Estudos em Farmacologia

ORGANIZADORES
ELIZ CASSIELI PEREIRA PINTO
GUILHERME BARROSO L. DE FREITAS

EDITORA
PASTEUR

Estudos em Farmacologia
Edição I

Organizadores

Eliz Cassieli Pereira Pinto
Guilherme Barroso L. De Freitas

2021

2021 by Editora Pasteur
Copyright © Editora Pasteur

Editor Chefe:

Dr Guilherme Barroso Langoni de Freitas

Corpo Editorial:

Dr. Alaércio Aparecido de Oliveira
Dra. Aldenora Maria X Rodrigues
Bruna Milla Kaminski
Dr. Daniel Brustolin Ludwig
Dr. Durinézio José de Almeida
Dr. Everton Dias D'Andréa
Dr. Fábio Solon Tajra
Francisco Tiago dos S Silva Júnior
Dra. Gabriela Dantas Carvalho
Dr. Geison Eduardo Cambri
MSc. Guilherme Augusto G. Martins
Dr Guilherme Barroso L de Freitas
Dra. Hanan Khaled Sleiman
MSc. Juliane Cristina de A Paganini
Dr. Lucas Villas Boas Hoelz
MSc. Lyslian Joelma Alves Moreira
Dra. Márcia Astrês Fernandes
Dr. Otávio Luiz Gusso Maioli
Dr. Paulo Alex Bezerra Sales
MSc. Raul Sousa Andreza
Dra. Teresa Leal

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Editora Pasteur, PR, Brasil)

FR862c FREITAS, Guilherme Barroso Langoni de.
Estudos em Farmacologia
/ Guilherme Barroso Langoni de Freitas - Irati: Pasteur, 2021.
1 livro digital; 198 p.; ed. I; il.

Modo de acesso: Internet
ISBN 978-65-867-0084-8
https://doi.org/10.29327/553821
1. Medicina 2. Farmacologia 3. Ciências da Saúde
I. Título.

CDD 610
CDU 601/618

PREFÁCIO

O processo de descoberta de drogas não termina quando os cientistas criam uma nova substância química com efeitos biológicos. Esse produto químico deve então ser refinado e testado para determinar se é seguro, eficaz e vale a pena estudar em ensaios clínicos. Essas tarefas se enquadram no escopo da Ciência Farmacêutica, uma disciplina que usa a química e a biologia para entender como funcionam os medicamentos e para inventar novos.

As ciências farmacêuticas combinam uma ampla gama de disciplinas científicas que são críticas para a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos, terapias, diagnósticos e prevenção de doenças.

O campo depende de conhecimentos multidisciplinares, no entanto, os atores principais são farmacêuticos e suas habilidades em ciências biológicas e exatas. Portanto, este livro traz um conjunto de estudos selecionados para o amante da área.

Desejamos uma leitura agradável e que a mesma possa somar ainda mais nos seus conhecimentos.

Sumário

Capítulo 01
TERAPIA MEDICAMENTOSA APLICADA NA ODONTOLOGIA: ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS.....1

Capítulo 02
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE in vitro E in vivo DA CASTANHA-DE-CAJU (*Anacardium occidentale L.*) 8

Capítulo 03
ATUALIZAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, TERAPIAS FARMACOLÓGICAS E COMPORTAMENTAIS 19

Capítulo 04
USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIS E NÃO ESTEROIDAIS 32

Capítulo 05
POTENCIAL TERAPÊUTICO NEUROLÓGICO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO 42

Capítulo 06
EFEITOS COLATERAIS E ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIPSICÓTICOS 50

Capítulo 07
ANESTESIA EM ENDODONTIA 60

Capítulo 08
USO DE DIPIRONA E POTENCIAL RISCO DE AGRANULOCITOSE 76

Capítulo 09
O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA 86

Sumário

Capítulo 10
EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA 97

Capítulo 11
PREDIÇÃO DO USO DO ÁCIDO OLEICO DO PEQUI (Caryocar coriaceum) PARA TRATAMENTO DE DESORDENS FÓBICAS 109

Capítulo 12
REAÇÃO DE OXIRREDUÇÃO MEDIADAS PELO CITOCROMO P450 NO METABOLISMO DE FÁRMACOS 115

Capítulo 13
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SIALORREIA ASSOCIADO À INTERVENÇÃO FONOAUDIOLÓGICA 124

Capítulo 14
DESENVOLVIMENTO DE CHOCOLATE MEDICAMENTOSO COM ÁCIDO FÓLICO PARA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA 132

Capítulo 15
AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA SUBMETIDOS AO TRATRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO 147

Capítulo 16
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS 158

Capítulo 17
EXTRATO DE *Persea americana mill* COMO ALTERNATIVA PARA A SÍNDROME METABÓLICA 169

Capítulo 18
ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS GESTACIONAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA 183

Capítulo 01

TERAPIA MEDICAMENTOSA APLICADA NA ODONTOLOGIA: ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

Jakelline Araújo da Silva (1)

(1) Discente –Odontologia da Faculdade Estácio de Ji- Paraná – Estácio UNIJIPA.

PALAVRAS-CHAVE:

Interações medicamentosas; Antibióticos; Beta-lactâmicos.

INTRODUÇÃO

A cavidade bucal é um ambiente ideal para o desenvolvimento de diversos microrganismos que evoluem e interagem com o hospedeiro, tendo diversos resultados, um deles o biofilme (placa bacteriana). Manter a saúde da cavidade bucal é importante para evitar doenças como periodontite, cárie e até mesmo doenças cardíacas.

Diferentes antibióticos são utilizados na odontologia para combater ou prevenir alguns tipos de micro-organismo em determinados procedimentos. O antibiótico ideal deve ter ação exclusiva sobre o agente etiológico do quadro patológico, o que proporcionaria um tratamento sem efeitos tóxicos e colaterais. Contudo, esse, medicamento ideal, livre de efeitos adversos e com tamanha especificidade é utópico. Os fármacos atualmente disponíveis agem de forma pouco seletiva, atingindo tanto os micro-organismos patogênicos quanto os não patogênicos. Dessa maneira, faz-se de extrema importância realizar a seleção correta do antibiótico na prescrição, bem como garantir o uso adequado.

A microbiota bucal é estimada entre 500 a 700 espécies bacterianas, composta por um ecossistema diverso e, apesar de evidências citarem que o nicho primário de patógenos é a região subgengival, eles também são encontrados em outras superfícies da cavidade bucal, o que deve ser considerados na terapia odontológica (MENDES, 2012). O metabolismo e o crescimento da microbiota são determinados por vários fatores, como dieta alimentar, microambiente, anatomia, presença de doenças e atividade do sistema imune (SAMARANAYAKE, 2012).

Assim, no que se refere ao tratamento das infecções bacterianas na odontologia, a sua principal conduta deve ser a remoção da causa, e os antibióticos devem ser empregados como auxiliares do sistema imunológico (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Nesse contexto, a prescrição dos antibióticos na área da odontologia está indicada quando há alguma infecção dentária e que os sinais indicam a dispersão da infecção (TORTAMANO, 2008), tais como o edema, quando o paciente está com limitação de abertura bucal, febre, mal-estar e falta de apetite. O emprego de tais fármacos é capaz de impedir a multiplicação de bactérias ou até mesmo eliminá-las (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010) Assim, são úteis na profilaxia contra infecção local, no combate às infecções orais não-ontogênicas, e infecções disseminadas em tecidos.

Em função da grande importância do uso dos antibióticos na clínica odontológica, bem como da escolha e indicação baseada em evidências, este estudo teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais antibióticos utilizados na área odontológica.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão bibliográfica, utilizando-se as bases de dados PubMed, Google Acadêmico e livros físicos. Na busca foram encontrados 10 artigos, 01 livro e 01 tese, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de seleção foram artigos nos idiomas na língua portuguesa, disponíveis integralmente, que abordavam as temáticas propostas na prática odontológica. Os critérios de exclusão foram os artigos disponibilizados na forma de resumo e resenhas, que não abordavam diretamente a proposta estudada.

Após os critérios de seleção restaram 05 artigos, 01 livro e 01 tese, os quais foram

submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: Mecanismo de ação; Grupo de antibióticos; Antibióticos; Uso de antibióticos na odontologia; Farmacocinética.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na literatura localizem-se várias considerações sobre o uso de antibióticos na odontologia. Os antibióticos dentro da odontologia são indicados para o tratamento de infecções orais, infecções odontogênicas, não-odontogênicas, prevenção de infecção em cirurgias, na profilaxia contra infecção local e na infecção disseminada em tecidos (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Entre a comunidade odontológica se discute sobre os fármacos, suas interações farmacocinéticas, formas de utilização, posologia e os cuidados frente aos efeitos adversos e colaterais. O uso correto do antibiótico, conforme prescrito, é imprescindível para que a ação do medicamento seja eficaz. Já o uso incorreto, aumenta as chances deinfecção bacteriana resistente. Portanto, o uso correto desses antibióticos é de extrema importância tanto para o paciente, quanto para o cirurgião dentista que prescreve.

A Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), define que os antibióticos são substâncias químicas produzidas por microorganismo, capazes de inibir ou até mesmo destruir germes patogênicos. E o fármaco tem suas características que o definem como um antibiótico ideal, a saber: o antibiótico deve ter ação seletiva e potente; não deve desenvolver resistência por parte do microorganismo; deve apresentar um bom índice terapêutico; deve apresentar pequenos efeitos colaterais; deve atingir rapidamente níeis bactericidas ou bacteriostáticos no meio interno e mantê-lo por um bom período.

Quanto à classificação dos antibióticos,há diferentes critérios para fazê-la, sendo os de maior significância clínica a ação biológica, o espectro e o mecanismo de ação (ANDRADE *et al*., 2013).

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação ideal possui máxima toxicidade seletiva, ou seja, atinge apenas o microrganismo invasor e não causa dano ao hospedeiro. O grau de toxicidade seletiva dos antibióticos é determinado pelo seu mecanismo de ação na parede celular, na síntese de proteínas ou na síntese de ácidos nucléicos (FERREIRA, 2007).

Grupo de antibióticos usados na odontologia

Os antibióticos, tanto naturais quanto sintéticos, são essenciais para o sucesso clínico, podem ser classificados de diversas formas. Nesse estudo abordamos os principais grupos terapêuticos de antibióticos, alguns sendo utilizados na odontologia, a saber: β-lactâmicos; penicilinas; carbapenêmicos; cefalosporinas; glicopeptídeos; clorafenicol; metronidazol; e tetraciclina (GUIMARAES; MOMESSO; PUPO, 2010).

β-lactâmicos

Nesse grupo encontramos o anel betalactâmico, que determina não só o mecanismo de ação, mas também apresenta uma afinidade de proteínas de ligação ás penicilinas. Além disso, as enzimas que quebram a parede celular são ativadas durante a formação celular.

Penicilinas

São divididas em penicilinas naturais e; penicilinas biossintéticas, Existem dois tipos de penicilinas naturais: a benzilpenicilina ou penicilina G e a penicilina V. A penicilina G possuiespectro estreito, é sensível ao pH do suco gástrico e possuI pouca eficácia contra Gram negativos. A penicilina G apresenta-se nas formas cristalina potássica ou sódica, que tem efeito de curta duração. A penicilina G também pode apresentar sua forma procaína, que é de aplicação intramuscular e tempo de ação mais longo. A penicilina G pode se apresentar, portanto, na forma cristalina, mantendo os níveis terapêuticos por 4 horas; forma procaína que pode manter o nível de 12-24 horas; e forma benzatina, que pode manter o nível por até 21 dias. A farmacocinética na penicilina G não é bem absorvida por via oral, sendo administrada por via parenteral. Já a penicilina biossintética, ou penicilina V. tem sua administração por via oral.

Outra escolha comum do subgrupo das Penicilinas, é a Amoxicilina, que é semissintética. Esta medicação compartilha o espectro básico das penicilinas, com a vantagem de ser eficaz contra *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *shigella* e *NeisseriaGonorrhoeae*.

É recomendada como antibiótico de primeira escolha para profilaxia de Endocardite Bacteriana pela *American Heart Association*. Apresenta eficiência frente ao suco gástrico e ótima absorção. Esta droga pode ser administrada em doses de 500mg, três vezes ao dia, ou 875mg, duas vezes ao dia. Das quatro combinações disponíveis de penicilina com inibidor de beta-lactamase, apenas uma está disponível para administração por via oral, sendo a amoxicilina com clavulanato de potássio. É a conjugação medicamentosa mais utilizada neste subgrupo das penicilinas (BROWN; JOHNSON; WAGNER, 1987). Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição das proteínas ligadoras das penicilinas.

Amoxilina e Ampicilina

Esses fármacos são bastante tolerados pelo organismo, contudo, são relativamente comuns reações adversas como distúrbios gastrintestinais: náuseas,vômitos e diarreias, e sua administração é por via oral. A Amoxilina e a Ampicilina são muito utilizadas na odontologia na prevenção de bacterias associada a procedimentos como exodontias, em pacientes com risco de desenvolver endocardite bacteriana.

Cefalosporinas

Cefalosporinas são um grupo de antibióticos divididos em cinco gerações.

1° Geração: Possuem resistência à penicilina, mas são bastante sensíveis a Gram-negativa.

2° Geração: Possuem melhor ação contra *S.pneumoniae e Haemophilus*.

3° Geração: Nesse estão as principais cefalosporinas de uso clínico, sendo antibióticos de amplo espectro, ao aumentarem sua atividade contra Gram-negativo.

4° Geração: Possuem cobertura de amplo espectro, em relação às cefalosporinas de terceira geração. Oprincipal representante é o cefepime.

5° Geração: Possuem aspecto semelhante a quarta geração, todavia não cobrem bem *Pseudomonasaeruginosa*, *Estreptococos* resistentes à penicilina e *Enterococcu sfaecalis*

sensíveis à ampicilina e produtor de betalactamase.

Apresenta reações cruzadas com as penicilinas, podendo gerar reações de hipersensibilidade em alérgicos à penicilina.

Carbapenêmicos

Pertencem ao grupo de antibióticos usados para antibioticoterapia em infecções hospitalares, e possuem maior espectro de ação que os beta-lactâmico. Possuem resistências às betalactamases e são administrados por via parenteral.

Tetraciclinas

Este grupo de antibióticos apresentam absorção intestinal, mas também são absorvidos na porção proximal do intestino delgado. Não devem ser ingeridos com leite ou qualquer bebida que contém lactose. Possuem excreção renal, exceto a doxicilina e a minociclina, que são excretadas pelas fezes.

Os antibióticos tetraciclina, doxicilina e a minociclina são capazes de induzir pigmentação e hipoplasia dentária. Uma observação importante é que não podem ser usados antes dos 8 anos de idade, podendo causar queimaduras solares devido a fotossensibilidade da pele.

Glicopeptídeos

A Vancomicina é o principal representante dos gslicopeptídeos, os quais são usados para tratar infecções complicadas. Esses antibióticos intervém contra Gram positivos, podendo ser associados com aminoglicosídeos.

A vancomicina é empregada por via parenteral, pois não é absorvido pelo gastrointestinal, e sua administração por via endovenosa é de forma mais rápida. Possui uma distribuição adequada no tecido osseo e na inflamação das meninges, no líguido cefalorraquidiano e pode causarhipotensão, tarquicadia e rubor, também infecção por enterococos vancomicina-resistente.

Metronidazol

O metronidazol pode ser utilizado associados a outros antibióticos, sendo de grande eficácia em relação as bactérias anaeróbicas, não devendo ser utilizado isoladamente, pois só seria eficaz em infecções exclusivamente anaeróbicas.

A sua interação com o álcool é severa, devendo ser expressamente proibido quando se está tomando metronidazol, uma vez que pode ocorrer taquicardia, palpitação e cólica abdominal.

Clorafenicol

Esse fármaco pode ser administrado por via oral ou venosa. Entretanto, pode causar aplasia de medula, depressão e leucemia na infância. O cloranfenicol possui metabolização hepática por meio de conjugação.

Uso de antibióticos na odontologia

As principais indicações de antibióticos na odontologia são o tratamento das infecções odontogênicas e não odontogênicas agudas ou crônicas, a profilaxia em pacientes com risco de desenvolver endocardite bacteriana e a profilaxia de pacientes com comprometimento do sistema imune (CROTY, 2012).

Farmacocinética dos antibióticos

Como pode ser observado na **Figura 1.1,** a farmacocinética dos medicamentos é composta por diversas fases.

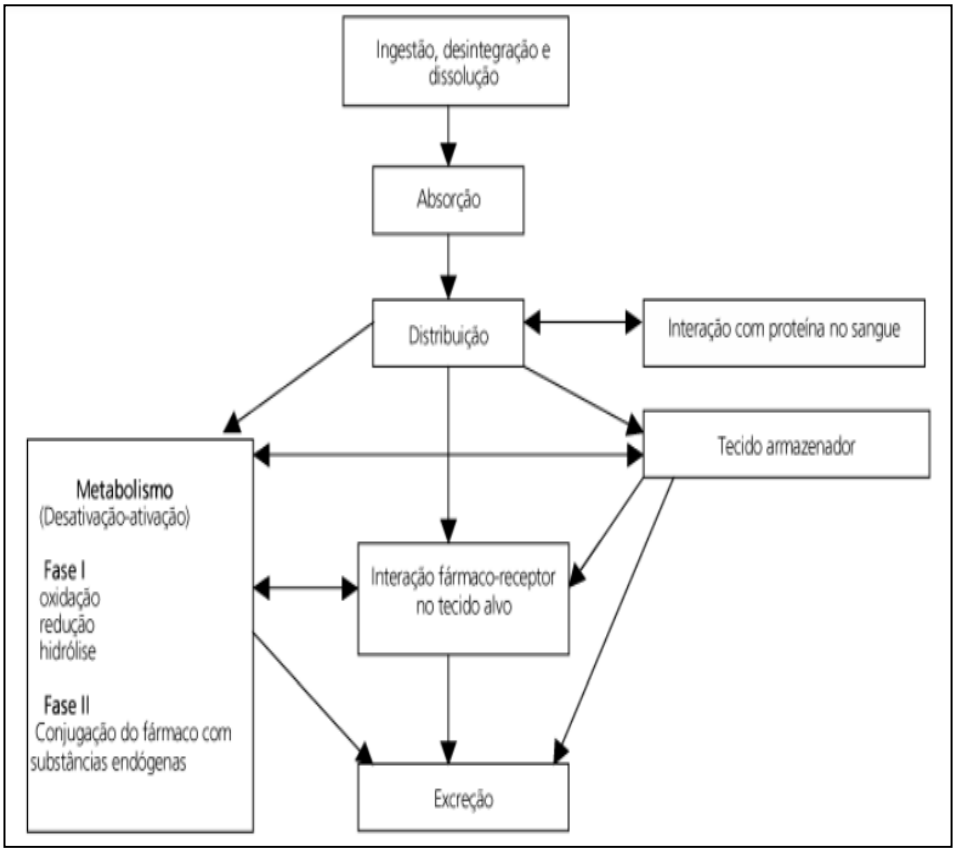
Absorção é o processo através do qual o medicamento é transferido do local de entrada no organismo para os sistemas circulatórios, podendo ser o sanguíneo ou o linfático. Distribuição refere-se às vias pelas quais os

fármacos são transportados através dos fluidos corporais circulantes até aos locais de ação, metabolização e excreção. Metabolização é o processo do organismo para inativar os medicamentos. A metabolização normalmente acontece em duas fases, sendo:

- Fase I: pode haver reações de oxidação, redução, hidrólise, desaminações ou acetilações.
- Fase II: é uma fase de conjugação; o antibiótico é conjugado com componentes endógenos, como ácido glucorônico, acetato, glicina, glutationa, etc.

