas após a administração de LPS, foram eutanasiados por overdose anestésica e o material biológico foi então coletado (DO NASCIMENTO XAVIER et al., 2019).

- **Determinação da migração de leucócitos totais e diferenciais no Fluido do Lavado Broncoalveolar (BALF)**

Para quantificação do número total das células e do número de células diferenciais, 24 horas após o desafio com LPS, os animais foram eutanasiados, em seguida a traqueia foi exposta com auxílio de pinça e tesoura cirúrgica e então foi inserido um cateter periférico IV-18G de poliuretano (Descarpack®) para a coleta do BALF. No cateter foi conectada uma seringa contendo 0,5 mL de HBSS+/- gelado (10 °C), este foi administrado na traqueia e direcionado para o pulmão, fazendo três lavagens consecutivas. O BALF coletado foi transferido para um tubo tipo eppendorf e armazenado no gelo (-2 °C à 4 °C), para preservar a viabilidade celular.

Uma alíquota do BALF foi retirada e adicionada, na proporção 1:10, a solução de Turk (VETEC, Rio de Janeiro, RJ). Foi então levada a câmara hemocitométrica (Neubauer), sendo realizada a contagem das células totais no microscópio óptico (40 X - BX40, OLYMPUS®). Após a contagem das células totais ser realizada, o BALF foi centrifugado (centrífuga CR422, JONAM ®) em 1000 RPM a 4 °C por 5 minutos.

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

As células do BALF contidas nos tubos centrifugados, foram ressuspensas em HBSS-/- gelado, em seguida foi centrifugada na citospin (FANEN®, Mod 2400). As lâminas obtidas foram então fixadas e coradas pelo método panótico (Kit Panótico, Renylab®) que favorece contrastes de coloração celular proporcionando uma visualização e contagem diferencial de células realizada por microscopia óptica.

Cada lâmina foi percorrida até a contagem de 100 células, utilizando para isso a objetiva de imersão (100X), os leucócitos contados foram divididos em três subpopulações: macrófagos, linfócitos e neutrófilos (DO NASCIMENTO XAVIER et al., 2019).

- **Análises estatísticas**

Todos os resultados obtidos foram expressos como média \pm erro padrão da média (e.p.m.) e analisados estatisticamente empregando-se o teste *t-student*, onde foram considerados significativos os valores de $*p < 0,05$. Os dados foram analisados pelo programa Graph Pad Prism® versão 7.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, U.S.A.).

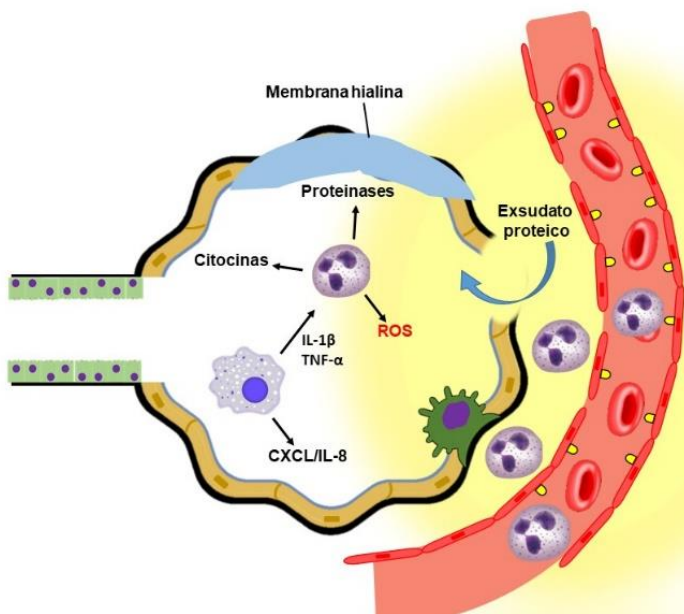
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora a inflamação seja um processo fisiológico que visa a restauração da homeostase, sua estimulação prolongada pode levar a exarcebação da resposta inflamatória e causar danos à tecidos e órgãos, como na LPA, que ao afetar os pulmões, órgãos vitais, compromete a oxigenação e pode rapidamente levar a óbito (BUTT; KURDOWSKA; ALLEN, 2016). A LPA (Figura 1) entrou em maior evidência em 2020,

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

dada a sua manifestação na COVID-19, caracterizada principalmente por danos no sistema respiratório e cardiovascular (GALLELLI et al., 2020), mas já é há anos observada em todo mundo como potente fator de risco de morte hospitalar.

Figura 1: Fisiopatologia da Lesão Pulmonar Aguda



Fonte: OLIVEIRA, J.B.; PIUVEZAM, M.R., 2019.

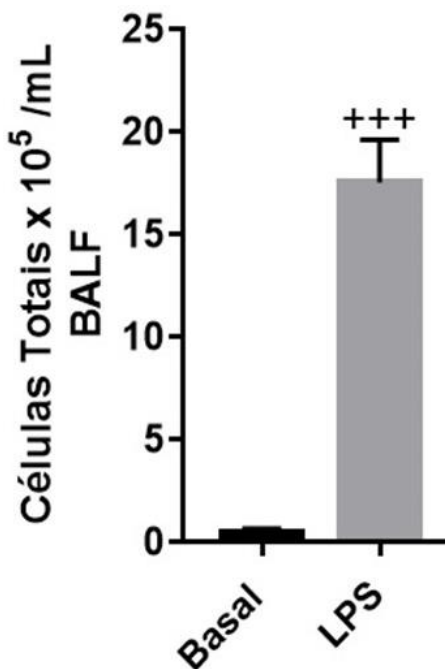
- **Efeito do desafio de camundongos com LPS no número de células totais no pulmão**

Os animais do grupo LPS apresentaram aumento ($p < 0,0001$) no número de células totais na região broncoalveolar quando comparados aos animais do grupo

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

Basal (animais saudáveis, não desafiados com LPS), o que mostra que o desafio com LPS foi capaz de promover a migração de leucócitos para a região pulmonar, o que valida o modelo experimental empregado (Figura 2).

Figura 2: Análise da migração de células totais no BALF de camundongos desafiados com LPS



Fonte: Dados trabalhados pelo autor, 2020.

Nota: Valores de +++(p<0,0001) foram considerados significativos quando comparados ao grupo Basal. Os dados foram analisados pelo Graph pad Prism 7.0.

Os modelos experimentais se mostram como caminho importante para a compreensão da doença e investigação de estratégias terapêuticas eficazes para seu manejo. O modelo

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

experimental de indução de LPA por lipopolissacarídeo bacteriano é um dos mais usados e é eficaz em apresentar aspectos cruciais do desenvolvimento da doença, como indução do processo inflamatório, dano alveolar difuso e alterações histopatológicas (YANG et al., 2019; DO NASCIMENTO XAVIER et al., 2019).

No modelo experimental realizado neste trabalho, os animais do grupo LPS (animais doentes) apresentaram aumento da migração de células inflamatórias para a cavidade alveolar, tais como linfócitos e principalmente de neutrófilos. A diminuição do processo inflamatório local em detrimento da migração de neutrófilos, se apresenta como um resultado inicial importante para o manejo da LPA, considerando que essas células são cruciais no agravamento das manifestações observadas em doenças pulmonares que apresentam aumento desse perfil celular (POLVERINO et al., 2017).

- **Efeito do desafio de camundongos com LPS nas populações de leucócitos nos pulmões**

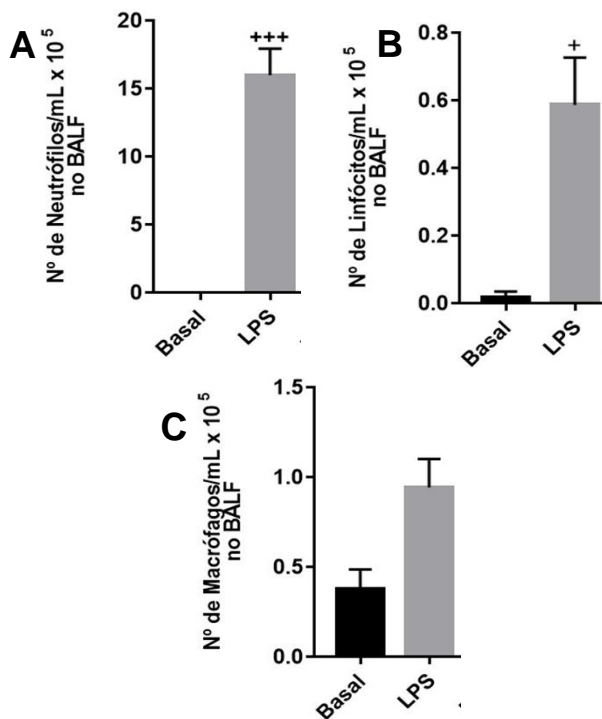
Em relação aos diferentes leucócitos foi possível observar que o número aumentado de leucócitos nos pulmões dos camundongos desafiados com LPS, foi devido à migração de linfócitos ($p < 0,05$) (Figura 3C) e principalmente neutrófilos ($p < 0,0001$) (Figura 3A), sem alterar a migração de macrófagos (Figura 3B).

Em protocolos experimentais de LPA, a exacerbação da resposta neutrofílica está estabelecida e tornou-se um alvo terapêutico importante (KINOSHITA; ONO; MOCHIZUKI, 2000). O excesso da atividade da elastase de neutrófilos e proteases causam danos aos tecidos e altera o processo de

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

remodelação em muitas outras condições clínicas (KINOSHITA; ONO; MOCHIZUKI, 2000; POLVERINO et al., 2017). Em adição, os neutrófilos são fontes importantes de espécies reativas de oxigênio (EROs), que quando liberadas no local da inflamação causam disfunção endotelial e lesão tecidual, além disso, sob as condições inflamatórias, o estresse oxidativo produzido pelos neutrófilos leva à abertura de junções endoteliais e favorece a migração de células inflamatórias através da barreira endotelial (KELLNER et al., 2017).

Figura 3: Análise da migração de Neutrófilos (A), Macrófagos



(B) e Linfócitos (C) no BALF de camundongos desafiados com LPS

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

Fonte: Dados trabalhados pelo autor, 2020.

Nota: Valores de +(p<0,05) e +++(p<0,0001) foram considerados significativos quando comparados ao grupo Basal. Os dados foram analisados pelo Graph pad Prisma 7.0.

Entretanto, os resultados mostram que não houve alterações na população de macrófagos entre os grupos experimentais, todavia é importante entender o papel dessas células frente a LPA (XIAOFANG et al., 2018). Os macrófagos M1 quando ativados, liberam citocinas pró-inflamatórias que favorecem o recrutamento de células, o aumento da permeabilidade capilar e a expressão de moléculas de adesão do endotélio (LU et al., 2018). Porém os macrófagos desempenham duplo papel dentro do processo fisiopatológico dessa doença, pois os de perfil M2 foram relatados como importantes para eliminar células apoptóticas e participar da fibrose, além disso, são capazes de suprimir a produção de TNF- α , IL-1 β e IL-6, e aumentar a produção de IL-10, favorecendo o reparo tecidual (SHEN et al., 2019). Considerando isso, a manutenção desse perfil celular é importante a depender da fase de desenvolvimento da LPA, do grau de severidade e da resposta ao tratamento diante de outras células principais (LU et al., 2018; SHEN et al., 2019).

O papel dos linfócitos no desenvolvimento da LPA ainda não está bem esclarecido, entretanto, sabe-se que alguns perfis celulares desempenham atividades importantes. Os linfócitos T auxiliares do perfil T_H17, apresentam-se como potentes auxiliares no recrutamento de macrófagos e polimorfonucleares, e modelos experimentais já mostraram que sua modulação negativa é importante para melhora do quadro

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

de LPA, onde linfócitos T regulatórios foram considerados uma peça fundamental no balanceamento da resposta induzida pelos linfócitos T_H17 (WANG et al., 2018). Os resultados deste trabalho não distingue as subpopulações de linfócitos encontrados, logo é um alvo importante de investigação para entender e esclarecer os caminhos adjacentes do papel desse perfil celular no desenvolvimento da LPA (WANG et al., 2018).

Inúmeras moléculas são investigadas como potenciais para o tratamento efetivo da LPA/SDRA, dentre eles, podemos citar a classe das estatinas. Embora com eficácia ainda contestada, e sendo utilizadas comumente para o tratamento de dislipidemias. O tratamento com estatinas em pacientes com LPA / SDRA parece melhorar a saúde em termos de falência de órgãos e também por diminuir a necessidade de ventilação. No entanto, o tamanho da amostra ainda pequeno para avaliar com precisão os efeitos sobre a mortalidade e a sepse e investigações adicionais são necessárias (FENG, 2018).

Os alcaloides também mostram atividades farmacológicas promissoras para o tratamento da LPA/SDRA. Em diferentes modelos experimentais, essas moléculas mostraram-se candidatas em potencial ao desenvolvimento de novos medicamentos.

O MHTP, alcaloide sintético tetrahidroisoquinolínico, apresentou efeito anti-inflamatório na LPA, principalmente pela redução de neutrófilos (DO NASCIMENTO XAVIER et al., 2019). Outros alcaloides de diferentes classificações também apresentam efeito inibitório na migração de neutrófilos na LPA, dentre eles os alcaloides isoquinolínicos berberina (LIANG et al., 2019) e corinolina (LIU et al., 2017), o alcaloide indólico

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

tabersonina (ZHANG et al., 2018), e o alcaloide prostotemonina (WU et al., 2019). De maneira semelhante, esses alcaloides foram capazes de inibir o fator de transcrição nuclear (NFκB), diminuindo assim a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1β e IL-6. Logo, os resultados que esses alcaloides apresentam, fornecem dados para direcionar o caminho investigativo no sentido de entender os mecanismos frente as afecções do trato respiratório na LPA.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados, esse trabalho fornece subsídios que embasam a potencial inflamatório da LPA em um modelo experimental murino induzido por lipopolissacarídeo (LPS). O expressivo aumento da migração de neutrófilos e linfócitos nos pulmões dos animais doentes demonstra o agravamento da doença, e apresenta alvos possíveis de investigação para novas terapias com efeito anti-inflamatório para essa patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARTIGAS, A. et al. Inhalation therapies in acute respiratory distress syndrome. **Annals of Translational Medicine**, v. 5, n. 14, p. 293–293, jul. 2017.
- AUBIN VEGA, M. et al. Dexamethasone fails to improve bleomycin-induced acute lung injury in mice. **Physiological Reports**, v. 7, n. 21, 1 nov. 2019.
- BERNARD, G. R. et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. Consensus Committee. **Intensive Care Medicine**, v. 9, n. 1, p. 72–81, 1994.
- BRUN-BUISSON, C. et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units Results from the ALIVE study. **Intensive**

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

Care Medicine, v. 30, n. 1, p. 51–61, 2004.