Eliminação pode ocorrer por via renal ou fecal.

Figura 1.1 Esquema da farmacocinética dos fármacos



Fonte: Moura e Reyes, 2002.

CONCLUSÃO

Com o levantamento da pesquisa de revisão de literatura nota-se que é indispensável o conhecimento por parte do cirurgião dentista sobre a farmacologia dos antibióticos, reações diversas, posologia, interações medicamentosas, indicação e contraindicação. Também completamos que o uso de antibióticos na prática odontológica é bastante empregado e aceito pelos profissionais.

Outro ponto importante a se destacar é a condição coadjuvante do tratamento medicamentoso frente à prática clínica odontológica. A importância de que o cirurgião dentista use os antibióticos com cautela e, em casos mais graves, como em renais crônicos e hepatopatas, requeira anuência médica, se necessário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE *et al*., Farmacologia, anestesiologia e terapêutica em odontologia. São Paulo. Artes Médicas; 2013.

BROWN, B.M., JOHNSON, J.T., WAGNER, R.L. Etiologic factors in head and neck wound infections. Laryngoscope, v.97, p.587, 1987.

CROTY M.FC. Indicações, Contraindicações e Complicações no uso da Clindamicina na Prevenção de Infecção Sediada no Sistema Estomatognático em Pacientes Alérgicos a Penicilina – revisão de literatura [Monografia]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2012.

FERREIRA BLA. Identificação da atividade antibiótica e relação estrutura-atividade de moléculas de origem sintética e animal. [Dissertação]. Niterói: Universidade Federal Fluminense – Centro de Estudos Gerais – Instituto de Biologia – Programa de Neuroimunologia; 2007.

GUIMARAES, D. O; MOMESSO, L. da S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. Quím. Nova, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667, 2010.

MENDES SNC. Influência da terapia periodontalantimicrobiana local sistêmica na composição da micro-biota de diferentes nichos bucais. [Tese]. Guarulhos: Centro de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade de Guarulhos; 2012.

SAMARANAYAKE, L. Fundamentos de microbiologia e imunologia na odontologia. 4 Ed. Elsevier Brasil, 2012.

TORTAMANO, I. P., *et al*. Antibioticoterapia no tratamento de abscessos periapicais agudos: quando indicar e como proceder? Revista Odonto. v. 16, n. 32, p. 90-97, 2008.

Capítulo 02

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE *in vitro* E *in vivo* DA CASTANHA-DE-CAJU (*Anacardium occidentale L.*)

Geovanni de Morais Lima (1)
Ana Karoline da Silva Brito (2)
Renato Sampaio Mello Neto (3)
Jadder Marduc Vieira de Araújo Castro (3)
Thaís Sthéfane Quaresma de Sousa (3)
Manoel Pereira de Araújo Filho (3)
Débora Dias Cabral (4)
Nayra Danielly dos Santos Marques (5)
Romeu Breno Pierote de Sousa (3)
Paulo Humberto Moreira Nunes (6)
Maria do Carmo de Carvalho E Martins (7)

(1) Discente – Doutorado em andamento em Farmacologia/ Universidade de São Paulo.
(2) Discente – Doutorado em andamento em Biotecnologia/Universidade Federal do Piauí
(3) Discente – Graduação em andamento em Medicina/ Universidade Federal do Piauí
(4) Discente – Graduação em andamento em Medicina/Centro Universitário UNIFACID
(5) Discente – Graduação em andamento em Medicina/Centro Universitário UNINOVAFAPI
(6) Docente – Doutor. Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí
(7) Docente – Doutora, Departamento de Biofísica e Fisiologia da Universidade Federal do Piauí e Centro Universitário UNINOVAFAPI

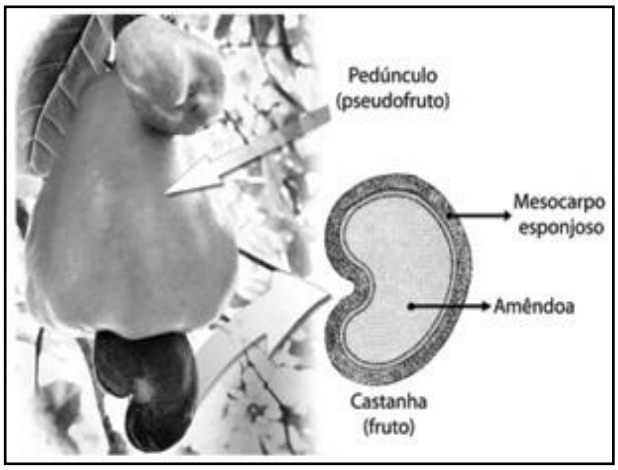
PALAVRAS-CHAVE:

Castanha-de-caju; Atividade Antioxidante; Suplemento nutricional.

INTRODUÇÃO

O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) é uma planta típica de regiões de clima tropical e subtropical, amplamente distribuída nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, apresentando nessa última região grande importância econômica (SANCHO *et al*., 2007). O fruto do cajueiro, a castanha-de-caju, é um aquênio que tem comprimento e largura variáveis, formato semelhante ao de um rim humano (**Figura 2.1**) e, que apresenta em sua parte mais externa uma casca coriácea lisa e mesocarpo alveolado, preenchido por um óleo de coloração escura, cáustico e altamente inflamável, chamado de líquido da casca da castanha do caju (LCC) (MAZZETTO *et al*., 2009). Na parte interna da castanha, encontra-se a película (ou tegumento) da amêndoa e a amêndoa, que é comestível e estruturalmente formada por dois cotilédones de cor marfim (PAIVA *et al*., 2000). O beneficiamento da castanha-de-caju contribui para a geração de empregos, renda e impostos em vários países, com destaque para Brasil, Índia, e Moçambique, grandes produtores de castanha-de-caju (SALEHI *et al*., 2019).

Figura 2.1 Imagem representativa de fruto e pedúnculo do cajueiro



Fonte: Adaptado de Mazzeto, Lomonaco e Mele (2009).

Existe ainda um pedúnculo (ou pseudofruto), que se prolonga ao fruto (**Figura 2.1**), apresenta cor amarela ou vermelha quando maduro, é maior e mais macio do que o fruto, e também é comestível (GAZZOLA *et al*., 2006). Além do beneficiamento da castanha-de-caju, o aproveitamento do pseudofruto do cajueiro permite a produção de bebidas, tais como cajuína, suco integral, néctares, licores, refrigerantes e aguardente, bem como a fabricação de doces em massa, em calda, seco "tipo ameixa", etc (PESSOA & LEITE, 2013).

A amêndoa da castanha-de-caju é um dos produtos com maior utilização dentre os derivados do cajueiro, sendo fonte de proteínas, lipídios, carboidratos e fibras, além de fósforo, ferro, zinco e magnésio. Apresenta ainda compostos bioativos, incluindo compostos fenólicos (taninos e ácido elágico), flavonoides (quercetina, campeferol e resveratrol), isoflavonas (genisteína e daidzeína), terpenos, compostos organossulfurosos e tocoferol, os quais possuem atividade antioxidante que auxiliam na regulação das espécies reativas de oxigênio (EROs) (COSTA & JORGE, 2011).

Nesse contexto, os antioxidantes presentes em alimentos podem proporcionar efeito benéfico para a saúde (JIANG *et al*., 2012), pois podem auxiliar na manutenção do equilibrio entre os sistemas pró-oxidantes e antioxidantes no organismo e, assim proteger contra danos resultantes do estresse oxidativo; desequilíbrio caracterizado por maior produção/ação das EROs e menor ação de antioxidantes endógenos enzimáticos (glutationa peroxidase, catalase e superóxido dismutase) ou não enzimáticos (peptídeos de histidina, da transferrina e ferritina), entre outros. Esse desequilíbrio induz a lesão celular por oxidação direta de biomoléculas (SIES, 2015).

O excesso de EROs tem sido amplamente relacionado com o estilo de vida moderno, que

inclui maus hábitos alimentares, sedentarismo, tabagismo, doenças crônicas não transmissíveis, entre outros (BARBOSA *et al*., 2010). Esse excesso de EROs pode ser combatido por antioxidantes endógenos enzimáticos (glutationa peroxidase, catalase e superóxido dismutase) ou não enzimáticos (peptídeos de histidina, da transferrina e ferritina), entre outros (BARREIROS, 2006). No entanto, os componentes celulares não são totalmente protegidos por antioxidantes endógenos, e é bem estabelecido que antioxidantes obtidos da dieta são indispensáveis para a defesa apropriada contra a oxidação (TAN *et al*., 2018; CERQUEIRA *et al*., 2007).

Os possíveis benefícios à saúde associados ao consumo de castanhas estão relacionados à ação sinérgica de ácidos graxos e compostos bioativos com atividade antioxidante nelas presentes (BLOMHOFF *et al*., 2006; ROS, 2009; YANG, 2009). Nesse sentido, atividade antioxidante *in vitro* foi demonstrada em preparações da amêndoa (BAPTISTA *et al*., 2018) e em frações dos subprodutos do pedúnculo do caju, sendo a atividade nos subprodutos do pedúnculo relacionada com a presença de ácidos fenólicos (ácidos caféico, gálico, ferúlico, protocatecuico, entre outros) (BROINIZI, 2007). Além disso, compostos com atividade antioxidante estão presentes no tegumento da castanha-de-caju, com destaque para os polifenóis, como catequinas e epicatequinas (CHAVES, 2010; OLIVEIRA, 2016).

Marcadores de estresse oxidativo foram avaliados em diversos estudos com alimentação contendo amêndoas ricas em ácidos graxos monoinsaturados. Nesse sentido, o consumo de dietas ricas em avelãs (DURAK *et al*., 1999), pistaches (KOCYIGIT *et al*., 2006) e amêndoa de macadâmia (GARG *et al*., 2007) produziram melhora do estresse oxidativo. Em estudo com seres humanos, Jenkins *et al*. (2008) identificaram redução em marcadores de estresse oxidativo em homens hiperlipidêmicos e mulheres na pós-menopausa após suplementação com amêndoas, atribuído à atividade antioxidante de compostos bioativos nelas encontrados.

Contudo, não foram identificados estudos relacionados aos efeitos do consumo de amêndoas e, de modo especial, castanha-de-caju em animais ou humanos saudáveis e em fase de crescimento. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antioxidante *in vitro*, bem como o efeito de alimentação enriquecida com amêndoas de castanha-de-caju (*Anacardium occidentale* L.) na atividade antioxidante e peroxidação lipídica em ratos em crescimento.

MÉTODO

Obtenção das amêndoas de castanha-de-caju

As amêndoas de castanha-de-caju foram obtidas de cultivo convencional na zona rural do município de Alto Longá (PI) e, posteriormente, selecionadas e trituradas em liquidificador industrial, sendo as farinhas de amêndoas armazenadas em recipientes hermeticamente fechados em geladeira.

Avaliação da atividade antioxidante *in vitro* de amêndoas da castanha-de-caju

A avaliação da atividade antioxidante *in vitro* foi realizada pelo método de sequestro do radical livre 2,2 difenil-1-pricril-hidrazil (DPPH). As determinações foram realizadas em triplicata em extratos metanólico (EM), etanólico (EE) e aquoso (EA) nas concentrações de 10% e 20% (peso/volume) de amêndoa de castanha-de-caju. As leituras

foram realizadas em espectrofotômetro a 517nm, após 10, 30 e 60 minutos do início da reação.

Os resultados foram apresentados como média e erro padrão da média. A análise estatística foi realizada por meio de análise de variância de uma via seguida de pós teste de Tukey. O nível de significância foi estabelecido em $p<0,05$. As análises foram realizadas no software GraphPad Prism® versão 7.0.

Avaliação da atividade antioxidante *in vivo* de amêndoas da castanha-de-caju

Animais e grupos experimentais

Foram utilizados 18 ratos machos Wistar, recém-desmamados, com peso corporal entre 40 e 50g, provenientes do biotério do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí. Os animais foram mantidos durante o experimento no laboratório de pesquisa do Departamento de Biofísica e Fisiologia – Campus Ministro Petrônio Portella. Os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas individuais e submetidos a condições externas controladas, em sala climatizada com temperatura ambiente de 25±1°C e ciclo de 12h claro/12h escuro, com acesso *ad libitum* à ração e água.

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos com nove animais cada, que foram tratados durante 90 dias, conforme a seguir apresentado: grupo Controle, mantido com ração padrão para ratos (ração Labina-Purina®); e o grupo castanha-de-caju, mantido com ração padrão enriquecida com castanha-de-caju na proporção de 10g para cada 100g do peso total da ração.

Para o preparo da ração com adição de amêndoas de castanha-de-caju, as amêndoas foram trituradas e, a farinha obtida foi acrescentada à ração comercial padrão (ração Labina-Purina®), também triturada, na proporção de 10g de castanha para cada 100g do peso total da ração. O procedimento foi realizado semanalmente e após o preparo da ração enriquecida, essa ficava guardada em recipiente fechado na geladeira.

Acompanhamento de ingestão alimentar e do crescimento ponderal e linear

Para avaliação do efeito da adição de amêndoas de castanha-de caju no consumo alimentar e no crescimento dos animais, ao longo de todo o período experimental, foram realizadas determinações de peso corporal a cada dois dias, do consumo de ração diariamente, e do comprimento nasocaudal de cada animal semanalmente. Para a determinação do consumo alimentar, diariamente foi fornecida nos comedouros das gaiolas metabólicas quantidade conhecida de ração padrão ou enriquecida com castanha-de-caju. O consumo foi determinado pela diferença entre a quantidade colocada e a quantidade restante 24 horas depois.

Determinação do perfil lipídico e marcadores bioquímicos de atividade antioxidante e peroxidação lipídica

Ao final do período de tratamento, após jejum de 12 horas, os animais foram eutanasiados por administração de sobredose de tiopental sódico (100mg/kg) misturada com lidocaína (10mg/mL) por via intraperitoneal. Amostras de sangue foram obtidas para posterior determinação dos marcadores bioquímicos do metabolismo (glicemia e perfil lipídico) e de peroxidação lipídica (malondialdeído), bem como amostras de fígado para os marcadores de atividade antioxidante catalase e grupos sulfídricos não proteicos.

As concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total e colesterol HDL (HDLc) foram

determinadas por meio de método enzimático colorimétrico, utilizando-se reagentes Labtest® segundo as especificações do fabricante.

As concentrações de malondialdeído (MDA) foram determinadas pelo método do ácido tiobarbitúrico (TBARS) e os resultados expressos em nmol/mL de malondialdeído.

A atividade da catalase foi determinada em homogenato de tecido hepático e a quantificação foi realizada por decomposição do peróxido de hidrogênio mediante decréscimo da densidade ótica a 230nm, com a redução da absorbância acompanhada por espectrofotometria.

A determinação dos grupos sulfídricos não proteicos (GSHNP) foi realizada pelo método de Sedlak e Lindsay (1968), baseado na reação do 5,5 ditiobis (2-ácido nitrobenzóico) (DTNB – reagente de Ellman) com tiol livre, originando um dissulfeto. A leitura da absorbância a 412nm foi realizada em espectrofotômetro.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais da Universidade Federal do Piauí (CEEA/UFPI 080/2012), e todos os procedimentos relacionados ao uso de animais foram realizados em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Experimentação Animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA e pela legislação nacional em vigor, Lei 11.794, de 08.10.2008 e Lei 9.605, de 12.02.98.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média e erro padrão da média. A análise estatística da atividade antioxidante in vitro foi realizada através do teste Anova de Duas vias com pós teste de Tukey e a análise da atividade antioxidante *in vivo* foi realizada por meio de teste t de Student não pareado bicaudal. O nível de significância foi estabelecido em $p<0,05$. As análises foram realizadas no software GraphPad Prism® versão 7.0.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atividade antioxidante *in vitro* da amêndoa da castanha-de-caju

Na **Tabela 2.1** são apresentados os valores de atividade antioxidante para os três extratos analisados (aquoso, metanólico e etanólico). Como observado, todos os extratos apresentaram capacidade antioxidante, uma vez que foram eficazes no sequestro de radicais de difenil-picril-hidrazil (DPPH), e todos os extratos com castanha a 20% apresentaram atividade antioxidante significativamente maior ($p<0,05$) do que a observada no respectivo extrato com castanha a 10%. O extrato que apresentou maior atividade antioxidante foi o extrato metanólico, em ambas as concentrações. Resultado semelhante foi encontrado ao avaliar a atividade antioxidante da amêndoa da castanhola (*Terminalia catappa* L.), em que foi demonstrada atividade antioxidante moderada no extrato metanólico da amêndoa, que foi atribuída à presença de flavonoides e taninos do extrato (SANTOS *et al*., 2014).

O maior efeito antioxidante *in vitro* do extrato metanólico da amêndoa da castanha-de-caju provavelmente resulta de sua capacidade de extrair maior quantidade de compostos lipossolúveis, os quais podem estar associados à atividade antioxidante, também referida em outro estudo de atividade *in vitro* de subprodutos do cajueiro (SALEHI *et al*., 2020).

Tabela 2.1 Atividade antioxidante *in vitro*, pelo método DPPH, dos extratos aquoso, metanólico e etanólico da castanha a 10%, após 10, 30 e 60 minutos de reação

	%AA EM CADA TEMPO DE DETERMINAÇÃO		
	10'	**30'**	**60'**
Extrato a 10%			
Aquoso	17,32 ± 0,31	28,26 ± 3,55	35,4 ± 5,84
Metanólico	25,4 ± 0,5*	33,95 ± 0,76*	40,02 ± 0,81
Etanólico	14,55 ± 0,61	19,28 ± 0,73	22,11 ± 1,92
Extrato a 20%			
Aquoso	34,79 ± 1,27	48,11 ± 1,06	62,68 ± 3,62
Metanólico	46,22 ± 1,41*	59,4 ± 0,73*	68,15 ± 1,97*
Etanólico	24,84 ± 0,6	31,86 ± 0,68	36,9 ± 0,44

%AA: Percentual de atividade antioxidante. Teste t não pareado; p<0,05 em relação ao respectivo extrato a 10%. Os experimentos foram realizados em triplicata.

Atividade antioxidante *in vivo* da amêndoa da castanha-de-caju

Quanto à atividade antioxidante *in vivo* (**Tabela 2.2**), não houve diferenças estatisticamente significativas (p<0,05) na atividade da catalase e concentração de grupos sulfidrílicos não protéicos (GSHNP), no fígado dos animais tratados com ração acrescida de castanha quando comparados aos que receberam ração padrão. Também não foi encontrado efeito da castanha-de-caju nas concentrações plasmáticas de MDA, substância considerada como um marcador do processo de peroxidação lipídica no organismo. Trata-se de um subproduto da oxidação da LDL (HALLIWELL & WHITEMAN, 2004). Os resultados aqui encontrados indicam que o consumo de ração suplementada com castanha-de-caju por ratos em crescimento, não aumenta a peroxidação lipídica e, dessa forma, parece não contribuir para o estresse oxidativo, uma vez que os valores encontram-se semelhantes aos observados no grupo mantido com ração padrão para ratos.

Tabela 2.2 Concentração plasmática de malondialdeído (MDA), atividade da catalase no plasma e concentração de GSHNP em tecido hepático de ratos jovens (n = 9 animais/grupo) alimentados com ração comercial padrão para ratos (ração Purina labina) com ou sem adição de amêndoas de castanha de caju 10% (g/100 g ração) durante 90 dias

MARCADOR	CONTROLE (N=9)	CASTANHA (N=9)
MDA plasmático (mmol/mL)	0,40±0,05	0,39±0,05
Atividade da catalase hepática (mmol/ mg/min)	131,74±27,88	81,50±14,37
GSHNP hepático (mmol/g)	98,52±7,81	92,43±9,32

*: p<0,05 quando comparado com o grupo Controle.

Uma possível explicação para a ausência de efeito da castanha-de-caju nos parâmetros de atividade antioxidante avaliados neste estudo, pode estar relacionada ao fato do estudo ter sido realizado em animais jovens e saudáveis. Destaca-se que em trabalho realizado por Fusco *et al* (2020), utilizando modelo de isquemia intestinal e lesão de reperfusão em ratos machos *Sprague Dawley*, a administração de castanha-de-caju na dose de 100mg/kg por 3 dias, via gavagem, 12 horas após indução de isquemia, produziu aumento das enzimas antioxidantes catalase (CAT), superóxido dismutase, glutationa S-transferase (GST) e glutationa peroxidase (GPx), bem como da glutationa

(GSH), em comparação com animais que receberam apenas veículo.

A ação das enzimas CAT e GPx contribui para impedir o acúmulo de peróxido de hidrogênio e, desse modo, reduzindo a geração do radical OH, contra o qual não há sistema enzimático de defesa. Assim, evidencia-se a extrema importância da manutenção do equilíbrio entre as enzimas antioxidantes para a manutenção da integridade celular (FERREIRA, MATSUBARA, 1997). As GSTs desempenham várias ações fisiológicas, que incluem o sequestro e transporte de compostos hidrofóbicos endógenos, como hormônios esteróides, grupo heme, bilirubinas, ácidos da bile e seus metabólitos (SALINAS; WONG, 1999). A GSH é uma molécula que atua como antioxidante e detoxificante, bem como no transporte de aminoácidos, síntese protéica e de ácidos nucléicos, regulação enzimática, proteção do organismo contra radiações solares e na regulação da apoptose (FORMAN *et al*., 2009).

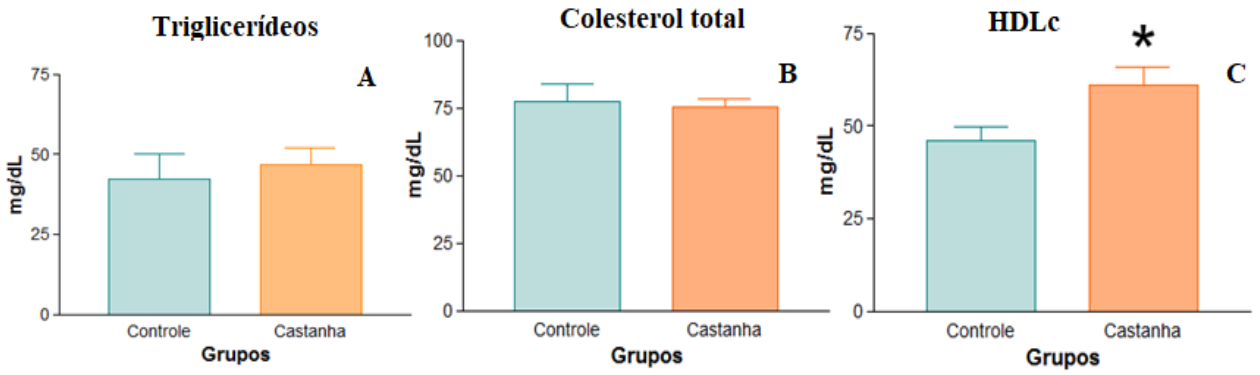
Em estudo clínico com pacientes em hemodiálise, avaliando os efeitos da suplementação com castanha do Brasil, Stockler-Pinto *et al.* (2009) demonstraram associação entre o consumo da castanha do Brasil e o aumento da atividade da GPx, que foi atribuído, principalmente, ao elevado conteúdo de selênio encontrado nessa amêndoa, resultando em aumento da atividade do sistema antioxidante. De modo semelhante, Cominetti *et al*. (2012), ao avaliar os efeitos do consumo de castanha de Brasil em mulheres obesas, identificaram aumento da atividade de GPx, assim como da concentração de selênio eritrocitário.

Ao considerar o impacto do MDA na peroxidação e, indiretamente, na atividade antioxidante, destaca-se que Fernandes (2011), investigando os efeitos da dieta hiperlipídica associada ou não à amêndoas de baru, amendoim ou castanha-do-pará, encontrou valores aumentados de MDA em quase todos os grupos estudados, quando comparados ao grupo padrão. Contudo, ainda assim os níveis de MDA foram menores em animais com dieta hiperlipídica associada à alguma das nozes em relação ao grupo que recebeu apenas a dieta hiperlipídica.

Ao avaliar o efeito do consumo de ração adicionada de amêndoas de castanha-de-caju durante 90 dias em animais em crescimento, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto às concentrações séricas de triglicerídeos e colesterol total (**Figura 2.2**). Por outro lado, o grupo Castanha apresentou valores de HDL-colesterol significativamente maiores ($p<0,05$) do que o grupo alimentado com ração padrão (**Figura 2.2**).

Esses resultados mostram efeitos benéficos da amêndoa de castanha-de-caju no lipidograma e estão possivelmente relacionados com a presença de ácidos graxos monoinsaturados, influenciando positivamente as lipoproteínas plasmáticas carreadoras de colesterol. Tal ação reflete em um perfil lipídico menos aterogênico, além de corroborar ausência de repercussões negativas na peroxidação lipídica, determinada por meio da quantificação da concentração plasmática de MDA.

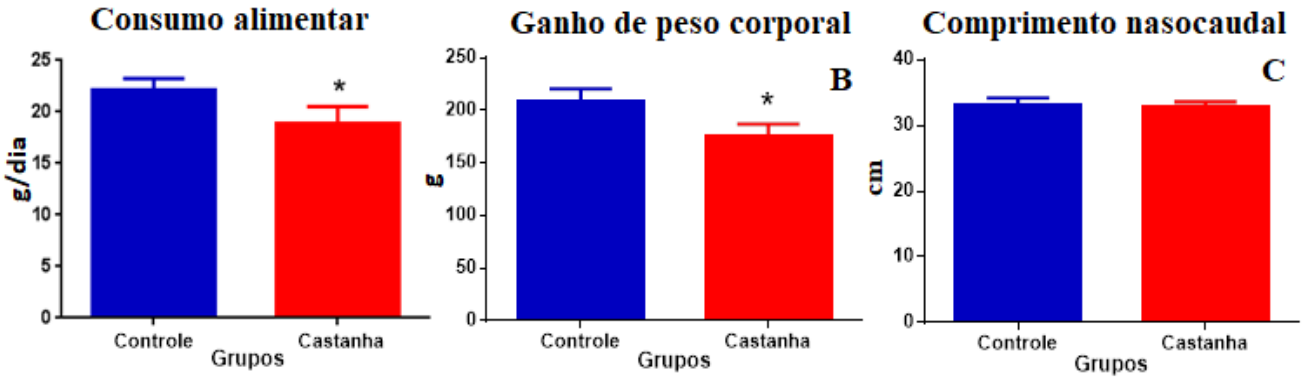
Figura 2.2 Concentração sérica de triglicerídeos (A), colesterol total (B) e HDLc de ratos jovens (n = 9 animais/grupo) alimentados com ração comercial padrão para ratos (Labina-Purina®) com ou sem adição de amêndoas de castanha-de-caju 10% (g/100 g ração) durante 90 dias



Cada coluna representa a média ± EPM (erro padrão da média; n = 9 animais/grupo. *p<0,05 em relação ao controle (teste t não pareado).

Adicionalmente, foram investigados os efeitos da alimentação com amêndoas de castanha-de-caju sobre o consumo alimentar e crescimento dos animais. Em relação ao consumo diário de ração, o grupo Castanha-de-caju apresentou consumo médio de ração significativamente menor (p<0,05) ao do grupo Controle (**Figura 2.3 A**), provavelmente em razão do maior teor de lipídios e proteínas presentes na castanha-de-caju. Nesse sentido, tanto a quantidade quanto o perfil de ácidos graxos da fonte lipídica consumida têm sido associados à maior saciedade (DIAS *et al.*, 2019).

Figura 2.3 Consumo diário de ração (A), ganho de peso corporal (B) e comprimento nasocaudal de ratos jovens (n = 9 animais/grupo) alimentados com ração comercial padrão para ratos (ração Purina labina) com ou sem adição de amêndoas de castanha de caju 10% (g/100 g ração) durante 90 dias



Cada coluna representa a média ± EPM (erro padrão da média); n = 9 animais/grupo. *p<0,05 em relação ao controle (teste t não pareado).

Redução de consumo alimentar relacionado com maior conteúdo de proteína foi referida por Noakes *et al*. (2005) que, fornecendo ração para ratos com 14 ou 50% de proteínas *ad libitum* durante seis meses verificaram diminuição de 18% no consumo de ração no grupo que recebeu a maior quantidade de proteínas.

Dessa forma, neste estudo, a menor ingestão alimentar pelos animais do grupo que recebeu ração com adição de amêndoas de castanha-de-caju pode ser devida, pelo menos em parte, ao

mecanismo de regulação homeostática da saciedade, segundo o qual ocorre compensação da ingestão alimentar do animal pela maior saciedade em função do valor energético total da dieta (MATOS *et al*., 2005).

Ao considerar o efeito do consumo de amêndoas de castanha-de-caju no peso corporal, observou-se que o grupo Castanha apresentou ganho de peso significativamente menor ($p<0,001$) em relação ao grupo Controle (**Figura 2.3 B**). De modo semelhante, estudo realizado com ratos dislipidêmicos demonstrou associação inversa entre o consumo de amêndoas de castanha-de-caju torradas e ganho de peso (DIAS *et al*., 2019).

Quanto ao comprimento nasocaudal, embora o consumo diário de ração e o ganho de peso tenham sido significativamente menores no grupo castanha, quando comparado ao controle, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação ao crescimento dos ratos que receberam ração adicionada de castanha e os ratos com ração padrão (**Figura 2.3 C**). Indicando que o consumo diário de amêndoas de castanha-de-castanha não interferiu no crescimento linear dos animais.

CONCLUSÃO

A análise dos resultados obtidos indica que o extrato metanólico da castanha-de-caju apresentou importante atividade antioxidante *in vitro*, e que a adição de castanha na ração comercial padrão na alimentação de ratos jovens, na proporção e tempo de tratamento aqui utilizados, promoveu redução da ingestão alimentar e do ganho de peso corporal dos animais, sem interferir no seu crescimento. Ademais, apesar do seu conteúdo elevado em lipídios, não aumentou a peroxidação lipídica e nem produziu alterações em parâmetros relacionados ao mecanismo de defesa antioxidante aqui avaliados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAPTISTA, A. *et al*. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Crude Extracts and Fractions of Cashew (Anacardium occidentale L.), Cajui (Anacardium microcarpum) , and Pequi (Caryocar brasiliense C.): A Systematic Review. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v.18 p. 1, 2018.

BARBOSA, K. B. F. *et al*. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Revista de Nutrição, v.23, p. 629, 2010.

BARREIROS, A. L *et al*. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. Quimica Nova, v. 29, n. 1, p. 113, 2006.

BLOMHOFF, R. *et al*. Health benefits of nuts: potential role of antioxidants. British Journal of Nutrition, v. 96, n.2, p. S52, 2006.

BROINIZI, P. R. B. *et al*. Avaliação da atividade antioxidante dos compostos fenólicos naturalmente presentes em subprodutos do pseudofruto de caju (*Anacardium occidentale L*.). Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas, v. 27, n. 4, p. 902, 2007.

CERQUEIRA, F. M. *et al*. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. Química Nova, v. 30, n. 2, p. 441, 2007.

CHAVES, M. H. *et al*. Fenóis totais, atividade antioxidante e constituintes químicos de extratos de Anacardium occidentale L., Anacardiaceae. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 20, p. 106, 2010.

COMINETTI, C. *et al*. Associations between glutathione peroxidase-1 Pro198Leu polymorphism, selenium status, and DNA damage levels in obese women after consumption of Brazil nuts. Nutrition, v. 27, p. 891, 2011.

COSTA, T. & JORGE, N. Compostos Bioativos Benéficos Presentes em Castanhas e Nozes. UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde, v. 13, n. 3, p. 195, 2011.

DIAS, C. C. Q. *et al*. Cashew nuts (Anacardium occidentale L.) decrease visceral fat, yet augment glucose in dyslipidemic rats. PLoS One, v. 14, n. 12, p. e0225736 (1-22), 2019.

DURAK, I. *et al*. Hazelnut supplementation enhances plasma antioxidant potential and lowers plasma cholesterol levels. Clinica Chimica Acta, v. 284, n. 1, p. 113, 1999.

FERNANDES DC. Efeito da amêndoa de baru, amendoim e castanha-do-pará no perfil sérico e na peroxidação de lipídios em ratos com dieta hiperlipídica. [Dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2011.

FERREIRA, A. L. A. & MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 43, n.1, p. :61, 1997.

FORMAN, H. J. *et al*. Glutathione: overview of its protective roles, measurements, and biosynthesis. Molecular Aspects of Medicine, v. 30, p. 1, 2009.

FUSCO, R. *et al*. Consumption of Anacardium occidentale L. (Cashew Nuts) Inhibits Oxidative Stress through Modulation of the Nrf2/HO−1 and NF-kB Pathways. Molecules, v. 25, n. 19, p. 4426, 2020.

GARG, M. L. *et al*. Macadamia nut consumption modulates favourably risk factors for coronary artery disease in hypercholesterolemic subjects. Lipids, v. 42, n. 6, p. 583, 2007.

GAZZOLA, J. *et al*. A amêndoa da castanha-de-caju: composição e importância dos ácidos graxos-produção e comércio mundiais. In: Congresso Da Sociedade Brasileira De Economia E Sociologia Rural, 14., 2006, Anais. Fortaleza: SOBER,14p. 1 CD-ROM, 2006.

HALLIWELL, B. & WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? British Journal of Pharmacology, v. 142, n. 2, p. 231, 2004.

JENKINS, D. J. A. *et al*. Almonds reduce biomarkers of lipid peroxidation in older hyperlipidemic subjects. Journal of Nutrition, Philadelphia, v. 138, n.5, p. 908, 2008.

JIANG, R. *et al*. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. American Journal of Epidemiology, v. 163, p. 222, 2006.

KOCYIGIT, A. *et al*. Effects of pistachio nuts consumption on plasma lipid profile and oxidative status in healthy volunteers. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, v. 16, n. 3, p. 202, 2006.

MAZZETTO, S. E *et al*. Óleo da castanha de caju: oportunidades e desafios no contexto do desenvolvimento e sustentabilidade industrial. Química Nova, v.32, n.3, p.732, 2009.

PAIVA, F. F. A. *et al*. Aproveitamento industrial do caju. Embrapa Agroindústria Tropical. Documentos, 2000.

PESSOA PPFA & LEITE LAS. Desempenho do agronegócio caju brasileiro. In: ARAÚJO, J.P.P. de (Ed.). Agronegócio caju: práticas e inovações. Brasília, DF: Embrapa, 2013. parte 1, cap. 1, p.19-39.

OLIVEIRA, N.F. Isolamento dos constituintes do tegumento da castanha de caju (TCC) e avaliação do seu potencial como antioxidante natural [Tese]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2016.

ROS, E. Nuts and novel biomarkers of cardiovascular disease. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 89, n. 5, p. 1649S, 2009.

SALEHI, B. *et al*. Anacardium Plants: Chemical,Nutritional Composition and Biotechnological Applications. Biomolecules, v. 9, n. 9, p. 465, 2019.

SALEHI, B. *et al*. Antioxidant, Antimicrobial, and Anticancer Effects of Anacardium Plants: An Ethnopharmacological Perspective. Frontiers in Endocrinology, v. 11, p. 295, 2020.

SALINAS, A.E.; WONG, M.G. Glutathione S-transferases — a review. Current Medicinal Chemistry, v. 6, n. 4, p. 279–309, 1999.

SANTOS, L. O. *et al*. Prospecção fitoquímica e avaliação da atividade antioxidante da castanha da amendoeira da praia (Terminalia Catappa Linn). In: 37a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. In: Sociedade Brasileira de Química, Natal, 2014.

SANCHO, S. O. *et al*. Alterações químicas e físico-químicas no processamento de suco de caju (*Anacardium occidentale L*.). Ciência e Tecnologia de Alimentos, v. 27, n. 4, p. 867-871, 2007.

SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biology, v. 4, p. 180, 2015.

STOCKLER-PINTO, M. B. *et al.* Effect of Brazil nut supplementation on the blood levels of selenium and glutathione peroxidase in hemodialysis patients. Nutrition, v.26, n.11,p.1065, 2010.

TAN, B. L *et al*. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? Oxidative Medicine and Cellular Longevity, v. 2018, p.1, 2018.

YANG, J. Brazil nuts and associated health benefits: A review. Food science and technology, v. 42, n. 10, p. 1573, 2009.

Capítulo 03

ATUALIZAÇÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, TERAPIAS FARMACOLÓGICAS E

Ruan Teixeira Lessa (1)

Yasmin Jawhari Da Silva (1)

Guilherme Neumann De Araujo (2)

(1) Medicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC-JF).
(2) Docente – Neurologista do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos (UNIPAC-JF).