BUTT, Y.; KURDOWSKA, A.; ALLEN, T. C. Acute lung injury: A clinical and molecular review. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 140, n. 4, p. 345–350, 2016.

CASER, E. B. et al. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: Prospective evaluation of 7,133 Patients. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 3, p. 574–582, 2014.

DO NASCIMENTO XAVIER, B. M. et al. MHTP, a synthetic tetratetrahydroisoquinoline alkaloid, attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via p38MAPK/p65NF- κ B signaling pathway-TLR4 dependent. **Inflammation Research**, v. 68, n. 12, p. 1061–1070, out. 2019.

FANELLI, V.; RANIERI, V. M. Mechanisms and clinical consequences of acute lung injury. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 12, p. pp S3–S8, 2015.

FENG, Y. Efficacy of Statin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome/acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. Verduci Editore s.r.l., 2018.

FUJISHIMA, S. et al. Demographics, Treatments, and Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome: The Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis, and Trauma (Forecast) Study. **Shock (Augusta, Ga.)**, 23 jul. 2019.

GALLELLI, L. et al. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. **Journal of Clinical Pharmacology**. Blackwell Publishing Inc., 2020.

HARRINGTON, J. S. et al. Acute respiratory distress syndrome without identifiable risk factors: A secondary analysis of the ARDS network trials. **Journal of Critical Care**, v. 47, p. 49–54, 2018.

KAUKONEN, K.-M. et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. **New England Journal of Medicine**, v. 372, p. 1629–1638, 2015.

KELLNER, M. et al. ROS signaling in the pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [s.l.] Springer New York LLC, v. 967p. 105–137, 2017.

KINOSHITA, M.; ONO, S.; MOCHIZUKI, H. Neutrophils mediate acute lung injury in rabbits: Role of neutrophil elastase. **European Surgical Research**, v. 32, n. 6, p. 337–346, 2000.

LANKS, C. W.; MUSANI, A. I.; HSIA, D. W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. **Medical Clinics of North America** W.B. Saunders, 1 maio 2019.

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

- LEFRANÇAIS, E. et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. **JCI insight**, v. 3, n. 3, 8 fev. 2018.
- LIANG, Y. et al. Berberine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the PERK-mediated Nrf2/HO-1 signaling axis. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 1, p. 130–148, 1 jan. 2019.
- LIN, S. et al. Regulatory T cells and acute lung injury: Cytokines, uncontrolled inflammation, and therapeutic implications. **Frontiers in Immunology** Frontiers Media S.A., , 9 jul. 2018.
- LIU, Y. et al. Corynoline attenuates LPS-induced acute lung injury in mice by activating Nrf2. **International Immunopharmacology**, v. 48, p. 96–101, 1 jul. 2017.
- LU, H. L. et al. Activation of M1 macrophages plays a critical role in the initiation of acute lung injury. **Bioscience Reports**, v. 38, n. 2, 27 abr. 2018.
- MOKRA, D. et al. Corticosteroids in acute lung injury: The dilemma continues. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 1 out. 2019.
- MOKRA, D.; KOSUTOVA, P. Biomarkers in acute lung injury. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 209, p. 52–58, 2015.
- MULLOL, J.; DEL CUVILLO, A.; LOCKEY, R. F. Rhinitis Phenotypes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 8, n. 5, p. 1492–1503, 1 maio 2020.
- NIEMAN, G. F. et al. Mechanical ventilation as a therapeutic tool to reduce ARDS incidence. **Chest**, 2015.
- PARK, I. et al. Neutrophils disturb pulmonary microcirculation in sepsis-induced acute lung injury. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 3, 1 mar. 2019.
- POLVERINO, E. et al. The Role of Neutrophil Elastase Inhibitors in Lung Diseases. **Chest**, v. 152, n. 2, p. 249–262, 1 ago. 2017.
- RONCHETTI, S. et al. **How glucocorticoids affect the neutrophil life** **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 2018.
- ROTH, G. A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1736–1788, 10 nov. 2018.
- RUBENFELD GD, CALDWELL E, PEABODY E, WEAVER J, MARTIN DP, NEFF M, STERN EJ, H. L. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. **N Engl J Med**, v. 353, n. 16, p. 1685–1693, 2005.
- SCHUPP, J. C.; PRASSE, A.; ERYTHROPEL, H. C. E-Cigarettes - Operating Principle, Ingredients, and Associated Acute Lung Injury. **Pneumologie**, v. 74, n. 2, p. 77–87, 1 fev. 2020.

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO - PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO PULMONAR

- SHEN, Y. et al. M2 macrophages promote pulmonary endothelial cells regeneration in sepsis-induced acute lung injury. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 7, p. 142–142, abr. 2019.
- SIEGEL M, PARSONS P, F. G. Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults. **UpToDate**, 2018.
- SONG, L. C. et al. Effects of different corticosteroid doses and durations on smoke inhalation-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in the rat. **International Immunopharmacology**, v. 71, p. 392–403, jun. 2019.
- SPALDING, M. C.; CRIPPS, M. W.; MINSHALL, C. T. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. **Critical Care Clinics** W.B. Saunders, , 1 abr. 2017. 2020
- TOBIN, M.; MANTHOUS, C. What is acute respiratory distress syndrome?. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** American Thoracic Society, , 1 nov. 2017.
- VLAAR, A. P. J. et al. A consensus redefinition of transfusion-related acute lung injury. **Transfusion**, v. 59, n. 7, p. 2465–2476, 1 jul. 2019.
- WANG, L. et al. Recovery from acute lung injury can be regulated via modulation of regulatory T cells and Th17 cells. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 88, n. 5, 1 nov. 2018.
- WU, Y. et al. Protostemonine alleviates heat-killed methicillin-resistant Staphylococcus aureus-induced acute lung injury through MAPK and NF- κ B signaling pathways. **International Immunopharmacology**, v. 77, 1 dez. 2019.
- XIAOFANG, H. et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. **Mediators of inflammation**, n. 1264913, 2018.
- YANG, H. et al. Oridonin protects LPS-induced acute lung injury by modulating Nrf2-mediated oxidative stress and Nrf2-independent NLRP3 and NF- κ B pathways. **Cell Communication and Signaling**, v. 17, n. 1, 11 jun. 2019.
- YUAN, Z.; BEDI, B.; SADIKOT, R. T. Bronchoalveolar Lavage Exosomes in Lipopolysaccharide-induced Septic Lung Injury. **Journal of Visualized Experiments**, n. 135, p. e57737, 2018.
- ZHANG, D. et al. Tabersonine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via suppressing TRAF6 ubiquitination. **Biochemical Pharmacology**, v. 154, p. 183–192, 1 ago. 2018.