PALAVRAS-CHAVE:

Doença de Alzheimer; Diagnóstico; Terapêutica; Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde:

> "A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais" (BRASIL, 2017).

Além disso, é caracterizada como uma doença multifatorial impulsionada por fatores de risco genéticos e modificáveis no estilo de vida (ROLANDI *et al*., 2020).

Em 2018, o Relatório Mundial de Alzheimer, concedido pela *Alzheimer Disease International* (ADI), realizou projeções globais para a demência. Em 2020, eram mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo vivendo com demência, esse número quase dobrará a cada 20 anos, com perspectivas de chegar a 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050. Vale salientar ainda, que a DA afeta 50-60% das pessoas com demência. Em relação à incidência, são mais de 9,9 milhões de novos casos a cada ano em todo o mundo. Dessa forma, o custo total estimado em saúde para demência foi de US$ 818 bilhões em 2015. E hoje, está acima de 1 trilhão (PATTERSON, 2018).

O psiquiatra e neuropatologista alemão, Alois Alzheimer, descreveu pela primeira vez uma síndrome de demência progressiva e identificou as alterações neuropatológicas associadas à sua apresentação clínica em 1906; e publicou suas descobertas no ano seguinte (ZILKA & NOVAK, 2006). As principais proteínas relacionadas à fisiopatologia da DA são duas: a primeira é a beta-amiloide, que atinge níveis anormais no cérebro do indivíduo com a doença e assim, há a formação de placas que se acumulam entre os neurônios e interrompem a função celular. A outra é chamada tau, que também alcança níveis irregulares e desenvolve emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios, o que leva ao bloqueio do sistema de transporte dessas células. Mas é fato que os cientistas não sabem exatamente como essas proteínas se relacionam entre si, ou o que faz com que cresçam a níveis tão prejudiciais (ADI, 2019).

Dentre os fatores de risco conhecidos e validados para demência, há os que podem ser modificados, como a hipertensão e a diabetes, enquanto existem os não modificáveis, como idade e histórico familiar. Dentre os 12 fatores modificáveis, se houver modificação de todos eles, seria possível prevenir ou atrasar até 40% dos casos de demência. Para mais, são considerados de risco: o sedentarismo; tabagismo; alcoolismo; poluição atmosférica; traumas cranioencefálicos; contato social infrequente; baixo nível educacional; obesidade; depressão e deficiência auditiva (LIVINGSTON *et al*., 2020). Há ainda a questão do sono, em que é elucidada a inversa relação entre idade/qualidade de sono e o aparecimento precoce de Alzheimer com subsequente morte neuronal, perdas sinápticas e atrofia cerebral (LIVINGSTON *et al*., 2020; LESSA *et al*., 2020).

Os fatores genéticos também correspondem a riscos conhecidos para demência e existem mais de 20 genes relacionados a isso. O gene APOE foi o primeiro conhecido por aumentar o risco de uma pessoa desenvolver a doença de Alzheimer e ainda é o gene de risco mais fortemente relatado. Vale evidenciar que as mulheres são mais propensas a desenvolver a doença de Alzheimer do que os homens, quando apresentam APOE ε4, mesmo considerando o fato de que as mulheres vivem

mais, em média. Contudo, as razões para esse fato ainda não são esclarecidas (LIVINGSTON *et al*., 2020).

Em relação aos genes que causam diretamente a demência, como APP, PSEN1 e PSEN2, são raros e estima-se que sejam responsáveis por menos de 1% dos casos (LIVINGSTON *et al*., 2020), contudo, outros estudos demonstram até 5% deles. Aliás, é importante reconhecer que mutações em genes da DA familiar, como nos supracitados, são responsáveis por apenas 30% a 50% dos casos de herança dominante e início precoce (FRIDMAN *et al.*, 2004), nas quais os sintomas geralmente se desenvolvem antes dos 60 anos (LIVINGSTON *et al*., 2020).

A fisiopatologia da Diabetes Mellitus tipo 2 foi relacionada ao Alzheimer. Isto é, aparentemente, devido à alta glicemia, a produção de espécies reativas de oxigênio e uma cascata inflamatória desencadeiam alterações vasculares importantes. Além disso, a disfunção endotelial causa também uma desregulação neurovascular. E, devido aos produtos finais gerados pela glicação avançada na Diabetes, a deposição das placas de proteínas beta-amiloide no sistema nervoso podem ser potencializadas, já que a disfunção mitocondrial das células esteve relacionada ao processo patológico (MENEZES *et al.*, 2020).

É interessante evidenciar que opioides, medicamentos amplamente utilizados por adultos mais velhos, foram associados a um risco ligeiramente maior para DA. No estudo em questão, coorte populacional (n=3.434) de indivíduos com idade mediana de 74 anos, o resultado foi evidenciado entre as pessoas com maior uso cumulativo de opioides prescritos, em comparação com pessoas com pouco ou nenhum uso (HR ajustado para todas as causas de demência 1,29 IC 95% 1,02- 1,62). Observa-se um padrão semelhante para anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), outra classe amplamente usada de analgésicos (HR ajustado para as causas de demência 1,31, IC 95% 1,07- 1,62). Os opioides modulam o comportamento da micróglia, células imunes do cérebro que medeiam a inflamação, promovendo apoptose, inclusive de neurônios; e dessa forma, esses medicamentos podem contribuir para o declínio cognitivo e, portanto, para doenças neurodegenerativas, incluindo a DA (DUBLIN *et al.*, 2015).

É sabido que no rastreio laboratorial da DA, o *Positron Emission Tomography* (PET) e a ressonância magnética geram imagens tridimensionais para estudo e podem evidenciar a redução da massa cerebral. Assim, em um determinado tipo de PET, é possível verificar depósitos de amiloide e mudanças inflamatórias no cérebro. Esses exames conseguem inclusive exibir o acúmulo de amiloide muitos anos antes de os sintomas aparecerem (PATTERSON, 2018). É necessário esclarecer que os únicos métodos validados para identificar a deposição da proteína beta-amiloide no cérebro são imagens de PET ou medição no líquido cefalorraquidiano (NAKAMURA *et al*., 2018). Dessa maneira, os cientistas buscam realizar pesquisas de drogas mais eficazes ou mesmo rastreio precoce da doença, através de biomarcadores de sangue, por métodos como a imunoprecipitação e a espectrometria de massa, com o objetivo de explorar maneiras de descobrir como a doença pode ser retardada, ou interrompida com custos diagnósticos reduzidos (PATTERSON, 2018; NAKAMURA *et al*., 2018; KIDDLE *et al*., 2018; BENDLIN & ZETTERBERG, 2019).

Nesse contexto, num estudo de coorte para detecção de biomarcadores beta 42 e beta 40 no plasma sanguíneo através da espectrometria de massa, foi realizada uma comparação entre o exame de sangue e a tomografia

computadorizada por emissão de pósitrons (na sigla em inglês, PET-TC) para diagnosticar a amiloidose cerebral. O estudo envolveu 158 adultos com mais de 50 anos, desses 148 apresentavam uma cognição considerada normal e 10 não. A pesquisa constatou que a presença desses biomarcadores, combinada com a idade e o gene APOE ε4 aumenta a precisão do exame para 94% no diagnóstico da amiloidose cerebral, sendo capaz de rastrear indivíduos cognitivamente normais, que podem evoluir para DA.

Ademais, foi verificado que os exames de sangue de alguns participantes foram considerados falso-positivos inicialmente, já que suas tomografias não demonstraram lesões. No entanto, cerca de 4 anos depois, algumas dessas pessoas refizeram tomografias que apresentaram alterações. Em outros termos, aqueles testes não eram negativos, mas sim diagnósticos precoces, sendo considerados mais eficazes que a tomografia (SCHINDLER *et al*., 2019).

Atualmente existem dois tipos de medicamentos disponíveis para tratar pacientes com Alzheimer, os quais atuam sobre alguns dos sintomas, porém não determinam o melhor tratamento. São eles: os inibidores da colinesterase – donepezila, rivastigmina e galantamina, os quais impedem a enzima acetilcolinesterase de quebrar a acetilcolina. O que ajuda a transmitir impulsos nervosos entre os neurônios, manter a memória e todas as outras funções cognitivas em funcionamento. E o chamado receptor NMDA ou memantina, a qual tenta bloquear os efeitos do glutamato, neurotransmissor excitatório mais importante do sistema nervoso, que em quantidades excessivas no cérebro de pacientes com DA, causa danos às células cerebrais (PATTERSON, 2018).

De modo complementar, o uso de uma terapia programática e personalizada demonstrou resultados promissores e alternativos ao uso de medicamentos. Isto é, avaliações com pacientes selecionados têm evidenciado que a perda de memória pode ser revertida e essa melhoria sustentada. Através de um programa terapêutico complexo que envolve mudanças abrangentes na dieta, estimulação do cérebro, exercício físico, otimização de sono, medicamentos e vitaminas específicas, além de vários passos adicionais que afetam a química do cérebro. Melhorias como aumento da área hipocampal, memória de longo prazo, reconhecimento de faces, clareza mental e vocabulário, foram observados após meses de tratamento (BREDESEN *et al.*, 2016). A terapia ocupacional, que dispõe de uma série de estratégias para trabalhar a autonomia e independência do paciente, através de atividades de estímulo à memória e ao gerenciamento das atividades diárias, demonstrou bons resultados (FALCÃO *et al.*, 2020).

Contudo, não há cura para o Alzheimer de forma definitiva, mas a condição pode ser mais gerenciável e até reversível em certos casos (BREDESEN *et al*., 2016).

Apesar do que se sabe, é imprescindível que investimentos científicos sobre a demência sejam explorados. Desse modo, a presente revisão busca averiguar os avanços no diagnóstico da Doença de Alzheimer e as novas possibilidades de tratamento. Além de explorar quais os fatores de risco da doença, e a implicação de suas modificações como forma de tratamento preventivo.

MÉTODO

Entre janeiro a fevereiro de 2021 foi realizada uma revisão sistemática baseada no

levantamento de dados da literatura, publicados no período de 2015 a fevereiro de 2021. Os motores de busca dos trabalhos científicos e bases de dados consultadas foram: SciELO, PubMed BVS-Bireme, MEDLINE, IBECS e LILACS. Além de relatórios concedidos pela *Alzheimer Disease International* (ADI), uma federação internacional de associações de Alzheimer e demência, em conjunto à Organização Mundial da Saúde (OMS).

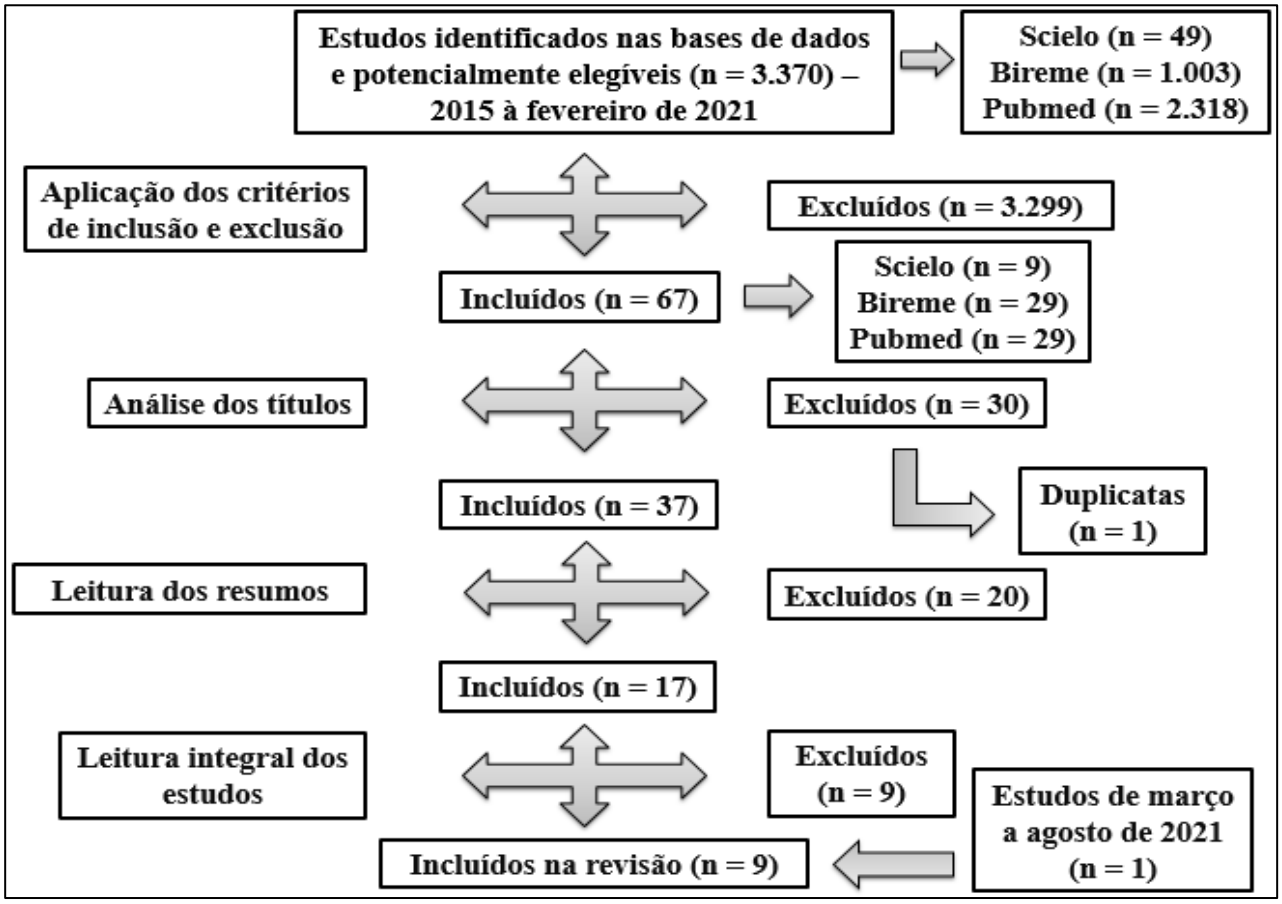
Uma nova pesquisa, conduzida entre março e agosto de 2021, evidenciou a publicação de apenas um estudo clínico randomizado e controlado que respeitasse a metodologia aplicada nessa revisão sistemática. Na coleta de dados, os descritores pesquisados no *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciência da Saúde (DeSC) utilizados, de modo cruzado, em língua portuguesa e inglesa, foram "Doença de Alzheimer", "Diagnóstico", "Tratamento" e "Fatores de risco". Recorreu-se aos operadores lógicos "AND", "OR", "AND NOT" para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações. Enquanto que, na pesquisa complementar de março a agosto de 2021, foram empregados os descritores: "Doença de Alzheimer" e "Novos medicamentos", que localizou apenas um estudo, que foi adicionado ao final da discussão com o propósito de trazer uma atualização sobre a Doença de Alzheimer até o momento.

Através desse método de rastreio e considerando as recomendações PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Metanálises), foram identificadas, a princípio, 3.370 publicações potencialmente elegíveis para compor a seguinte revisão. Logo, distinguiram-se os artigos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: bibliografias eletrônicas correlacionadas com os descritores enumerados acima; cronologia compreendida no período de 2015 a 2021; textos completos de artigos originais do tipo estudos randomizados e controlados, obtidos nas bases de dados científicos da área médica supracitados; consideração apenas por trabalhos que abordam avanços científicos no diagnóstico e tratamento precoce da Doença de Alzheimer.

Optou-se por não incluir artigos revisionais, uma vez que a revisão sistemática em questão busca averiguar novas pesquisas publicadas em trabalhos originais, com alto nível de evidência científica.

Após a avaliação dos títulos, 37 artigos foram considerados selecionáveis para a leitura dos resumos. Após a leitura dos resumos, os estudos que pareciam integrar todos critérios de inclusão pré-avaliados foram lidos na íntegra. Ao final, 9 referências foram compatíveis com os parâmetros de apreciação dessa revisão sistemática, compondo a amostra final. Na investigação dos artigos foram observados os seguintes aspectos: amostra (dimensionamento adequado, envolvendo seleção criteriosa de participantes relacionados à Doença de Alzheimer); tipo de estudo; relevância estatística dos estudos; aspectos relacionados aos avanços científicos no diagnóstico e tratamento precoce da Doença de Alzheimer; conforme **Figura 3.1**.

Figura 3.1 Identificação e seleção dos artigos sobre a Atualização da doença de Alzheimer: prevenção, diagnóstico, terapias farmacológicas e comportamentais para a revisão sistemática, 2015 a 2021



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentadas informações gerais sobre os 9 estudos incluídos e publicados no período de 2015 a 2021. Oito manuscritos foram divulgados em periódicos classificados como Qualis Nacional A2 ou superior. Os estudos dessa revisão são marcados pela sua rigidez metodológica, sendo todos eles ensaios clínicos randomizados (**Tabela 3.1)**.

As demências incluem um conjunto de doenças neurodegenerativas crônicas e a doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais prevalente delas. Sabe-se que, nas fases iniciais da DA, a terapia medicamentosa visa melhorar a cognição e reduzir a taxa de progressão da doença. Entretanto, em fases mais avançadas, o tratamento inclui a abordagem dos sintomas psicológicos e comportamentais da demência. Desse modo, a terapêutica é considerada paliativa e apresenta falhas para a resolução da enfermidade (FORGERINI & MASTROIANNI, 2020).

Assim os avanços no diagnóstico e tratamento da DA buscam suprir essa deficiência através de estudos clínicos e laboratoriais que evidenciam novas perspectivas sobre o Alzheimer.

Inicialmente, os estudos direcionados para modificações nos fatores de risco tentaram evidenciar se houve alguma mudança no que tange a prevenção da demência e essencialmente o Alzheimer. Dessa forma, o estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, de JONG *et al*. (2019); atenta para o tratamento da hipertensão

como forma de retardar a DA. Os autores investigaram os efeitos da nilvadipina, um bloqueador dos canais de cálcio usado no tratamento da hipertensão e da oclusão crônica das principais artérias cerebrais, na correção do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em pacientes com demência leve a moderada. Dos 58 pacientes randomizados, 29 compunham cada grupo e 22 foram elegidos para receber a medicação. Os achados constataram que não houve mudança com significância estatística do FSC em várias regiões. Entretanto, a nilvadipina conseguiu agir no hipocampo, ao reduzir a pressão sanguínea e regular o fluxo de sangue na região e provavelmente estabilizar o funcionamento da área (DE JONG *et al*., 2019).