AGRADECIMENTOS

LESÃO PULMONAR AGUDA INDUZIDA POR LIPOPOLISSACARÍDEO -
PERFIL MIGRATÓRIO DAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS NO TECIDO
PULMONAR

Agradeço a orientação da professora Dra. Márcia Regina Piuvezam, aos colaboradores desse trabalho, e à CAPES, CNPq e UFPB pelo apoio e fomento ao desenvolvimento.

CAPÍTULO 34

SÍNDROME DA ASMA E RINITE ALÉRGICAS COMBINADAS – AVALIAÇÃO DAS VIAS DE SINALIZAÇÃO NF- κ B E AS MAPK -p38 / -ERK 1/2 EM EOSINÓFILOS E LINFÓCITOS DO PROCESSO ALÉRGICO

Louise Mangueira de LIMA ¹

Cosmos Isaías Duvirgens VIEIRA ¹

João Batista de OLIVEIRA ¹

Larissa Adilis Maria Paiva FERREIRA ²

Marcia Regina PIUVEZAM ³

¹ Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; ² Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais Sintéticos Bioativos, UFPB; ³ Orientadora/ Professora no Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais Sintéticos Bioativos, UFPB.
louisemangueira123@gmail.com

RESUMO: A Síndrome da Asma e Rinite Alérgicas Combinadas (CARAS - *Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome*) caracteriza-se por ser uma doença alérgica unificada das vias aéreas com resposta imune do tipo 2 com liberação de mediadores químicos a partir da ativação de vias de sinalizações intracelulares. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar vias de sinalização NF- κ B e MAPKs -p38 e -ERK_{1/2} em linfócitos e eosinófilos envolvidas no processo inflamatório da CARAS. Camundongos BALB/c foram sensibilizados e desafiados com ovalbumina (OVA) e o Fluido do Lavado Broncoalveolar (BALF) coletado 24h após o último desafio e utilizado para classificação dos leucócitos e investigação das vias de sinalização intracelular por citometria de fluxo. Os resultados indicaram que o grupo de animais sensibilizado e desafiado com OVA apresentou aumento

significativo ($p < 0,05$) na porcentagem de granulócitos e linfócitos quando comparado com o grupo de animais não sensibilizados (Salina). Em adição, o grupo OVA apresentou aumento na frequência de ativação das vias de sinalização NF- κ B/ p38 e ERK_{1/2} em granulócitos e linfócitos, quando comparado com o grupo Salina. Esses resultados apresentam alvos terapêuticos relacionados às vias de sinalização intracelular dirigidas pelas MAPK(s) e NF- κ B no processo inflamatório na CARAS abrindo, portanto, oportunidades para estudar moléculas com perfis terapêuticos para tratamento da síndrome.

Palavras-chave: CARAS. NF- κ B. MAPKs. Linfócitos. Eosinófilos.

INTRODUÇÃO

A asma é definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores caracterizada por inflamação local e hiperresponsividade das vias aéreas; os sintomas incluem dificuldade respiratória, chiado no peito, tosse produtiva e episódios agudos de obstrução crônica, que variam em extensão e ao longo do tempo (FREY et al., 2020). É uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns, com mais de 300 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo (TOHIDINIK; MALLAH; TAKKOUICHE, 2019).

A rinite alérgica (RA) é uma doença inflamatória das vias aéreas superiores caracterizada por infiltração e ativação de células inflamatórias, definindo-se pelo aparecimento de sinais clínicos como espirros, rinorreia, prurido e congestão nasal (LANGDON et al., 2016). É uma condição comum que está aumentando sua prevalência, afetando de 15 a 30% da população em geral em todas as faixas etárias e que, quando

não tratada, associa-se ao comprometimento da qualidade de vida e funcionamento cognitivo. (BROŽEK et al., 2017).

Estudos demonstram que a asma e a rinite coexistem em graus variáveis e mostram a relação entre essas duas doenças, conferindo um único padrão de doença das vias aéreas. De fato, pacientes acometidos com rinite não tratada podem apresentar maior risco de exacerbação asmática e a hiperreatividade brônquica é frequente em pacientes com rinite (BROŽEK et al., 2017). Ambas doenças compartilham bases epidemiológicas, anatômicas, fisiológicas, imunopatológicas e terapêuticas e, a coexistência entre essas doenças é denominada de “Síndrome da Asma e Rinite Alérgicas Combinadas (CARAS)” (PAIVA FERREIRA et al., 2019).

A fisiopatologia da CARAS envolve três fases diferentes que se relacionam à inflamação, com uma resposta predominante do tipo T_H2 . A primeira fase é a sensibilização: o alérgeno entra em contato pela primeira vez com o indivíduo atópico, penetrando no epitélio respiratório e ativando as células epiteliais, liberando as alarminas tais como, a linfopoetina do estromal tímico (TSLP), IL-33 e IL-25 (LI et al., 2016a), que atuam nas células linfoides inatas do grupo 2 (ILCs), ativando-as e produzindo citocinas clássicas do perfil T_H2 tais como IL-13 e IL-5, aumentando o recrutamento local de eosinófilos e células fagocitárias e estimulando a produção de mucinas pelas células caliciformes presentes no epitélio (HUANG et al., 2019).

Em adição, as alarminas atuam nas células apresentadoras de antígeno (APCs) que, por sua vez, capturam e englobam o alérgeno, dirigindo-se para os linfonodos de drenagem e apresentando os peptídeos alergênicos, via

molécula do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) classe 2, às células T_H0 . O aumento na produção local de IL-4 favorece a diferenciação das células T_H0 em células T_H2 , liberando as citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, a partir da ativação das vias de transdução de sinais intracelulares como a MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) p38 e a ERK1/2 e de fatores transcripcionais como o NF- κ B (fator nuclear kappa B), favorecendo a hiperprodução de muco pelas células caliciformes do epitélio, quimiotaxia de eosinófilos e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos secretores de imunoglobulina E (IgE) alérgica específica. A IgE secretada liga na membrana citoplasmática de células imunes teciduais como mastócitos, e circulantes, como eosinófilos e basófilos (KHORASANIZADEH et al., 2017).

A segunda fase é chamada de desafio. Quando o indivíduo se re-expõe ao alérgeno, este se liga diretamente a IgE nos mastócitos, eosinófilos e basófilos e por uma reação cruzada, ocasiona o processo de degranulação dessas células com liberação de diversos mediadores pré estocados, como a histamina, e a neo-formação de outros mediadores como prostaglandinas e leucotrienos. A liberação de tais mediadores está associada ao aparecimento de sintomas nasais agudos e oculares e aumento da permeabilidade vascular, levando à formação de edema, que são sinais clássicos da rinite alérgica, nas vias aéreas superiores (BJERMER et al., 2019). Já nas vias aéreas inferiores, os mediadores liberados geram broncoconstrição e hiperresponsividade brônquica, gerando os sinais e sintomas característicos da asma (BOONPIYATHAD et al., 2019).

A terceira fase, tardia ou crônica, está relacionada à manutenção do processo inflamatório. Nessa fase há o remodelamento tecidual e o aumento do edema, resultando em inflamação da mucosa e produzindo de uma resposta inflamatória mais intensa. Essas modificações nos tecidos das vias aéreas contribuem para a hiperresponsividade brônquica e consequente remodelamento das vias aéreas, dificultando o processo respiratório (BJERMER et al., 2019).

O tratamento geralmente utilizado para manejo da CARAS baseia-se no uso de medicamentos, como os corticoides e os agonistas β 2- adrenérgicos, a fim de gerar alívio dos problemas respiratórios decorrentes da broncoconstrição e levar à diminuição do processo inflamatório (KEW et al., 2016). Entretanto, essas classes medicamentosas podem produzir efeitos secundários indesejáveis, associados a distúrbios de natureza endócrina, neuropsiquiátrica, gastrointestinal, musculoesquelética, cardiovascular, dermatológica, ocular ou imunológica (CAZZOLA et al., 2019).

Portanto, para elucidar mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da CARAS, modelos animais em que seja possível mimetizar a síndrome são utilizados com o objetivo de investigar possíveis alvos terapêuticos e moléculas que possam modular esses alvos e melhorar os sintomas associados à síndrome. Para tal, a ovalbumina (OVA) vem sendo utilizada para sensibilizar camundongos da linhagem isogênica BALB/c e mimetiza a CARAS (AUN et al., 2018).

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo utilizar o modelo experimental de sensibilização com OVA e avaliar as vias de sinalização NF- κ B e as MAPK(s) -p38 / -ERK_{1/2} em linfócitos e eosinófilos do processo inflamatório da

CARAS. As vias de sinalizações mencionadas estão envolvidas na produção de mediadores inflamatórios nas vias aéreas, desempenhando um papel crucial na patogênese da CARAS.

MATERIAIS E MÉTODO

- **Animais**

Camundongos BALB/c fêmeas com idade entre 6 a 8 semanas, pesando entre 20 a 25g, foram fornecidos pelo biotério Prof. Dr. Thomas George, do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM)-UFPB. Os animais foram mantidos sob condições experimentais adequadas em gaiolas de polipropileno a uma temperatura de 25 ± 2 °C, em ciclos de claro e escuro de 12 horas com livre acesso à água filtrada e a uma dieta controlada, a base de ração do tipo pellets durante todo o período de experimentação. Os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), observando as exigências dispostas na Lei nº11794/2008. A eutanásia dos animais foi realizada pela administração intraperitoneal (IP) de solução anestésica contendo 300 mg/kg de ketamina e 30 mg/kg de xilasina em solução salina (NaCl 0,9%). Este projeto foi aprovado pela Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA/UFPB) sob o protocolo de número 165/2015.

- **Protocolo Experimental da CARAS**

Nos dias zero (0) e sete os camundongos foram sensibilizados com a injeção de 10 $\mu\text{L/g}$ do animal, intraperitoneal (i.p.) de uma suspensão contendo 50 $\mu\text{g/mL}$ de OVA grade V (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) e 10 mg/mL de Al(OH)_3 (VETEC, Rio de Janeiro, RJ) em solução salina. Dos dias 21 a 37: durante três dias consecutivos, em três semanas consecutivas, os animais foram desafiados por instilação nasal com uma solução de OVA-V (5 mg/mL), administrando-se 20 $\mu\text{L/animal}$. A partir do 38° dia, por cinco dias consecutivos, os animais foram desafiados com aerossol de OVA grade II (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) a 5% em solução salina. Os desafios foram realizados com o auxílio de um nebulizador ultrassônico durante 30 minutos diários em uma câmara fechada com fluxo contínuo de aerossol. No 43° dia do protocolo, ocorreu o desfecho do protocolo e coleta do material biológico para análise dos parâmetros imunológicos (BEZERRA BARROS et al., 2020).

- **Grupos Experimentais**

Os animais ($n=6$) foram distribuídos em dois grupos experimentais: Salina (animais não sensibilizados com OVA) e OVA (animais sensibilizados e desafiados com OVA).

- **Coleta do BALF (Fluido do Lavado Broncoalveolar)**

No 43° dia do protocolo experimental, os animais foram eutanasiados por overdose anestésica. Após esse

procedimento foi exposta a traqueia, com auxílio de pinça e tesoura cirúrgica e então foi inserido um cateter periférico IV-18G de poliuretano (Descarpack) para a coleta do BALF. No cateter foi conectada uma seringa contendo 0,5 mL de HBSS^{+/-} gelado, este foi administrado na traqueia e direcionado para o pulmão, fazendo três lavagens consecutivas. O BALF coletado foi transferido para um tubo tipo eppendorf e armazenado no gelo, para preservar a viabilidade celular.

- **Marcação intracelular das MAP quinases fosforiladas (p-ERK 1/2 e p-p38) e da porção p65 do fator de transcrição NF-κB em granulócitos e linfócitos**

A análise celular por citometria de fluxo permite a distinção de populações de células heterogêneas a partir de parâmetros como - *forward-scattered light* (FSC) e - *side-scattered light* (SSC), que distinguem as células pelo tamanho (difração da luz) e granularidade (difusão da luz), respectivamente. Desse modo foi quantificado as populações de granulócitos e linfócitos presentes no BALF de animais submetidos ao protocolo experimental de CARAS. A citometria de fluxo foi uma metodologia utilizada para avaliação da expressão da porção ativa p65 do fator de transcrição NF-κB e das proteínas p38 e ERK1/2 MAPK, essenciais para síntese de citocinas e moléculas pró-inflamatórias que modulam o mecanismo patológico da CARAS. O BALF coletado, depois de ser centrifugado, retirado o sobrenadante e ressuspenso em volume calculado para 5×10^5 células/mL de HBSS^{+/-} gelado, foi homogeneizado e destinado a análise nos parâmetros FSC e

SSC no citômetro de fluxo; assim, para cada marcador avaliado foi utilizado anticorpo específico e marcação fluorescente. O protocolo específico utilizado para marcação foi realizado de acordo com as normas do Kit do fabricante utilizado (BIOSCIENCE, Inc. Science Center Drive, San Diego, CA-USA). A análise por citometria de fluxo foi realizada pela medição da fluorescência dos marcadores celulares. Para a marcação de p-ERK1/2 (PE) foi detectada após passagem em filtro de 564 a 606 nm. Para a marcação de p-p38 (PE Cy7) foi detectada após passagem em filtro de 750 a 810 nm e para a marcação de (p65)NF-κB (PerCP-Cy5.5) foi detectada após passagem em filtro de 670 a 735 nm. O citômetro de fluxo (FACSCanto™II, com o software de aquisição sendo o BD FACSDiva 6.1.) utilizado foi equipado com três lasers de excitação 405nm 30mW (diodo em violeta), 488nm 20mW (argônio em azul) e 633nm 17mW (Hélio Neônio em vermelho) de potência, resfriado a ar (BEZERRA BARROS et al., 2020).