Tabela 3.1 Apresentação detalhada dos estudos incluídos na revisão, por fonte, periódico, Qualis-CAPES, tipo de estudo, n amostral, local de publicação

FONTE	PERIÓDICO	QUALIS-CAPES	ESTUDO	N AMOSTRAL	LOCAL
DE JONG *et al*., 2019	Hypertension	A1	Multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado	58	Nijmegen, Holanda
DE HEUS *et al*., 2019	Journal of the American Heart Association	A1	Randomizado, duplo cego e controlado	477[a]	Nijmegen, Holanda
DIAS *et al*., 2015	Clinical Science	A1	Randomizado e controlado	20	Birmingham, Inglaterra
D'ONOFRIO *et al*., 2015	Internacional Journal of geriatric psychiatry	A2	Randomizado, simples cego e controlado	90	Bari, Itália
LUCHSINGER *et al*., 2016	Journal of Alzheimer's Disease	A2	Randomizado, duplo cego e controlado	80	New York, EUA
DOMINY *et al*., 2019	Science advances	A2 (Geociências)	Randomizado e controlado	58[b]	EUA
DE MARSHALL *et al*., 2019	PloS one	A2	Randomizado e controlado	64	EUA
HERNÁNDEZ *et al*., 2015	Revista Española de Geriatria y Gerontologia	B3	Longitudinal randomizado	168	Espanha
XIAO *et al*., 2021	Alzheimer's research & therapy	A1	Multicêntrico, randomizado, duplo cego e controlado	818	Shangai, China

Legenda: **a:** de 9 países europeus; **b:** amostras individualizadas pós-morte de tecido humano e análise de camundongos.

Em um estudo adicional com a nilvadipina, com critérios semelhantes de seleção da amostra, verificou-se que não houve aumento significativo no risco de hipotensão ortostática (HO) com o uso da medicação, eliminando, dessa forma, maiores chances para a ocorrência de fraturas, quedas, síncope e tontura. Algo bastante relevante para o tratamento precoce da doença, visto que a prevalência de hipertensão entre pacientes com DA é de 45% (DE HEUS *et al.*, 2019).

A concentração elevada de lipoproteína de baixa densidade (LDL) na meia-idade aumenta o risco de desenvolver a DA tardiamente. O aumento da modificação e nitração do LDL oxidado (LDL-ox) é observado durante a demência e na hipercolesterolemia. Portanto, numa análise sobre a relação entre o uso das estatinas na meia-idade, para verificar se há atenuação dos efeitos inflamatórios da LDL-ox na microvasculatura, os pesquisadores administraram 40mg de sinvastatina por dia durante 3 meses em indivíduos hiperlipidêmicos com função cognitiva normal. Em conclusão, o estudo demonstrou que na comparação entre grupos, o LDL-L de pacientes com DA e DA associada à demência vascular é mais prejudicial às propriedades da barreira endotelial e aumentam a liberação de citocinas inflamatórias. Esses dados suportam a hipótese de que a intervenção *in vivo* com estatinas, modifica a oxidação do LDL-L e exerce um efeito protetor contra o dano microvascular. Isso pode ser responsável pelos efeitos protetores do uso de estatinas na meia-idade contra o desenvolvimento posterior da DA (DIAS *et al*., 2015).

Em outro ensaio clínico piloto, simples-cego, randomizado e controlado, foi verificada a eficácia de um tratamento integrado com adesivo transdérmico de rivastigmina (ATR) e estimulação cognitiva (EC) em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Foram inscritos 90 pacientes com idade ≥65 anos, internados na Unidade de Avaliação de Alzheimer ambulatorial com diagnóstico da DA. Os pacientes foram randomizados para entrar no Grupo-1 (ATR+ EC) ou no Grupo-2 (ATR). Os resultados da investigação mostraram que depois de 6 meses haviam diferenças significativas entre o Grupo 1 e o Grupo 2 em relação ao Mini Exame do Estado Mental, Avaliação Clínica de Demência, Escala de Hamilton para Depressão, Escala de Depressão Geriátrica, dentre outros. Dessa forma, o tratamento integrado de ATR com EC em pacientes com DA, por 6 meses, melhorou significativamente a cognição, os sintomas depressivos e neuropsiquiátricos, o estado funcional e o risco de mortalidade, em comparação com um grupo de pacientes com DA recebendo apenas ATR (D'ONOFRIO *et al*., 2015).

Por sua vez, a diabetes é um outro risco para a doença de Alzheimer. O estudo de Luchsinger *et al*. (2016); investigou 80 indivíduos que apresentavam comprometimento cognitivo leve (CCL), de ambos os sexos e idade entre 55 e 90 anos. Os participantes fizeram uso da metformina, um medicamento eficaz no tratamento e prevenção da diabetes. Os escores utilizados para análise melhoraram nos grupos de placebo e metformina, com aumento da memória total no Teste de Lembrete Seletivo (na sigla em inglês, SRT) e diminuição da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - subescala cognitiva (na sigla em inglês, ADAS-Cog). As análises brutas mostraram ainda uma melhora superior no SRT do grupo da metformina, mas a diferença para o ADAS-Cog favoreceu o grupo do placebo. Ao final dos 12 meses de estudo, a conclusão foi semelhante nos grupos (33 pessoas completaram o grupo placebo e 32 o grupo metformina). A maior

dose de metformina (1000mg 2 vezes ao dia) foi associada ao aumento na memória total do SRT em comparação ao grupo placebo e aqueles que não toleraram a metformina. Não houve associação entre a maior dose do medicamento e as alterações no ADAS-Cog (LUCHSINGER *et al.*, 2016).

A etiologia da Doença de Alzheimer é questionável e permanece ainda sem comprovação. Contudo, novas evidências indicaram que a função das proteínas amiloides poderia ser uma defesa contra bactérias envolvidas em doenças da gengiva, que foram encontradas no cérebro de pessoas que tinham Alzheimer, em análise após morte. Dentre os achados nos estudos conduzidos com a *Porphyromonas gingivalis*, observou-se que a bactéria invade e infla regiões afetadas pela doença. Além disso, a inflamação que a bactéria causa no cérebro é semelhante à DA, com dano neural e formação de placas amiloides, observados em ratos saudáveis. Em conformidade às pesquisas, a descoberta das gengivinas, enzimas tóxicas utilizadas pela bactéria para invadir os tecidos, foram encontradas em níveis mais elevados nos indivíduos que sofriam de pior declínio cognitivo e tinham acúmulos de proteínas amiloide e tau, inclusive no líquor. Os pesquisadores, através do uso bloqueadores dessas enzimas, conseguiram reverter os danos causados em ratos e dessa forma, contribuíram para um possível diagnóstico precoce e tratamento da DA, a partir da pesquisa da bactéria e suas enzimas. Vale salientar que, mais estudos são necessários para validar essa relação (DOMINY *et al.*, 2019).

Demarshall *et al.* (2019); através de uma seleção de 64 pacientes com idade ≥65, inscritos no ensaio clínico randomizado "Uma Estratégia para Reduzir a Incidência de Delirium Pós-operatório em Pacientes Idosos" (na sigla em inglês, STRIDE), coletaram amostras de líquido cefalorraquidiano e sangue. Nessa relação, constatou-se que pacientes que apresentam delirium pós-operatório (na sigla em inglês, POD), possuem risco aumentado de declínio cognitivo futuro, incluindo comprometimento cognitivo leve (CCL) e Alzheimer e, de modo inverso, pacientes com declínio cognitivo na cirurgia apresentam risco aumentado para POD (DEMARSHALL *et al*., 2019).

Assim, foi realizada uma pesquisa de microarranjos de proteína humana para detecção de autoanticorpos nesses indivíduos. Além disso, os biomarcadores beta-amiloide 40, beta-amiloide 42, tau fosforilada (p-tau) e tau total (t-total) foram também analisados. Eles distinguiram com sucesso 21 pacientes selecionados para reparo de fratura de quadril com comprometimento cognitivo leve na Avaliação Clínica de Demência (na sigla em inglês, CDR = 0,5) de 25 controles não-cirúrgicos, combinados com uma precisão geral de 91,3%. Para mais, foram identificados corretamente seis pacientes com CDR pré-operatório = 0, que mais tarde converteram para CDR = 0,5 ou >1, no acompanhamento de um ano. Por último, a maioria dos indivíduos cognitivamente normais (CDR = 0) que eram positivos para biomarcadores foram classificados da mesma forma como positivos. Os resultados sugerem que a detecção pré-cirúrgica desses biomarcadores, pode facilmente identificar pacientes para reparo de fratura de quadril com provável patologia da DA em estágio inicial, usando amostras de sangue pré-cirúrgicas e dessa forma, contribuindo para um diagnóstico precoce associado a alguns fatores de risco para a DA (DEMARSHALL *et al*., 2019).

Em contrapartida, em um ensaio clínico longitudinal randomizado, foram analisados a

viabilidade, segurança e efeitos da prática de atenção plena, relaxamento e estimulação cognitiva, no curso clínico da Doença de Alzheimer. O estudo incluiu 168 pessoas com provável DA em tratamento com donepezila. Este trabalho acompanha 21 participantes em estágio severo por 24 meses. Os sujeitos foram agrupados em 3 grupos experimentais (estimulação cognitiva, relaxamento e atenção plena) e um grupo controle. Cada grupo desenvolveu 3 sessões semanais com medidas de acompanhamento semestral. Os escores de função cognitiva e funcionalidade indicaram que não houve diferenças significativas entre os diferentes grupos. No entanto, os grupos atenção plena e estimulação cognitiva não perderam escores em habilidade cognitiva na análise intragrupo. Os dados mostram que o tratamento com donepezila com atenção plena ou estimulação cognitiva tem um resultado clínico melhor do que o tratamento medicamentoso sozinho ou combinado com relaxamento (HERNÁNDEZ *et al*., 2015).

Adicionalmente, um estudo conduzido na China e publicado em março de 2021, demonstrou a eficácia de um novo medicamento denominado oligomanato de sódio (GV-971). Foi observado que em estudos não clínicos, o GV-971 promoveu uma redução da neuroinflamação no cérebro de animais, dentro de quatro semanas. Os achados sugerem que a regulação da microbiota intestinal e redução da inflamação periférica pode estar relacionada à neuroinflamação. Além disso, foi notado que o medicamento se liga diretamente a proteína beta-amiloide e diminui a sua deposição no cérebro (XIAO *et al.*, 2021).

O estudo clínico multicêntrico de 36 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, de fase 3 com o GV-971 foi conduzido em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. Um total de 818 participantes foram randomizados: 408 para GV-971 e 410 para placebo. Contudo, desses grupos, 334 e 344 participantes, respetivamente, se mantiveram até o final do estudo. Os resultados no acompanhamento ao longo dessas semanas demonstraram uma diferença significativa de medicamento-placebo na Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - subescala cognitiva (na sigla em inglês, ADAS-Cog), favorecendo GV-971, que demonstrou eficácia significativa na melhoria da cognição, segurança e boa tolerância. A diferença entre os grupos na mudança da linha de base foi - 2,15 pontos (IC:95%, - 3,07; - 1,23; $p < 0,0001$; tamanho do efeito 0,531) após 36 semanas de tratamento (XIAO *et al*., 2021).

Aproximadamente, 50% dos participantes do estudo eram portadores do gene APOE4 e, portanto, tinham maior probabilidade de doença relacionada à amiloide do que os não portadores. A ressonância magnética estrutural, que verifica a presença de atrofia do lobo temporal com base nas leituras centrais das imagens, apoiou o diagnóstico de DA. Entretanto, uma limitação do estudo foi a falta de exigência da presença de um biomarcador amiloide diagnóstico na triagem, permitindo, assim que participantes com demência devido a doenças não amiloides fossem incluídos. Ademais, foi salientada a importância de se conduzir um estudo global de fase 3 para avaliar a segurança e eficácia do GV-971 em populações adicionais (XIAO *et al*., 2021).

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição prevalente em todo o mundo e é a principal causa de demência. Além disso, ela sofre uma série de impasses no diagnóstico e tratamento precoce, devido à falta de esclarecimentos no que tange a sua etiologia e

fisiopatologia. Ademais, notam-se os elevados custos para a realização das pesquisas que envolvem marcadores genéticos e exames de imagem altamente complexos. Dessa forma, as novas pesquisas acerca do Alzheimer visam melhorar os métodos de investigação para o diagnóstico. Dentre eles, o uso de biomarcadores beta-amiloide e da proteína tau, em exames de análise sanguínea e de líquido cefalorraquidiano, com o objetivo de facilitar e aumentar a investigação da doença na população e reduzir o custo do processo analítico.

Também, é importante trabalhar na prevenção dos fatores de risco modificáveis e reconhecidos da DA, como a mudança no estilo de vida, a prática de atividade física regular para um melhor manejo dos níveis plasmáticos de colesterol LDL e glicose, controle dos vícios relacionados ao tabagismo e alcoolismo e uso de medicamentos para diabetes e hipertensão.

O oligomanato de sódio se mostra promissor para o tratamento da DA. Contudo, ainda necessita de mais estudos para validar seu potencial nas diferentes populações. Até o momento nenhum outro medicamento foi aprovado para o tratamento da doença com evidência consistente e metodologia aplicável de modo seguro. Aliás, a literatura carece de ensaios clínicos randomizados de alta evidência científica, de modo a ampliar a discussão sobre a DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2019. Disponível em: https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf. Acesso em: 02 set. 2021.

BENDLIN, B. B. & ZETTERBERG, H. Screening with a high-precision blood- based assay for Alzheimer disease, v. 93, p. 737, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. Brasília DF., nov., 2017. Disponível em: https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-conjunta-n-13-de-28-de-novembro-de-2017-867167. Acesso em: 02 set. 2021.

BREDESEN, D.E. *et al*. Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease. Aging (AlbanyNY), v. 8, p. 1250, 2016.

DE HEUS, R.A. *et al*. Blood Pressure Lowering With Nilvadipine in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease Does Not Increase the Prevalence of Orthostatic Hypotension. Journal of the American Heart Association, v. 8, p. e011938, 2019.

DE JONG, D.L. *et al*. Effects of nilvadipine on cerebral blood flow in patients with Alzheimer disease: a randomized trial. Hypertension, v.74, p.413, 2019.

DEMARSHALL, C. *et al*. Detection of early-stage Alzheimer's pathology using blood-based autoantibody biomarkers in elderly hip fracture repair patients. PLoS One, v. 14, p. e0225178, 2019.

DIAS, H.I. *et al*. LDL-lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: mitigation by statin intervention. Clinical Science, v. 129, p. 1195, 2015.

DOMINY, S.S. *et al*. Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Science advances, v.5, p. eaau3333, 2019.

D'ONOFRIO, G. *et al*. A pilot randomized controlled trial evaluating an integrated treatment of rivastigmine transdermal patch and cognitive stimulation in patients with Alzheimer's disease. International journal of geriatric psychiatry, v.30, p.965, 2015.

DUBLIN, S. *et al*. Prescription opioids and risk of dementia or cognitive decline:a prospective cohort study. Journal of the American Geriatrics Society, v.63, p.1519, 2015.

FALCÃO, P.B.L. *et al*. Aspectos neurológicos e funcionais do Alzheimer em idosos na perspectiva da terapia ocupacional. Brazilian Journal of Health Review, v.3, p.8619, 2020.

FORGERINI, M. & MASTROIANNI, P.D.C. Monitoring compliance with Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Alzheimer's disease. Dementia & neuropsychologia, v. 14, p. 24, 2020.

FRIDMAN, C. *et al*. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. Archives of Clinical Psychiatry, v.31, p.19, 2004.

HERNÁNDEZ, D.J.Q. *et al*. Estimulación basada en mindfulness en la enfermedad de Alzheimer avanzada: ensayo clínico piloto comparativo de equivalencia. Revista Española de Geriatría y Gerontología, v.50, p.168, 2015.

KIDDLE, S.J. *et al*. A blood test for Alzheimer's disease: progress, challenges, and recommendations. Journal of Alzheimer's Disease, v.64, p.S289, 2018.

LESSA, R.T. *et al*. A privação do sonoe suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v.56, p.e3846, 2020.

LIVINGSTON, G. *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet, v. 396, p.413, 2020.

LUCHSINGER, J.A. *et al*. Metformin in amnestic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. Journal of Alzheimer's Disease, v.51, p.501, 2016.

MENEZES, L.M.S. *et al*. Relação entre doença de alzheimer e diabetes mellitus tipo 2. Brazilian Journal of Health Review, v.3, p.16326, 2020.

NAKAMURA, A. *et al*. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature, v.554, p.249, 2018.

PATTERSON C. World Alzheimer Report 2018. O estado da arte da pesquisa em demência: Novas fronteiras, 2018. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>. Acesso em: 02 set. 2021.

ROLANDI, E. *et al*. Randomized controlled trial on the efficacy of a multilevel non- pharmacologic intervention in older adults with subjective memory decline: design and baseline findings of the E. Mu. NI study. Aging clinical and experimental research, v.32, p.817, 2020.

SCHINDLER, S.E. *et al*. High-precision plasma β-amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. Neurology, v.93, p.e1647, 2019.

XIAO, S. *et al*. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia. Alzheimer's research & therapy, v. 13, p. 1, 2021.

ZILKA, N. & NOVAK, M. A emaranhada história de Alois Alzheimer. Bratislavské lekárske listy, v. 107, p. 343-345, 2006.

Capítulo 04

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIS E NÃO ESTEROIDAIS

Bruna Gabrielle Pereira Silva (1)

Amanda Larissa Coutinho (1)

Gabriella Moreira Franco (1)

Jéssica Rabelo Marques (1)

Marina Lemini (1)

(1) Discente – Odontologia no Instituto Nacional de Ensino Superior e Pós-Graduação Padre Gervásio.

PALAVRAS-CHAVE:

Anti-inflamatórios; AINES; Esteroidais.

INTRODUÇÃO

O uso de substâncias químicas para o tratamento da inflamação se tornou frequente pela população sendo uma prática desde a antiguidade (BRASIL, 2012). Atualmente, o cenário farmacológico apresenta uma grande variedade de classes de medicamentos, tais como analgésicos, antidepressivos, anti-inflamatórios, antipsicóticos, entre outros (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al.*, 2008).

Os fármacos anti-inflamatórios compõem um dos grupos mais utilizados e vendidos no mundo. São agentes paliativos e atuam somente na redução dos sintomas e não sobre a causa do processo inflamatório (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009).

A inflamação consiste num mecanismo natural de defesa desencadeado pelo organismo em resposta às agressões/danos de natureza física, química ou infecciosa (MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013). O processo inflamatório tem como principal finalidade delimitar a área afetada, permitindo que esta seja reparada e regenerada. No entanto, este processo desencadeia sinais e sintomas como dor, edema, eritema e disfunção, que resultam em desconforto e prejuízo funcional para o indivíduo, sendo necessário em muitos casos a utilização de fármacos que tenham a capacidade de controlar estes efeitos (PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

Os anti-inflamatórios são divididos em dois grupos, sendo: anti-inflamatórios esteroidais ou também denominado de corticosteróides (AIEs). e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). São indicados para o tratamento do processo inflamatório agudo e crônico, em que ambos atuam inibindo mediadores químicos provenientes da cascata do ácido araquidônico (WANNMACHER, 2007; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Os efeitos adversos apresentados variam de leves à letais e devem ser analisados quanto aos riscos e benefícios da utilização do medicamento (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008).

Em odontologia, a dor é uma das principais queixas apresentadas pelo paciente e fator que leva a procura do atendimento odontológico. Na maioria dos casos, a dor é proveniente de uma resposta inflamatória, onde o controle desse processo é fundamental para realização de procedimentos odontológicos e reestabelecimento funcional do paciente (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

O objetivo deste estudo foi reunir informações sobre mecanismo de ação, indicações e contraindicações dos anti-inflamatórios, sendo de suma importância para prescrição e utilização racional na área odontológica, visando o sucesso do tratamento e controle do processo inflamatório, a fim de evitar possíveis complicações.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de 2002 a 2014, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e BIREME. Foram utilizados os descritores: anti-inflamatórios; esteroidais; inflamação. Desta busca foram encontrados 20 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma português; publicados no período de 2002 a 2014; que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa; desenho do estudo ser revisão ou meta-análise; e disponibilizados na íntegra. Após inclusão na amostra, a partir de

tais critérios, excluíram-se os artigos duplicados, e aqueles que, após análise preliminar, não abordavam diretamente a proposta estudada.

Após aplicados os critérios de seleção restaram 12 artigos, os quais foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma de revisão descritiva, abordando: AINEs e AIEs (indicações e contraindicações).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

AINEs

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os agentes farmacológicos mais empregados na medicina atualmente, pois possuem além da propriedade anti-inflamatória, ações analgésicas e antipiréticas (KUMMER & COELHO, 2002; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000). Tratam-se de medicamentos isentos de prescrição e que se encontram facilmente dispostos em farmácias, o que aumenta a automedicação pela população (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

A composição desses fármacos é caracterizada por um anel aromático ou mais, ligado a um ácido funcional, sendo esses ácidos classificados como fracos, os quais atuam sobre os tecidos inflamados ligando-se à albumina (MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

O processo de absorção dos AINEs ocorre de forma rápida. Quando administrados via oral com a metabolização no fígado, tornam-se inativos para serem excretados através da urina. Porém, alguns podem ser metabolizados no rim e excretados pela bile (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013 (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012). Os anti-inflamatórios não-esteroidais possuem o mecanismo de ação sobre a enzima ciclooxigenase (COX), classificada em constitutiva (COX-1). e induzível (COX-2), interferindo na produção de prostaglandinas. Esses agentes podem atuar modificando a enzima de forma irreversível ou como inibidores competitivos reversíveis (VARALDA & MOTTA, 2009; FERNANDES, 2006).

O processo inflamatório desencadeia uma resposta tecidual na qual ocorre a liberação de mediadores químicos como prostaglandinas, tromboxanos entre outros, que promovem a sensibilização periférica da dor. Os nociceptores recebem esses estímulos periféricos e os enviam até a medula, onde ocorre a sinapse promovendo a sensibilização central, causando a sensação de dor (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

Esses agentes são classificados de acordo com a sua capacidade de inibição da COX, como fortes, fracos e inibidores seletivos da COX-2. Os fortes inibidores de COX-1 são: Ácido acetisalicílico, dipirona, fenilbutazona, oxifenilbutazona, piroxicam, diflunisal, diclofenaco, indometacina, etodolaco, sulindaco, tolmetin, ácido mefenâmico, meclofenamato, ibuprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, cetoprofeno, fenoprofeno, ketorolac. Os AINEs classificados como fracos inibidores de COX-1 são: Paracetamol, salsalate, meloxicam e nimesulida. Os inibidores seletivos da COX-2 ou coxibes são: Rofecoxibe, celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, lumiracoxibe e parecoxibe (JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; WANNMACHER, 2007). Porém alguns dos coxibes foram retirados do mercado, sendo alguns utilizados,

mas com necessidade de prescrição especial. Foram retirados em 2004 devido a insegurança cardiovascular que causavam. De forma geral inibem as duas isoformas da COX de acordo com a sua dosagem terapêutica (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Os salicilatos são os agentes mais antigos utilizados como anti-inflamatórios, que atuam sobre a enzima COX, inibindo a síntese de seus produtos (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *ET AL*., 2013). Esses agentes possuem efeito em COX 1 e COX 2, porém muitos deles atuam mais fortemente em COX 1, causando mudança irreversível na sequência 530 da enzima que inibe a produção de prostaglandina (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

Estudos da companhia Bayer em 1899 possibilitaram a preparação e introdução do ácido acetilsalicílico através do ácido salicílico identificado em 1838, criando a aspirina, a droga mais utilizada no mundo (JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; WANNMACHER, 2007).

Considerada como referência de comparação a outros anti-inflamatórios não esteroidais, a aspirina, trata de um fármaco eficaz, com baixo custo e fácil aquisição pela população (ANDRADE, 2004).

AINEs: indicações

O uso dos anti-inflamatórios não esteroidais deve ser realizado com cautela e indicados em casos que as doenças inflamatórias que apresentem sintomas incapacitantes, danos tissulares acumulativos ou que causem deformidades e perda funcional (KUMMER & COELHO, 2002).

A forma de administração mais comum desses fármacos é feita por via oral, sendo indicado para o tratamento de sintomas provenientes do processo inflamatório como dor, eritema e edema classificados de leve a moderado. Geralmente os AINEs possuem eficácia similar e sua escolha deve avaliar a forma mais conveniente de administração ao paciente. Devem ser levados em conta os seus riscos de toxicidade, custo, efeitos adversos e efeito terapêutico desejado. O aumento das doses provoca efeito teto, elevando os efeitos adversos e o risco de atingir toxicidade (MONTEIRO *et al*., 2008).

A aspirina possui indicação no tratamento de doenças inflamatórias como artrite reumatoide ou psoriática, espondilite anquilosante, artralgia, mialgia, cefaleia, doença articular degenerativa, profilaxia contra agregação plaquetária, entre outras (MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009).

Os derivados do ácido propiônico como o ibuprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno flurbiprofeno naxoprofeno e oxaprozina, são ácidos que atuam inibindo as prostaglandinas de forma não seletiva, sendo indicados para alívio de sintomas como cefaleia, febre, dor musculoesquelética e dor pós-operatória de leve à moderada (PLATO *et al*., 2013).

Quando usados por pacientes que utilizam corticosteroides estes podem ser reduzidos em sua dose e possuem menor probabilidade de causar efeitos colaterais gástricos ou hemorrágicos (SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

Os ácidos propiônicos são absorvidos pelo trato gastrointestinal apresentando uma concentração sanguínea entre 1 e 4 horas. Derivados do indo e indeno - o ácido indolacético possuem potentes propriedades antiinflamatórias sendo um potente inibidor de COX com efeito antipirético e analgésico

(VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000).

AINEs: contra indicações

Os anti-inflamatórios não esteroidais podem desencadear manifestações como asma, reações cutâneas, rinite, zumbidos, anafilaxia, meningite asséptica, pneumonite de hipersensibilidade, cefaleia, sonolência, diarreia, vômito, urina escura, oligúria, hematúria (ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012). Quando utilizados após os antimicrobianos podem causar reações cutâneas como urticária, angioedema, eritema nodoso ou multiforme, erupções maculopapulares, reações de foto sensibilidade entre outras (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

O uso de AINEs não é indicado para o tratamento de sintomas em que o processo inflamatório não deve ser inibido e para dores leves a moderadas com o intuito de apresentarem eficácia maior que dos analgésicos (KUMMER & COELHO, 2002; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000).

Esses fármacos não são recomendados para idosos, gestantes, crianças (uso de aspirina), pacientes com ulceração péptica, disfunção hepática, disfunção renal, complicações cardiovasculares e pacientes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico (KUMMER & COELHO, 2002; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Os anti-inflamatórios não esteroidais não são indicados para gestantes durante o primeiro e segundo trimestre gestacional (KUMMER & COELHO, 2002). Casos de extrema necessidade, a melhor opção é o uso de ibuprofeno em doses menores por um curto período de tempo, com acompanhamento profissional. Porém, não se garante segurança na ocorrência de riscos gestacionais. Ademais, são contraindicados durante os 30 primeiros dias de gestação, estando sujeito a causar fechamento prematuro do ducto arterial e redução do líquido amniótico (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

Também devem ser evitados por pacientes com insuficiência renal, doença glomerular e com depuração plasmática de creatinina, pois a inibição da produção de prostanoides vasodilatadores pode causar comprometimento do fluxo sanguíneo renal. Ou ainda, causar queda da pressão glomerular e exacerbar lesões isquêmicas, causando complicações maiores (MONTEIRO *et al*., 2008). AINEs não seletivos possuem um menor potencial nefrotóxico, devido a menor inibição de prostaglandinas, segundo estudos (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

Ainda, para pacientes que fazem uso de altas doses de anticoagulantes, de álcool, digoxina ou lítio não é recomendado a administração de AINEs (VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; WANNMACHER, 2007; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Os anti-inflamatórios inibidores da COX-2 possuem efeitos adversos cardiovasculares significativos, tais como: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência renal e hipertensão arterial. Essa relação se dá por conta de um desequilíbrio entre a produção de tromboxanos e prostaglandinas (KUMMER & COELHO, 2002; MURI; SPOSITO; METSAVAHT,

2009; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Quando o excesso de tromboxanos não é combatido pelas prostaglandinas pode ocorrer o aumento do risco trombótico. E esse risco aumenta em pacientes com histórico de doenças cardiovascular. Por isso deve-se limitar o uso de anti-inflamatórios inibidores da COX-2 nesses pacientes (VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000). O uso prolongado dos anti-inflamatórios não esteroidais pode aumentar a pressão sanguínea de pacientes com hipertensão arterial sistêmica**,** interferindo com a eficácia de alguns anti-hipertensivos usados em casos de doenças cardíacas controladas ou sem gravidade.

Os AINEs provocam inibição das prostaglandinas gástricas que atuam na proteção da mucosa do estômago, deixando-a mais suscetível a lesões (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al.*, 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014). Os efeitos apresentados podem ser de leves a graves, incluindo náuseas, gastrite, dor abdominal, úlcera gástrica, sangramento e perfurações, devendo ser evitados por pacientes que já apresentem algum tipo de comprometimento gastrointestinal (JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; WANNMACHER, 2007; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

O uso de AINEs não é recomendado a pacientes que apresentem hipersensibilidade aos compostos desses fármacos. Uma vez que o uso pode levar a reações foto alérgicas ou fotóxicas, resultando em dermatite de contato, urticária, angioedema, edema de glote, rinite, choque anafilático, laringoespasmo, hipotensão, podendo ser desencadeadas por via tópica ou sistêmica (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al.*, 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009). Pacientes com urticária crônica devem evitar o uso de inibidores COX-1, estes podem atuar como fator desencadeante, causando exacerbação da manifestação, dependente da dosagem administrada do AINEs (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al.*, 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

A administração em idosos deve ser avaliada com cautela, pois estes medicamentos aumentam o risco de sangramento e perfurações gastrointestinais. Em crianças seu uso é restrito pois podem desencadear a síndrome de Reye (VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000)

É importante o acompanhamento profissional em casos de pacientes portadores de doenças que implicam em restrições na utilização dos anti-inflamatórios, a fim de avaliar os riscos, indicar as doses e acompanhar a eficácia do medicamento (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

AIEs

Os glicocorticoides são os hormônios sintéticos que adquirem ações de um cortisol endógeno. Na odontologia são usados devido suas ações anti-inflamatórias, as quais são obtidas através de doses farmacológicas. Esta classe de anti-inflamatórios são os mais eficazes de todos os disponíveis. Eles estimulam a melhora de sintomas de diversas manifestações clínicas. Apesar de todos os benefícios, existe o risco de alguns efeitos colaterais, dependendo da dose administrada e o tempo de tratamento (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009;

PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014).

No caso do uso odontológico varia de 24-72 horas, há bastante tolerância, mas em caso de uso prolongado existe os efeitos adversos que interferem na efetividade do medicamento diante doenças crônicas. Sendo assim, a prescrição de corticoides está indicada em casos de sua eficácia comprovada ou quando há falha no tratamento com agentes inócuos (VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000).

Na odontologia, os corticoides tem sua importância como agente terapêutico pela ação anti-inflamatória, mas também devido às repercussões orais que o uso prolongado pode determinar (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014). Através da ação anti-inflamatória os corticoides são amplamente empregados na odontologia (JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; WANNMACHER, 2007).

Os corticoides são absorvidos pelo trato intestinal, algumas quantidades significativas podem ser absorvidas em alguns locais de aplicação, como pele, mucosa e olho. Por exemplo, a hidrocortisona é degradada no fígado por redução, a maioria dos outros corticoides ocorre de forma semelhante. (VARALDA & MOTTA, 2009; FERNANDES, 2006; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Para uso agudo (menos de 7 dias), qualquer representante da classe pode ser prescrito com doses fracionadas já que não apresentam efeitos adversos e nem supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, mesmo sendo administrado doses de 40mg/dia de prednisona (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Para uso de duração maior podem ser prescritos os mesmos representantes, porém é necessário ter algumas precauções com a finalidade de diminuir os efeitos colaterais (VARALDA & MOTTA, 2009).

Na odontologia, são indicados em casos de processos inflamatórios agudos, pós extração traumática para reduzir edema, procedimentos endodônticos para caso de dor pós tratamento radicular, artrite na articulação temporomandibular (ATM), pênfigo oral, líquen plano. E também pode ter o uso tópico em casos de aftas, ulcerações, gengivite descamativa, pulpectomia e biopulpectomia (VARALDA & MOTTA, 2009; WANNMACHER, 2007; ANDRADE, 2004; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Existem alguns princípios quanto ao uso de corticoides: só devem ser usados após tentativas com fármacos de menos risco; administrar menores doses eficazes pelo menor tempo e, somente se necessário, o uso prolongado; e a suspensão deve ser lenta e gradual, com objetivo da reativação funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (KUMMER & COELHO, 2002; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Quando altas doses são administradas por longo período de tempo podem apresentar algumas implicações na odontologia. Esses pacientes apresentam menor resistência a algumas infecções e dificuldade na cicatrização de feridas (ANDRADE, 2004). É preciso tratar as fontes reais e potenciais de infecção na cavidade oral, por exemplo, cáries e tecidos inflamados. Se for necessário algum procedimento cirúrgico, deve ser conservador,

atraumático e asséptico. Diante de alguns casos pode ser indicado uma profilaxia antimicrobiana pré-operatória (SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014; VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; WANNMACHER, 2007; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

Dentre os corticosteroides mais utilizados estão: hidrocortisona, com via de administração oral; acetato de hidrocortisona, com a via de administração tópica; prednisona e prednisolona, também com administração oral; acetonida de triancinolona, com administração tópica; dexametasona e betametasona, também por via oral (KUMMER & COELHO, 2002; MONTEIRO *et al*., 2008; MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009; PLATO *et al*., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014; VARALDA & MOTTA, 2009).

Em casos de procedimentos cirúrgicos, após a manipulação de tecidos orais duros ou moles e, devido ao trauma mecânico, é comum a presença de dor e edema, hiperemia local e trismo. Sendo assim, os anti-inflamatórios esteroides são indicados para combater a inflamação aguda, sua escolha vai depender da tolerância do paciente e intensidade do processo (ANDRADE, 2004).

Em procedimentos endodônticos ocorre a inflamação dos tecidos periapicais e é um fator de dor após a endodontia. Os estímulos que causam essa irritação podem ser bactérias, restos necróticos e medicamentos intra-canal que forçam o ápice (PLATO *et al*.., 2013; SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014; VARALDA & MOTTA, 2009).

Em casos de aftas recorrentes é indicado o uso de triancinolona em base que adere a mucosa oral. A forma orobase tem a finalidade de criar uma camada protetora que conserva o corticoide em contato com a lesão e recomenda-se que seja utilizado a noite (SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014; VARALDA & MOTTA, 2009). Já nos processos inflamatórios da ATM, há a ocorrência de dor e disfunção tratados com corticoides. É recomendado a injeção intra-articular de dois sais de triancinolona (SCHALLEMBERGER & PLETSCH, 2014; VARALDA & MOTTA, 2009).

Os corticoides estão disponíveis em forma de comprimidos, soluções, injetáveis, suspensões, elixires e xaropes. As doses administradas deverão ser equivalentes à secreção endógena diária de cortisol (VARALDA & MOTTA, 2009). A dose farmacológica corresponde a 5mg de prednisona e altas doses são de 1-2mg/kg/dia, com objetivo de imunodepressão. A dosagem oral deve ser individual, escolhendo as menores doses eficazes para diminuir os efeitos colaterais (VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000).

O intervalo entre as doses depende da meia-vida do medicamento. Fracionar em 3, 4 doses diárias irá aumentar a resposta anti-inflamatória, mas só devem ser utilizadas em tratamentos inferiores a 7 dias. Para casos de uso prolongado, com a intensão de diminuir os efeitos indesejáveis, estão indicados em doses únicas diárias, pela manhã. O uso na odontologia não deverá exceder 7 dias, devido à rápida resolução da inflamação (VARALDA & MOTTA, 2009; JOHN; NEEDLE; FRANK, 2000; FERNANDES, 2006).

Nos tratamentos sistêmicos, os efeitos adversos aparecem devido às doses farmacológicas ou quando são suspendidas. Podem ocorrer efeitos metabólicos, endócrinos, cutâneos, gastrointestinais, hematológicos, efeitos sobre o sistema nervoso central e predisposições a infecções (JOHN; NEEDLE;

FRANK, 2000; FERNANDES, 2006; WANNMACHER, 2007).

Os corticoides são contra indicados para pacientes que apresentarem hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitos, doenças ulcerosas, catarata, doenças mentais e algumas infecções (FERNANDES, 2006).

CONCLUSÃO

Diante da revisão de literatura supracitada, pudemos evidenciar a utilidade e eficiência dos AINEs perante a inflamação. São dignos de nota seus efeitos no controle inflamatório, na analgesia, que é a redução da dor, e ainda no combate à febre.

Porém, sua ação na cascata do ácido araquidônico, inibindo a COX-1 ou COX-2, pode gerar alguns eventos cardiovasculares, gástricos, na agregação plaquetária, alteração da proteção estomacal, dentre outros. Nesse sentido, é de extrema importância o uso consciente desses medicamentos, mesmo que seja possível adquiri-los sem receita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Uso Racional de Antiinflamatórios Não Esteroides: RENAME 2012. 7. Ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2012. 156 p.