- **Análise estatística**

Os dados obtidos foram analisados pelo programa GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, U.S.A). Para analisar os dados do Citômetro de Fluxo foi utilizado o programa FlowJo versão 10. Os resultados foram expressos com média \pm erro padrão da média (e.p.m) e analisados estatisticamente empregando-se o ANOVA “one-way” seguido do teste de Tukey, considerado significativos os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

- **Porcentagem de granulócitos e linfócitos no BALF de animais com CARAS**

A figura 1 (a, b) apresenta as porcentagens de granulócitos e linfócitos analisadas por citometria de fluxo. Os animais doentes (grupo OVA), quando comparados com os animais saudáveis (grupo Salina) apresentaram aumento ($p < 0,05$) de granulócitos ($24,20\% \pm 0,21$ vs $4,10\% \pm 0,10$, respectivamente) e de linfócitos ($25,60\% \pm 0,23$ vs $16,70\% \pm 0,23$; respectivamente).

A CARAS é um processo inflamatório crônico multifatorial que, abrange múltiplas vias de sinalizações intracelulares complexas que promovem a liberação de mediadores químicos por mastócitos, eosinófilos e linfócitos T levando à quadros clínicos graves (PAIVA FERREIRA et al., 2019).

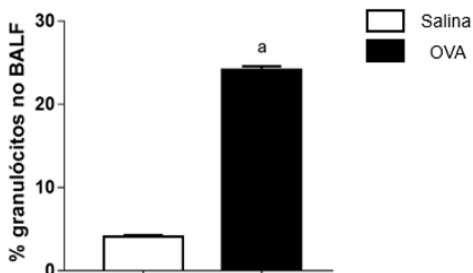
Os eosinófilos são células efetoras na imunidade mediada por T_H2 , e estão associados a componentes-chave da inflamação tais como as proteínas granulares específicas (proteína básica importante (MBP) e a proteína catiônica eosinofílica (ECP)), espécies radicais de oxigênio, citocinas do perfil T_H2 e o GM-CSF (Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos) (NAKAGOME; NAGATA, 2018). Os linfócitos, por sua vez, são células inflamatórias essenciais na patogênese da alergia; agem regulando a liberação de citocinas T_H2 (IL-4, IL-5 e IL-13) e regulando a liberação de citocina de resposta T_H1 (IFN- γ) (LEE; LEE; KIM, 2016).

A IL-5 tem função central na fisiologia dos eosinófilos, promovendo a sua produção, diferenciação, recrutamento, ativação e a sua sobrevivência (REGATEIRO; LUÍSA MOURA; FARIA, 2017). A IL-4 é responsável pela polarização do perfil T_H2 ; inicia a diferenciação de T_H0 para T_H2 e promove a produção de IL-5, IL-9, IL-13, CCL17 e eotaxinas, sendo também considerada um fator de proliferação de linfócitos B, de diferenciação em plasmócitos, de produção de anticorpos com a mudança de isotipo para IgE; e, ao induzir IL-5 e eotaxinas, contribui para o recrutamento de eosinófilos para os tecidos. Por sua vez, a IL-13 tem redundância funcional com a IL-4 na estimulação de linfócitos T, linfócitos B e eosinófilos, mas pode mediar outros processos fisiológicos, como a hiperplasia de células caliciformes, produção de muco e a contratilidade do músculo liso que leva à hiper-reatividade brônquica (GANDHI et al., 2016).

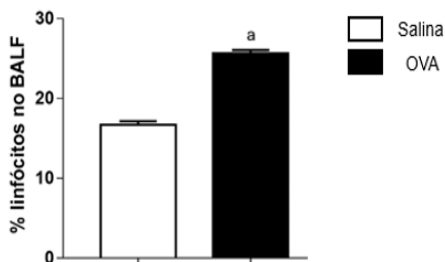
No presente estudo, demonstramos que a indução da inflamação alérgica por OVA, no modelo experimental da CARAS, aumentou o número de granulócitos e linfócitos no BALF dos comundongos corroborando com outros estudos PAIVA FERREIRA et al., 2018; THAKUR et al., 2019).

Figura 1. Porcentagem de granulócitos e linfócitos no BALF em modelo experimental da CARAS.

(a)



(b)



Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do teste de Tukey. (a) $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Salina.

- **Ativação da MAPK p-ERK 1/2-, MAPK p-p38 e porção p65 do Fator de Transcrição NF- κ B em granulócitos no BALF de animais com CARAS**

A figura 2 (a, b e c) mostra a frequência de ativação das MAPK p-ERK 1/2, MAPK p-p38 e porção (p65) do NF- κ B, respectivamente, em granulócitos do BALF de animais com CARAS analisada pela técnica de citometria de fluxo. Os animais doentes (grupo OVA) apresentaram aumento ($p < 0,05$) na frequência de ativação da MAPK p-ERK 1/2 em granulócitos no BALF quando comparados aos do grupo Salina ($95,70\% \pm 0,90$ e $79,10\% \pm 0,05$; respectivamente). Os animais doentes também apresentaram aumento ($p < 0,05$) na frequência de ativação da MAPK p-p38, nessas células, quando comparados aos do grupo Salina ($86,00\% \pm 1,11$ e $27,90\% \pm 0,15$, respectivamente). O aumento na frequência de ativação da porção p65 do Fator de Transcrição NF- κ B também ocorreu nos granulócitos dos animais doentes quando comparados com os animais saudáveis ($49,80\% \pm 3,19$ e $26,70\% \pm 0,30$; respectivamente).

Em suma, os resultados acima mencionados demonstram que no processo inflamatório, induzido pela OVA, no modelo experimental de CARAS, ocorre aumento na ativação das MAPK p-38 e ERK1/2 e da porção p65 do NF- κ B em granulócitos.

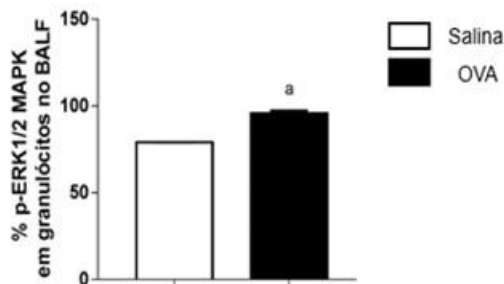
As MAPK têm papel crítico na expressão e ativação de mediadores inflamatórios nas vias aéreas, por células residentes e circulantes (PELAIA et al., 2020). As MAPK participam da transdução de sinal ativada por citocinas inatas, como alarminas (IL-25, IL-33, TSLP), que induzem a ativação das células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) (KABATA; MORO; KOYASU, 2018) a produzir IL-5, que induz a diferenciação, degranulação e sobrevivência de eosinófilos, contribuindo para

a implementação da eosinofilia brônquica induzida por alérgenos (PELAIA et al., 2019).