KUMMER, C. L. & COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase- 2(COX-2): Aspectos Atuais. Revista Brasileira de Anestesiologia. v.52, p.4, 2002.

MONTEIRO E. C. A. *et al.* O reumatologista revisita: Os antiinflamatórios não esteroidais (AINES). Temas de reumatologia clínica- v.9, n.2, p 53, 2008.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. Acta Fisiatrica. v.1, n.4, p.186, 2009.

PIATO, A. L. *et al*. Interações medicamentosas na clínica odontológica. Revista Brasileira de Odontologia. v.70, n. 2, p.120, 2013.

SCHALLEMBERGER, J.B. & PLETSCH, M.U. Riscos do Uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Salão do conhecimento, ciência-tecnologia-desenvolvimento social. UNIJUÍ.2014.

VARALDA, D. B. & MOTTA, A. A. Reações adversas aos AINEs. Revista Brasileira de alergia e imunopatologia. v.32, n.1, p: 27, 2009.

JOHN AY; ENA NEEDLE; J. FRANK. Farmacologia e Terapêutica para Dentistas. Guanabara Koogan. Ed.4, p. 736, Rio de Janeiro,2000.

FERNANDES, M. H. Farmacologia e Terapêutica em Medicina Dentária. Medisa. Porto, 2006.

WANNMACHER L. Interação Medicamentosa. In: WANNMACHER L, FERREIRA MBC. Farmacologia clínica para dentisas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007; 89-93.

ANDRADE ED. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia. Artes Médicas 2014.

TORRES, R. C; INSUELA, D. B. R; CARVALHO, V. F. Mecanismos celulares e moleculares da ação antiinflamatória dos glicocorticóides.Corpus et Sciencia, v.8, n.2, p.36, 2012.

Capítulo 05

POTENCIAL TERAPÊUTICO NEUROLÓGICO DO CANABIDIOL PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Maria Fernanda Sampaio de Moura (1)
Pedro Henrique Correia Azevedo (1)
Victor Decat Gonçalves (1)
Vinícius Teixeira Novais (1)
(1)Discente – Medicina em Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

PALAVRAS-CHAVE*:*
Canabidiol; Depressão; *Cannabis sativa*.

INTRODUÇÃO

O canabidiol (CBD) é a substância mais abundante dentre as encontradas na Cannabis sativa, representando cerca de 40% de seus extratos. O composto é insolúvel em água, porém solúvel em solventes orgânicos como o pentano. Além disso, à temperatura ambiente, a substância é um sólido cristalino incolor, e, em meios fortemente básicos e à presença de ar, ela é oxidada para uma quinona. Em condições ácidas, o CBD cicliza para THC (delta-9-tetrahidrocanabidiol), que é o principal canabinoide psicoativo na maconha. Em relação à comercialização, o CBD, geralmente, é vendido em forma de um óleo extraído da planta, por meio de um processo artesanal, sendo que a Cannabis é a substância de abuso mais amplamente utilizada no mundo, e estimativas demonstram que, em 2019, cerca de 3,8% da população global a utilizou (MATOS *et al*., 2017).

A planta Cannabis sativa vem sendo utilizada para fins medicinais há milhares de anos. Desde 2.700 a.C., na China, já se utiliza esse recurso para tratar doenças e distúrbios, como a constipação intestinal, as dores, a Malária, a expectoração, a Epilepsia e a Tuberculose. Já na Índia, antes de 1.000 a.C., essa planta era administrada como hipnótico e como ansiolítico, ambos os efeitos para o tratamento da ansiedade. Mais recentemente, no século XX, extratos da Cannabis começaram a ser comercializados na Europa e nos Estados Unidos para o tratamento de desordens mentais. Apenas na década de 60, com o avanço da tecnologia, o professor Raphael Mechoulam isolou os componentes da planta e descobriu a existência do canabidiol (CBD), observando, também, a sua ausência de propriedades psicoativas.

Com o desenvolvimento de pesquisas sobre seu uso para tratamento dos sintomas de diversas doenças, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) reconheceu o potencial do canabidiol para tratamentos e o colocou na lista de substâncias controladas, liberando sua importação, e sua utilização por laboratórios, visando ao aprofundamento dos estudos sobre o tema, e autorizando o seu uso terapêutico em janeiro de 2015. Também, é possível comprá-lo com um nível maior de processamento, mas medicamentos específicos precisam de autorização individual da Anvisa. Sendo assim, o primeiro desses a ser aprovado foi o Mevatyl, indicado no tratamento de esclerose múltipla. Desde 2015, os produtos derivados da maconha foram prescritos por mais de 800 médicos brasileiros, o que, além dessa prescrição, requerem a solicitação, por cada paciente, da liberação junto à ANVISA para adquirir o medicamento, sendo isso realizado, até o ano de 2018, por 4.617 brasileiros.

Importante ressaltar que, mesmo com os avanços recentes relacionados à liberação do CBD, promovidos pela Anvisa em 2015, esse composto ainda não é registrado como medicamento, e seu uso limita-se à pré-requisitos no Brasil, sendo essas, prescrições, laudos médicos e termo de responsabilidade. O canabidiol, por ser um derivado da Cannabis sativa, apresenta diferentes obstáculos tanto a sua aplicação quanto à os seus estudos diante dos estereótipos e preconceitos relacionados a essa planta, que é utilizada principalmente de forma recreativa e ilegalizada em diversos países do mundo, incluindo o Brasil.

Dentre as doenças para o qual o CBD apresenta aplicação destaca-se a depressão. Condição relativamente comum, de curso crônico e recorrente, que afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo. Os

antidepressivos representam o tratamento de primeira linha prescrito para essa doença, no entanto, nem todos os pacientes respondem aos medicamentos utilizados e/ou atingem a remissão completa. Tal fato é reafirmado pelas altas taxas de recorrência e recaída, assim como a tendência à cronificação da depressão. Por isso, associado com a grande prevalência e relevância da enfermidade em todo o mundo, novos medicamentos e formas de tratamentos são constantes alvos de estudos (SAITO *et al*., 2021).

Considerando, portanto, que os antidepressivos disponíveis atualmente demoram de 2 a 4 semanas para produzir efeito, sendo ineficaz em cerca de 40% dos casos, novos medicamentos com ação antidepressiva rápida, como a observada pelo CBD, são de grande relevância clínica. Diante desse fato, o objetivo desse estudo é compilar informações atuais sobre as descobertas do potencial terapêutico do canabidiol, que apresenta diferentes mecanismos de ação ainda não completamente elucidados e que serão abordados no presente artigo.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de setembro a outubro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed e SciELO. Foram utilizados os descritores: Canabidiol, Depressão e *Cannabis sativa*. Desta busca foram encontrados 768 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 2010 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Estudos do tipo revisão e experimentais já finalizados, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 10 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados dessa coleta foram apresentados em tabela e, também, na forma descritiva, contendo as informações mais importantes, divididas em categorias temáticas abordando mais detalhadamente os achados dos estudos a respeito das diferentes teorias acerca do mecanismo de ação do canabidiol para a depressão, além das possíveis formas de uso dessa substância para esse fim, e os resultados clínicos ou pré-clínicos mais significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde, a depressão é um transtorno comum, mas sério, que interfere na vida diária, capacidade de trabalhar, dormir, estudar, comer e aproveitar a vida. É causada por fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos. A depressão acomete mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades e é a principal causa de incapacidade em todo o mundo (OPAS, 2021).

Em relação à sua fisiopatologia, a depressão é relacionada com danos na via de sinalização que controla a neuroplasticidade e a sobrevivência celular. A falta de tratamento pode favorecer a diminuição gradual do volume hipocampal e a piora dos sintomas. As primeiras classes de antidepressivos tinham como finalidade reestabelecer os níveis de neurotransmissores monoaminérgicos, porém não levando em consideração a morte celular programada. Cerca de 40% dos pacientes não

reagem adequadamente ao tratamento tradicional, sendo necessário uma via alternativa de tratamento (SALES. *et al.*, 2018).

Uma das alternativas para o tratamento da depressão é o Canabidiol, componente não-psicomimético que vem sendo estudado há anos e vem se mostrando como um promissor composto antidepressivo. Na **Tabela 5.1** é possível observar o compilado de resultados de diversos estudos, tanto experimentais como de revisão sistemática sobre o tema (SAMPAIO *et al.*, 2019).

Tabela 5.1 Dados dos principais referenciais teóricos utiliazados neste trabalho

Autor/Ano	Título	Tipo de Estudo	Resultados
SARTIM *et al.* **(2016)**	Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors	Experimentação animal	A administração de CBD no córtex pré-frontal ventromedial dos ratos reduzir o tempo de imobilidade durante os testes com doses de 10, 30 ou 60 nmol. Similarmente, a administração de CBD no córtex pré-frontal ventromedial dos ratos induziu efeitos antidepressivos com doses de 45 e 60 nmol.
SALES *et al.* **(2018)**	Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex	Experimentação animal	O tratamento com canabidiol induz efeitos rápidos e sustentatos, até 7 dias após uma única administração, em animais submetidos a diferentes modelos de depressão (incluindo modelos de estresse e modelos de susceptibilidade genética).
SALES *et al.* **(2018)**	Antidepressante-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels	Experimentação animal	CDB reduziu significativamente o tempo de imobilidade dos ratos durante os testes de nado forçado, porém somente com doses altas (10 mg/kg). Resultados similares foram obtidos com antidepressivos monoaminérgicos (FLX e DES). Em contrapartida, as doses intermediárias não foram eficazes (7 mg/kg).
SAITO *et al* **(2010)**	Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?	Revisão Sistemática	O sistema endocanabinoide tem como fim principal, a promoção de homeostase do organismo. O mau funcionamento leva a permanência e/ou piora de distúrbios neurológicos importantes. Dessa maneira, pôde-se concluir a importância de inibidores de hidrólise de anandamida e agonistas de CB1 devido aos efeitos ansiolíticos e antidepressivos.
CAMPOS *et al* **(2012)**	Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders	Revisão	Os efeitos ansiolíticos agudos e semelhantes aos antidepressivos parecem depender principalmente da facilitação da neurotransmissão mediada por 5-HT1A nas principais áreas do cérebro relacionadas às respostas defensivas

MANUCCI *et al* **(2017)**	Neurological Aspects of Medical Use of Cannabidiol	Revisão Sistemática	Através de inúmeros estudos laboratoriais e clínicos, foi possível relatar que o CBD possui um alto potencial terapêutico. Mesmo sem possuir numerosas evidências acerca do tratamento de diversas patologias neurodegenerativas, é possível inferir sobre os diversos benefícios trazidos por este princípio ativo que têm demonstrado efeitos neuroprotetores contra Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla e Doença de Alzheimer.
CRIPPA *et al.* **(2010)**	Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria	Revisão	Assim como o antidepressivo padrão – imipramina -, o CBD na mesma dosagem 30mg/kg, diminui o tempo de imobilidade dos ratinhos durante o teste
GUTIÉRREZ *et al* **(2020)**	Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders	Revisão	Evidências preliminares sustentam a eficácia e a segurança do CBD no tratamento de sintomas depressivos, embora, maiores ensaios clínicos são necessários para chegar a conclusões definitivas.
BARRIGA *et al.* **(2021)**	Anxyolitic and antidepressant effects of cannabidiol: a systematic review	Revisão Sistemática	Nos 11 artigos dessa revisão, 54,4% provaram efeito ansiolítico com uso de CBD e 45,5% provaram efeito antidepressivo.
VRY **(2019)**	Evidências científicas da associação de canabidiol e tetrahidrocanabinol na ansiedade, na depressão e na esquizofrenia	Revisão Sistemática	Por meio da análise de diferentes estudos, foi relatado que o CBD isolado parece realmente induzir efeitos antidepressivos, apesar dos mecanismos serem pouco esclarecidos. Porém a associação de CBD e THC ainda carece de evidências em resposta à depressão.

Por meio da análise dos artigos descritos na **Tabela 5.1**, foi possível observar como o CBD pode atuar de diferentes formas para a garantia do seu potencial terapêutico neurológico em relação à depressão. As principais vertentes do seu mecanismo descritas envolvem os sistemas: Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), endocanabinóide (SEC) e o serotoninérgico.

Sistema Endocanabinóide

O sistema endocanabinoide é formado pelos receptores canabinoides, pelos endocanabinoides, as enzimas metabolizadoras e pelo transportador de membrana. Com a elucidação dos receptores canabinoides, os cientistas aguçaram a curiosidade com relação a existência de ligantes endógenos e vêm procurando compreender como intervir na modulação do sistema, seja no emprego de canabinoides sintéticos ou de fitocanabinoides (extraídos da cannabis).

Os artigos analisados mostram que os dois principais fitocanabinoides, e os que são mais estudados, são o canabidiol (CBD), que não possui efeito psicoativo e o tetrahidrocanabinol (THC), que possui efeitos psicoativos.

Com relação aos receptores, existem dois tipos: os CB1, que estão localizados, preferencialmente, no sistema nervoso central e medeiam os efeitos psicotrópicos dos canabinoides. Estes receptores influenciam o comportamento de diferentes neurotransmissores, tais como GABA, glutamato, noradrenalina, serotonina e dopamina, podendo influenciar a cognição, percepção, funcionamento motor, apetite, estresse, sono, neuroproteção, neurodesenvolvimento e liberação hormonal; E os receptores CB2, localizam-se, preferencialmente, no sistema imunológico e hematopoiético. E, também, já foram encontrados em algumas áreas do sistema nervoso central (CAMPOS *et al*., 2012).

As primeiras evidências do potencial antidepressivo dos canabinoides foram obtidas com a administração de agonistas sintéticos de receptores CB1 e drogas que inibem a metabolização da anandamida, primeiro endocanabinoide conhecido que atua como agonista parcial dos receptores CB1.

Jiang *et al.* (2005) demonstraram que o tratamento crônico com o HU210, um agonista potente dos receptores CB1, promove efeitos antidepressivos em ratos submetidos ao teste do nado forçado (TNF), que é um dos modelos mais tradicionais para estudos da depressão, por apresentar alto valor preditivo devido à resposta aos medicamentos antidepressivos existentes.

Sistema Serotoninérgico

Foi observado que com administração aguda de CBD houve diminuição da atividade dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe (NDR) por ativação de receptores 5-HT1A e TRPV1, enquanto o tratamento repetido com CBD aumentou essa atividade através da dessensibilização dos receptores de serotonina. O tratamento repetido também foi capaz de diminuir a alodinia mecânica, reverter o comportamento semelhante à ansiedade e melhorar a atividade neuronial da serotonina nos animais expostos à lesão do nervo, mas através de mecanismos diferentes.

Bambico *et al*. (2007), demonstraram que a ativação dos receptores CB1 pelo canabinoide sintético WIN55,212-2 induz efeitos antidepressivos no TNF em ratos, por aumentar a atividade neuronal serotoninérgica no NDR e no córtex pré-frontal ventromedial.

Sistema BDNF

SALES *et al*. (2018) destacaou em sua pesquisa que submeteu 367 animais a diferentes modelos de depressão, com uma parte desses recebendo injeção de canabidiol (com dosagens de 7, 10 e 30 mg/kg) em solução salina, que o tratamento com o canabidiol induz efeitos rápidos e sustentados, que permanecem até 7 dias após uma única administração. Observou-se nesse estudo um aumento da expressão da sinaptofisina (glicoproteína de vesículas sinápticas relacionadas a mudanças comportamentais) e da PSD95 no córtex pré-frontal medial, além de níveis elevados de BDNF tanto nessa mesma área, quanto no hipocampo, sendo esses fatores, portanto, constituintes do mecanismo terapêutico do CBD para a depressão.

A PSD95 (Postsynaptic density protein) é a principal proteína presente na densidade pós-sináptica excitatória e uma potente reguladora da força sináptica. O BDNF, por sua vez é uma neurotrofina, assim, promove a diferenciação e sobrevivência de neurônios que participam na modulação da transmissão e na plasticidade sináptica, sendo que a redução dos seus níveis está bastante associada à gravidade da depressão.

A exposição ao estresse crônico leva a uma redução dos níveis de BDNF e de outras

neurotrofinas. Consequentemente, há redução da neurogênese, diminuição da formação dendrítica e aumento da vulnerabilidade celular. Além disso, o BDNF atua em diferentes cascatas de sinalização garantindo uma função antiapoptótica, que é de grande importância para o mecanismo da depressão, pois, nessa doença, há a redução do número de células gliais por apoptose.

CONCLUSÃO

Conclui-se, dessa maneira, que o CBD é capaz de produzir efeitos benéficos em pacientes com depressão e outros transtornos psiquiátricos como fobias e transtorno do pânico, mas seu emprego ainda necessita de mais pesquisas e confirmações complementares de estudos clínicos planejados em humanos, para maior segurança e enfim confirmação dos achados, uma vez que, a maioria dos estudos foram realizados em animais. Algo que torna provável de forma expressiva o início do uso do CBD na prática clínica, são as semelhanças significativas da ação canabinoide em animais e seres humanos. Então, é conjecturado com muita expectativa para o futuro, um cenário promissor no que tange ao uso do CBD em intervenções terapêuticas no ramo da psiquiatria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAMBICO, F.R, KATZ N, DEBONNEL G, GOBBI G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. Journal of Neuroscience, v.27 p.43, 2007.

CAMPOS, A. C. *et al*. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, v. 367, n.1607, p.3364, 2012.

CRIPPA, J. A. S., ZUARDI, A. W., & HALLAK, J. E. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. Brazilian Journal of Psychiatry, v.32, 2010.

GARCÍA-GUTIÉRREZ, M. S. *et al*. Cannabidiol: a potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders, v.10 p.11 2020.

JÚNIOR, J. E. R. H., *et al*. Anxiolytic and antidepressant effects of cannabidiol: a systematic review. Journal of Health & Biological Sciences, v.9, n.1, p.1, 2021.

JIANG, R. *et al*. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. Drug metabolism and pharmacokinetics, v. 28, n.4, p.332, 2013.

MANUCCI, C. *et al*. "Neurological Aspects of Medical Use of Cannabidiol." CNS & neurological disorders drug targets. v. 16, n.5 p.541, 2017.

MATOS, R. L. A. *et al*. O uso do canabidiol no tratamento da Epilepsia. Revista Virtual de Química. v.9, n.2, p.786,2017.

SAITO, V. *et al*. A.Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? Brazilian Journal of Psychiatry, v. 32 p.57, 2010.

SALES, A. *et al*. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-Like Effects Through Increased BDNF Signaling and Synaptogenesis in the Prefrontal Cortex; 2018.

SALES, A. *et al*. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. Prog Neuropsychopharmacol Biologic Psychiatry.2018.

SARTIM A. *et al*. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. Behav Brain Res. v. 303. 2016.

SAMPAIO, M. *et al*. O potencial terapêutico neurológico da Cannabis sativa. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 34, n. 1, p. 52, 2020.