Estudos demonstram que os mediadores inflamatórios oriundos dos eosinófilos estão envolvidos no espessamento da membrana basal subepitelial das vias aéreas, uma característica típica do remodelamento brônquico na CARAS, na ruptura da integridade da barreira epitelial das vias aéreas, induzida por citocinas pró-inflamatórias e na hiperplasia das células calciformes (METCALFE et al., 2016). Em adição, inibidores das MAPK p38 e ERK 1/2 e do NF- κ B são relatados na literatura como promissores para atenuar a hiperresponsividade brônquica e inibir a hiperplasia das células calciformes em modelo experimental de asma, corroborando, assim, com os resultados obtidos no presente estudo (MARTUCCI et al., 2017; XU et al., 2019).

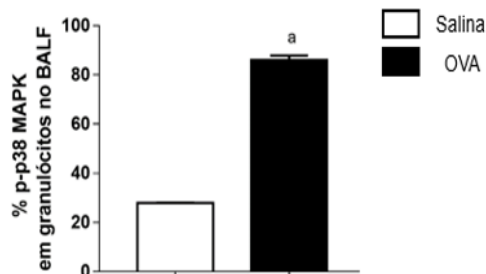
Figura 2. Ativação da MAPK p-ERK 1/2, MAPK p-p38 e porção p65 do Fator de Transcrição NF- κ B em granulócitos do modelo experimental da CARAS

(a)

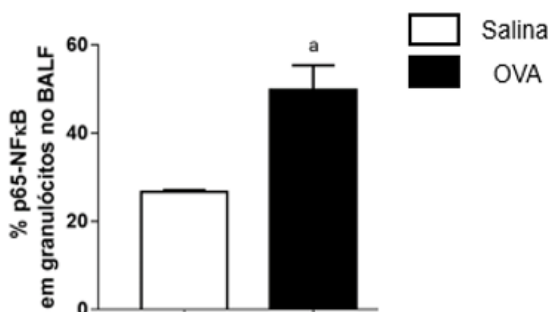


(b)

EPIDEMIOLOGIA E ESTIMATIVA DE CUSTOS DAS CIRURGIAS DE PLEXO BRAQUIAL REALIZADAS EM 2018 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO



(c)



Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do teste de Tukey. (a) $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Salina.

- **Ativação da MAPK p-ERK 1/2, MAPK p-p38 e porção p65 do Fator de Transcrição NF-κB em linfócitos no BALF de animais com CARAS**

A figura 3 (a, b e c) representa a frequência de ativação das MAPK p-ERK 1/2, MAPK p-p38 e porção p65 do NF-κB, respectivamente, em linfócitos no BALF de animais com CARAS experimental analisada pela técnica de citometria de fluxo. Os animais doentes (grupo OVA) apresentaram aumento

($p < 0,05$) na frequência de ativação da MAPK p-ERK 1/2 em linfócitos no BALF em 17,6% quando comparados aos do grupo Salina (78,50% \pm 2,7 e 66,70% \pm 0,65; respectivamente). Também ocorreu aumento ($p < 0,05$) na frequência de ativação da MAPK p-p38 em três vezes quando comparado ao grupo Salina (11,70% \pm 1,11 e 3,10% \pm 0,09; respectivamente); e aumento ($p < 0,05$) na frequência de p65 do Fator de Transcrição NF- κ B em duas vezes quando comparados aos do grupo Salina. (74,60% \pm 6,33 e 27,70% \pm 0,65, respectivamente)

Portanto observamos que no processo inflamatório, induzido pela OVA, no modelo experimental de CARAS, há aumento na frequência de ativação das MAPK p-38 e ERK1/2 e da porção p65 do NF- κ B também em linfócitos do BALF.

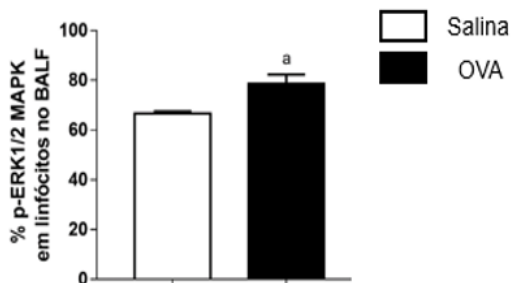
No sentido de ampliar os conhecimentos dos efeitos das ativações das vias de sinalizações intracelulares em células do processo inflamatório, o NF- κ B é considerado um fator que promove e/ou regula a expressão de moléculas de adesão celular, quimiocinas e citocinas em diversas patologias. Esse fator é composto pelas subunidades, p65, c-Rel e RelB, que contêm um domínio de ativação de transcrição e são capazes de conduzir a transcrição gênica (PIRES et al., 2018). O NF- κ B pode induzir a expressão de GATA-3 em células T_{H2} e pode regular a expressão de várias moléculas inflamatórias, como IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13, desempenhando o papel de regulação inflamatória e regulando os níveis de citocinas T_{H1} e T_{H2} (LI et al., 2020). Estudos têm demonstrado que a via de sinalização do NF- κ B é ativada em células do BALF de animais desafiados com alérgenos, aumentando a infiltração de células inflamatórias e a hiperresponsividade das vias aéreas

desencadeada por inflamação alérgica (CAVALCANTI et al., 2020; LI et al., 2016b).

Em adição, a p38 MAPK está envolvida no desenvolvimento, diferenciação, maturação e ativação de linfócitos. Em particular, a p38 ativada promove a diferenciação dos linfócitos T_H2 e também fosforila o fator de transcrição GATA3, aumentando assim a produção citocinas do perfil Th2.) (KURUVILLA; LEE; LEE, 2019). A ERK também está envolvida na troca da classe de anticorpos, contribuindo assim para estimular a biossíntese de IgE (PELAIA et al., 2020).

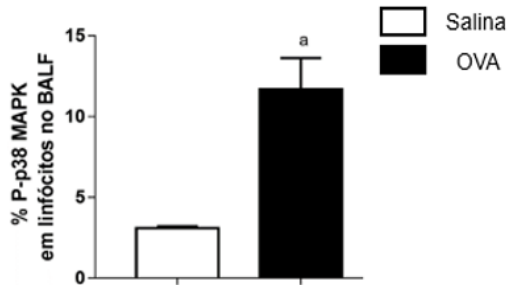
Figura 3. Ativação da MAPK p-ERK 1/2 em linfócitos no BALF em modelo experimental da CARAS

(a)

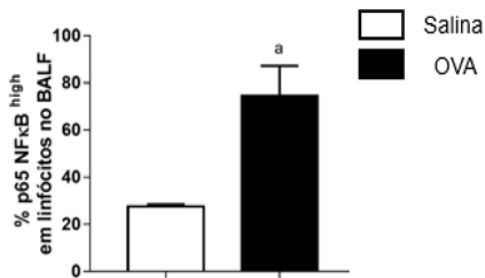


(b)

EPIDEMIOLOGIA E ESTIMATIVA DE CUSTOS DAS CIRURGIAS DE PLEXO BRAQUIAL REALIZADAS EM 2018 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO



(c)



Os resultados foram expressos como média \pm e.p.m. A diferença entre os grupos foi analisada por ANOVA *one-way*, seguida do teste de Tukey. (a) $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Salina.

CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo demonstraram que a ovalbumina, indutora do modelo experimental de CARAS, promove o processo inflamatório com a migração de granulócitos e de linfócitos nos tecidos das vias aéreas e que a ativação dessas células está associada às vias de sinalização p38, ERK1/2 MAPK e NF- κ B. A ativação dessas vias leva à produção de mediadores químicos responsáveis pelo

agravamento do processo inflamatório local. Portanto, essas vias de ativação intracelulares podem ser alvos terapêuticos no controle dos sintomas da CARAS, abrindo chances para novos estudos de moléculas com perfis terapêuticos que modulam justamente esses alvos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AUN, M. V. et al. Animal models of asthma: Utility and limitations. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 10, p. 293-301, 7 nov. 2018.
- BEZERRA BARROS, G. C. et al. 4-Carvomenthenol ameliorates the murine combined allergic rhinitis and asthma syndrome by inhibiting IL-13 and mucus production via p38MAPK/NF- κ B signaling pathway axis. **International Immunopharmacology**, v. 88, p. 106938, 1 nov. 2020.
- BJERMER, L. et al. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: Scientific rationale for the development of an alternative treatment option. **Allergy, Asthma and Clinical Immunology**, v. 15, p. 24, 16 abr. 2019.
- BOONPIYATHAD, T. et al. Immunologic mechanisms in asthma. **Seminars in Immunology**, v. 46, 1 dez. 2019.
- BROŽEK, J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 140, n. 4, p. 950–958, out. 2017.
- CAVALCANTI, R. F. P. et al. Warifteine and methylwarifteine inhibited the type 2 immune response on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) experimental model through NF- κ B pathway. **International Immunopharmacology**, v. 85, p. 106616, 1 ago. 2020.
- CAZZOLA, M. et al. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. **Respiratory Medicine**, v. 151, p. 43-48, 1 maio 2019.
- FREY, A. et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 761, 28 abr. 2020.
- GANDHI, N. A. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, n. 1, p. 35–50, 16 jan. 2016.
- HUANG, C. et al. Innate-like Lymphocytes and Innate Lymphoid Cells in Asthma. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, 27 nov. 2019.
- KABATA, H.; MORO, K.; KOYASU, S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms. **Immunological Reviews**, v. 286, n. 1, p. 37-52, 1 nov. 2018.

EPIDEMIOLOGIA E ESTIMATIVA DE CUSTOS DAS CIRURGIAS DE PLEXO
BRAQUIAL REALIZADAS EM 2018 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM
PERNAMBUCO

- KEW, K. M. et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 6, p. CD007524, 2016.
- KHORASANIZADEH, M. H. et al. Mitogen-activated protein kinases as therapeutic targets for asthma. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 174, p. 112-126, 1 jun. 2017.
- KURUVILLA, M. E.; LEE, F. E. H.; LEE, G. B. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 56, n. 2, p. 219-233, 15 abr. 2019.
- LANGDON, C. et al. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 27, n. 8, p. 867–870, 1 dez. 2016.
- LEE, N. R.; LEE, J.-S.; KIM, I. S. House Dust Mite Allergen Inhibits Constitutive Neutrophil Apoptosis by Cytokine Secretion via PAR2/PKC δ /p38 MAPK Pathway in Allergic Lymphocytes. **Korean Journal of Clinical Laboratory Science**, v. 48, n. 3, p. 188–195, 30 set. 2016.
- LI, H. T. et al. Treatment of allergic rhinitis with CpG oligodeoxynucleotides alleviates the lower airway outcomes of combined allergic rhinitis and asthma syndrome via a mechanism that possibly involves in TSLP. **Experimental Lung Research**, v. 42, n. 6, p. 322–333, 2 jul. 2016a.
- LI, J. et al. Cryptotanshinone attenuates allergic airway inflammation through negative regulation of NF- κ B and p38 MAPK. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 84, n. 2, p. 268–278, 1 fev. 2020.
- LI, Z. et al. Berberine improves airway inflammation and inhibits NF- κ B signaling pathway in an ovalbumin-induced rat model of asthma. **Journal of Asthma**, v. 53, n. 10, p. 999–1005, 25 nov. 2016b.
- MARTUCCI, C. et al. **Effects of CHF6297, a potent and selective p38 α MAPK inhibitor, in murine models of steroid resistant lung inflammation.** European Respiratory Journal. **Anais...European Respiratory Society (ERS)**, 1 set. 2017
- METCALFE, D. D. et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. **World Allergy Organization Journal**, v. 9, p. 7, 11 fev. 2016.
- NAKAGOME, K.; NAGATA, M. Involvement and Possible Role of Eosinophils in Asthma Exacerbation. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2220, 28 set. 2018.
- PAIVA FERREIRA, L. K. D. et al. MHTP, 2-Methoxy-4-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl) phenol, a Synthetic Alkaloid, Induces IFN- γ Production in Murine Model of Ovalbumin-Induced Pulmonary Allergic Inflammation. **Inflammation**, v. 41, n. 6, p. 2116–2128, 22 dez. 2018.
- PAIVA FERREIRA, L. K. D. et al. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). **International Immunopharmacology**, v. 74, p.

EPIDEMIOLOGIA E ESTIMATIVA DE CUSTOS DAS CIRURGIAS DE PLEXO
BRAQUIAL REALIZADAS EM 2018 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM
PERNAMBUCO

105718, set. 2019.

PELAIA, C. et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 1514, 17 dez. 2019.

PELAIA, C. et al. Clinical relevance of understanding mitogen-activated protein kinases involved in asthma. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 14, p. 501-510, 3 maio 2020.

PIRES, B. et al. NF-kappaB: Two Sides of the Same Coin. **Genes**, v. 9, n. 1, p. 24, 9 jan. 2018.

REGATEIRO, F.; LUÍSA MOURA, A.; FARIA, E. Novel biologicals for the treatment of asthma. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 25, n. 2, p. 99–113, 2017.

THAKUR, V. R. et al. An experimental model of asthma in rats using ovalbumin and lipopolysaccharide allergens. **Heliyon**, v. 5, n. 11, 1 nov. 2019.

TOHIDINIK, H. R.; MALLAH, N.; TAKKOUICHE, B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. **World Allergy Organization Journal**, v. 12, n. 10, 1 out. 2019.

XU, T. et al. Baicalein attenuates OVA-induced allergic airway inflammation through the inhibition of the NF-κB signaling pathway. **Aging**, v. 11, n. 21, p. 9310–9327, 2019.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal da Paraíba, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por todo suporte técnico e científico para realização da pesquisa. A minha orientadora, a Professora Dra. Marcia Regina Piuvezam, por todo conhecimento transmitido e pela confiança.

Este livro foi publicado em 2021
IMEA
Intituto Medeiros de Educação Avançada
Av Senador Ruy Carneiro, 115 ANDAR: 1; CXPST: 072;
Joao Pessoa - PB
58032-100