VRY, SCV. Evidências Científicas da Associação de Canabidiol e Tetrahidrocanabinol na Ansiedade, na Depressão e na Esquizofrenia. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2019.

Capítulo 06

EFEITOS COLATERAIS E ADVERSOS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIPSICÓTICOS

Andrey Paradela de Sousa (1)
Alice Ferreira Cordeiro (1)
Ana Clara Fernadez Martins (1)
Ariane Mota de Souza (1)
Dara Hastenreiter Hubner (1)
Isadora Monteiro Dutra (1)
Isadora Valério da Silveira (1)
Ludmilla Vieira Magalhães (1)
Luiz Felipe Albuquerque (1)
Suellen Maroco Cruzeiro Lombello (1)
Talitha Christina Pacheco Pinheiro de Oliveira (1)
Kennedy Martinez de Oliveira (1)

(1) Discente – Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora - campus Governador Valadares.
(2) Docente – Departamento de Ciências Básicas da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora - campus Governador Valadares.

PALAVRAS-CHAVE:
Antipsicóticos; Efeitos adversos; Efeitos colaterais.

INTRODUÇÃO

Antipsicóticos, também chamados neurolépticos, são medicamentos utilizados sobretudo para o tratamento de psicoses, esquizofrenia, transtorno bipolar e transtornos delirantes e que podem gerar alucinações e outros efeitos, os quais prejudicam a qualidade de vida do indivíduo. Kirkham *et al*. (2017) evidenciaram que tais medicamentos são capazes de diminuir a expressividade dos sinais e sintomas característicos da psicose, tendo um prognóstico favorável, o que possibilita aos indivíduos afetados um convívio saudável na sociedade.

Os antipsicóticos são subdivididos em duas classes: típicos (primeira-geração) e atípicos (segunda-geração), sendo que neurolépticos típicos agem quase exclusivamente sobre o sistema dopaminérgico, com ação significativa sobre o receptor D2, ao passo que os atípicos atuam modulando os sistemas serotoninérgico, adrenérgico e histaminérgico, conforme Chokhawala *et al*. (2021). Além disso, os antipsicóticos são essenciais para o tratamento de diversos transtornos psiquiátricos que não necessariamente são psicoses, tais como ansiedade, depressão, transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia, como evidenciam Grinchii *et al*. (2019).

Apesar dos inquestionáveis efeitos benéficos do uso agudo e crônico desses medicamentos, a literatura científica também relata diversos efeitos colaterais e adversos. De acordo com o *Food and Drugs Administration*, FDA (2018), entende-se por efeito colateral uma implicação secundária e indesejada ou não, que ocorre devido ao tratamento medicamentoso independentemente da dose, e que se resolve após um período de adaptação ao fármaco. O evento adverso, por outro lado, é uma reação sempre indesejada, a qual ocorre mesmo com uso correto do fármaco.

Nessa perspectiva, o presente manuscrito tem como objetivo avaliar as evidências científicas disponíveis na literatura e catalogar alguns dos principais efeitos colaterais e adversos relacionados ao tratamento com antipsicóticos, sendo que os principais resultados encontrados foram efeitos neuromotores, metabólicos, cardiovasculares e outros, como demonstra a pesquisa de Menard *et al*. (2019).

MÉTODO

O capítulo consiste em uma revisão integrativa, na qual foi utilizada a combinação de palavras e operador booleano "*Antipsychotics*" AND "*Adverse effects*" para busca bibliográfica na plataforma Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS MS), utilizando como restrição temporal trabalhos publicados no período de 2016 a 2021 e selecionados até o dia 28/08/2021. Os artigos potencialmente elegíveis deveriam possuir texto completo e de acesso gratuito disponível nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os manuscritos foram inspecionados a partir do título e resumo. Os resultados foram analisados de maneira independente por doze revisores. Foram excluídos trabalhos não disponíveis na íntegra, revisões sistemáticas, metanálises e manuscritos que, embora elegíveis pelos critérios de título e resumo, não abordavam diretamente a temática da pesquisa, restando 30 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais resultados encontrados foram efeitos neuromotores: acatisia, parkinsonismo,

discinesia e síndrome de pisa; metabólicos e hormonais: síndrome metabólica, alterações da glicemia, peso, IMC, alterações no nível de leptina; cardiovasculares: miocardiopatia, acidente vascular encefálico, trombose e embolia pulmonar, dentre outros impactos. É possível perceber que os neurolépticos causam diversos efeitos colaterais e adversos que exibem um amplo espectro de gravidade e durabilidade, além de que podem exercer influência sobre órgãos e sistemas variados.

Também foi observado que certos efeitos são mais comuns do que outros e que há relação dose-resposta dos efeitos adversos e colaterais em parte dos antipsicóticos estudados, bem como a sugestão de medidas de mitigação destes. Foi possível notar ainda que o uso dos neurolépticos pode predispor ao aparecimento de outras comorbidades.

Além disso, alguns fármacos como a clozapina e risperidona são bem explorados em diversos estudos, ao passo que outros como haloperidol, aziprazol e paliperidona são menos discutidos. Ainda vale ressaltar que alguns neurolépticos típicos e atípicos demonstram diferentes perfis de efeitos colaterais e adversos a depender da faixa etária dos pacientes e do transtorno apresentado. Apenas um estudo prospectivo dentre os analisados acompanhou os pacientes durante mais de 10 anos, visando verificar se há associação estatística entre o uso de antipsicóticos e algum efeito colateral e adverso. Nesse sentido, nota-se a escassez de estudos de longo prazo.

Síndrome extrapiramidal (acatisia e discinesia tardia)

A Acatisia é uma síndrome neuropsiquiátrica indeterminada, classificada como pertencente ao espectro de sintomas extrapiramidais, e comumente relacionada ao uso de agentes bloqueadores do receptor de dopamina. Citrome *et al*. (2021) agregaram três ensaios clínicos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, com participantes de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos de idade, com transtorno bipolar I e tratados com cariprazina. De forma geral, a maioria dos efeitos adversos observados foi leve ou moderado, sendo que a acatisia apresentou um gradiente dose-resposta e, juntamente com a síndrome extrapiramidal, pode ser minimizado com dosagem conservadora, estratégias de titulação e uso de beta-bloqueadores e medicações anti-Parkinson.

A discinesia tardia, é um efeito extrapiramidal induzido por antipsicóticos típicos, e Waln and Jankovic (2013) investigam se esse efeito é mitigado por antipsicóticos atípicos. Foi evidenciada uma redução de mais de três vezes do risco de ocorrência de discinesia tardia no primeiro ano de uso dos antipsicóticos de primeira geração (APGs) quando comparados aos de segunda. Pontos que podem explicar esse resultado é a prescrição de menores doses de antipsicóticos atípicos, além de que, usualmente, esses pacientes têm maior período de pré-exposição, o que pode causar uma discinesia tardia não diagnosticada.

Distúrbios do movimento (Parkinsonismo e Síndrome de Pisa)

O Parkinson induzido por drogas é um importante efeito adverso e Misdrahi *et al*. (2019) apontam que ele está presente em 13,2% dos pacientes e é caracterizado por sintomas como bradicinesia, rigidez e tremor. Sheehan *et al*. (2017) realizaram um estudo de coorte com um grupo de adultos com deficiência intelectual (DI) com uso de antipsicóticos, para verificar se esse grupo é mais propenso aos efeitos colaterais de movimento de antipsicóticos. A incidência de acatisia, parkinsonismo e síndrome neuroléptica maligna foram maiores

nos DI e o parkinsonismo foi o efeito colateral de movimento mais comumente registrado em ambos os grupos.

O estudo de caso de Guler *et al*. (2020) avaliou a história natural da doença de um adolescente de 12 anos em tratamento de autismo com olanzapina. Após 3 meses de medicação, a paciente desenvolveu Síndrome de Pisa, uma distonia grave caracterizada por postura anormal e problemas de equilíbrio, que pode ser induzida por antipsicóticos típicos e atípicos. Com o diagnóstico, o tratamento foi cancelado, porém os sintomas da síndrome persistiram, demandando a administração de biperideno, que foi eficaz em regredir os sintomas em 15 dias.

Síndrome metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) compreende um conjunto de manifestações que são fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo essas manifestações, em geral, obesidade, circunferência da cintura aumentada, glicemia de jejum elevada, hipertensão e dislipidemia. Um estudo de Hammoudeh *et al*. (2018) já buscou relacionar o uso de antipsicóticos (AP) com um aumento da ocorrência de SM, no entanto, neste estudo comparativo transversal realizado no Catar, a prevalência da SM não pôde ser estatisticamente relacionada ao uso de AP em geral, apesar de o grupo com AP apresentar maior pressão sistólica. Por sua vez, outro estudo, específico para AP atípicos, feito por Hirsch *et al*. (2018), conseguiu associar o seu uso a um risco aumentado de SM.

Segundo Lappin *et al*. (2018), um fármaco que demanda atenção, independentemente de sua eficácia, é a clozapina, pois leva a ganho de peso significativo, desregulação da glicose e distúrbios do metabolismo de lipídios e triglicerídeos que ocorrem independentemente do ganho de peso em modelos animais. Ainda, segundo Hammoudeh *et al*. (2018), os antipsicóticos em geral são conhecidos por causar ganho de peso, além de aumento nos níveis de glicose ou colesterol.

Por fim, outra possível relação dos AP com a SM seria explicada por alterações na microbiota intestinal. Segundo Flowers *et al*. (2016), os fármacos clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, asenapina, ziprasidona, lurasidona, ariprazol, paliperidona e iloperidona já foram associados à interferência na proporção e diversidade de espécies da microbiota intestinal de maneira que se poderia causar os efeitos de uma síndrome metabólica.

Diabetes e alterações da glicose sanguínea

A diabetes mellitus foi analisada como possível efeito adverso associado ao uso de antipsicóticos por alguns estudos. Quanto ao risco de incidência desta, há estudos que apontam uma possível correlação, ao passo que outros trabalhos apontam uma associação inexistente. García-Fernández *et al*. (2018) compararam a incidência de diabetes em adultos que receberam tratamento com antipsicóticos. O estudo demonstrou que o desenvolvimento de diabetes é superior e estatisticamente significativo no grupo de pacientes em tratamento com antipsicótico. Em concordância com essa associação, Rajkumar *et al*. (2016) realizaram um estudo do tipo coorte com indivíduos esquizofrênicos e constatou-se que o uso de antipsicóticos aumentou em 3,64 vezes a chance de um esquizofrênico desenvolver diabetes mellitus.

Outros estudos sugerem possível risco de desenvolvimento diabetes, como o caso-controle observacional de Chacko *et al*. (2018), que demonstrou aumento significativo em HbA1c (hemoglobina glicada). Além disso, o uso de medicação antidiabética foi

significativamente associado a uma maior redução de HbA1c ao longo do tempo. Na mesma linha, uma análise transversal realizada por Srisawasd *et al*. (2017), concluiu que o tratamento com risperidona perturbou a homeostase da glicose e a regulação endócrina (particularmente a leptina) em crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista, sendo sugestivo de mecanismos de resistência à leptina e à insulina.

Na contramão dos manuscritos citados, a coorte de Schulte *et al*. (2016) não encontrou um aumento significativo no risco da diabetogênese com a clozapina em comparação a outros antipsicóticos, após acompanhar por mais de 13 anos os pacientes estudados. Entretanto, há uma observação de maior hiperglicemia no grupo com clozapina do que no grupo controle, devido ao início da desregulação da homeostase glicose-insulina.

Alterações do peso e do IMC, hipertensão e dislipidemias

O uso de antipsicóticos é comumente associado a alterações do peso e do IMC dos pacientes, e a distúrbios metabólicos, como hipertensão arterial (HA) e dislipidemias. Hirsch *et al*. (2018) demonstram que há associação entre o uso de antipsicóticos de segunda geração e um maior ganho de peso e aumento do IMC, mas não fornecem hipóteses sobre o mecanismo que leva a essa alteração. Uma maior incidência de HA também está ligada ao uso de antipsicóticos, e o mesmo estudo também demonstrou que há uma forte correlação entre o uso de antipsicóticos de segunda geração com a ocorrência de hipertensão.

Quanto às alterações nos níveis séricos de colesterol, Chacko *et al*. (2018) analisaram os antipsicóticos risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina e aripiprazol. A diferença média no colesterol total foi estatisticamente significativa, mas não houve mudança significativa na glicose de jejum, triglicerídeos em jejum, proporção de colesterol e colesterol LDL.

Efeitos cardíacos

Alguns estudos, como o de Kim *et al*. (2018), constataram que os antipsicóticos, sobretudo a clozapina, estão frequentemente associados a efeitos adversos cardiovasculares e metabólicos, em particular as reações como hipotensão ortostática e taquicardia, que são atribuídas aos efeitos antiadrenérgicos de muitos antipsicóticos. No entanto, isso se contrapõe ao estudo de Osborn *et al*. (2017), no qual não foi encontrada diferença significativa entre a incidência de alterações cardiovasculares sob uso desses medicamentos.

Horst *et al*. (2020) relataram associação entre o uso de antipsicóticos e miocardiopatias, seja por meio de reações de hipersensibilidade ou pela formação de cardiotoxinas que danificam as proteínas cardíacas. Além disso, em estudo de coorte de Lappin *et al*. (2018), foram demonstradas taxas muito altas de fatores de risco cardiometabólicos associados ao tratamento com antipsicóticos.

Por fim, Palanca-Maresca *et al*. (2017) retrataram, em estudo observacional longitudinal, uma investigação acerca do uso de antipsicóticos em jovens e crianças e suas alterações em exames de ecocardiograma, especificamente, sobre o intervalo QT corrigido.

A partir da prescrição de alguns tipos de antipsicóticos, foi demonstrado possível efeito desses medicamentos sobre a atividade cardíaca, e associação a um aumento da incidência de casos de prolongamento no intervalo QT corrigido.

Hipotermia

Goodbar *et al*. (2016) realizaram um relato de caso no qual a paciente apresentava hipotermia, sendo observada a correlação da tioridazina como possível causa do sintoma. Nesse sentido, verificou-se que quando a dose da droga foi diminuída a hipotermia foi resolvida, sugerindo que esse é um efeito dependente da dose. Nessa perspectiva, considera-se que a tioridazina reduz a temperatura corporal, já que inibe as respostas periféricas normais do corpo às diminuições de temperaturas secundárias ao bloqueio dos receptores alfa-2-adrenérgicos.

Pneumonia

A pneumonia foi declarada, pela FDA, como uma das principais causas de morte em 2005 e foi relatada em vários estudos como um efeito adverso do uso de antipsicóticos, como demostrou Tolppanen *et al*. (2016). Nesse sentido, Wang *et al*. (2018) também buscaram evidenciar o risco de pneumonia em pacientes internados com esquizofrenia pela análise do *National Health Insurance Research Database*, banco de dados tailândes. Dentre suas principais observações, evidencia-se que a clozapina foi o único a mostrar uma proporção dose-dependente, além de concluírem que outros tipos de antipsicóticos de segunda geração (ASGs), incluindo quetiapina, olanzapina, zotepina e risperidona, foram associados a risco aumentado de pneumonia, embora nenhuma relação dependente da dose tenha sido encontrada para estes.

Ademais, Tolppanen *et al*. (2016) buscaram investigar se a presença de doença de Alzheimer era um fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia quando os indivíduos iniciavam o tratamento com esses fármacos. Houve separação por tempo de tratamento e por tipo de fármaco: risperidona, quetiapina, e haloperidol, incluídos apenas em monoterapia, bem como outros fatores foram levados em consideração. Foi concluído que o uso de antipsicóticos aumenta o risco de pneumonia independentemente da presença da doença de Alzheimer, mas se os pacientes fazem uso de antipsicóticos, têm duas vezes mais chance de ter pneumonia. Além disso, jovens tiveram um aumento significativo do risco, sendo este maior no início da terapia e diminuindo com o tempo. Também não houve diferença significativa entre os fármacos individualmente.

Disfemia

A disfemia, também conhecida como gagueira, consiste em um distúrbio da fala no qual sílabas são retidas, sons são prolongados e há pausas durante a fonação. Há, basicamente, duas manifestações desse distúrbio: o oriundo do desenvolvimento e o adquirido.

Jaguga (2021) relatou o caso de um paciente masculino, 29 anos, com diagnóstico de esquizofrenia. Tal indivíduo foi tratado, a princípio, com risperidona, o que causou piora em seu quadro clínico. Posteriormente, foi proposto o uso da clozapina, medicamento que após ter a sua dosagem aumentada, causou ao paciente disfemia adquirida. Consoante à literatura, diminuiu-se a dosagem para amenizar os efeitos na fala do paciente, contudo, os sintomas psíquicos voltaram, sendo reiniciado, então, o uso concomitante com aripiprazol, mitigando os transtornos psicológicos.

Destaca-se, nesse caso, a apresentação de disfluência mesmo sem os fatores de risco. As tomografias cerebrais do paciente estavam normais, havia ausência de sintomas extrapiramidais, de patologias cerebrais, bem como de histórico prévio e familiar para a disfemia. No entanto, o paciente não foi testado

quanto ao consumo de drogas durante o tratamento, possibilitando, assim, uma possível causa externa para o surgimento dos sintomas associados à fala.

Efeitos vasculares

A literatura científica se refere ao acidente vascular cerebral (AVC), à trombose venosa profunda (TVP) e ao tromboembolismo pulmonar (TEP) como efeitos adversos vasculares associados ao uso de antipsicóticos.

Chen *et al*. (2017) observaram que o uso de qualquer ASG foi associado a um risco aumentado de AVC isquêmico não hemorrágico, dentro de 14 dias, enquanto os APGs não tiveram o mesmo efeito. O maior risco de AVC foi observado em pacientes com esquizofrenia tratados com quetiapina, zotepina ou ácido valpróico. O risco também aumentou em pacientes com esquizofrenia e com aumento da idade.

Além disso, Álvarez-Bravos *et al*. (2020) demonstraram uma associação entre os antipsicóticos típicos, a TVP e o TEP. Efeito adverso este que, apesar de raro, possui grande importância devido à alta mortalidade associada. As manifestações dessas comorbidades são mais comuns nos 6 primeiros meses de tratamento e ocorrem independentemente da dose utilizada.

Efeitos no trato urinário

Segundo Van Strien *et al*. (2018), as infecções no trato urinário (ITUs) são caracterizadas pela combinação de sinais e sintomas típicos com a presença de bactérias ou glóbulos brancos na urina. Já a doença renal crônica (DRC), de acordo com Wang *et al*. (2018), é definida como uma lesão renal como razão albumina / creatinina> 30 mg/g em duas das três amostras de urina ou taxa de filtração glomerular <60 mL/min/1,73m^2 por 3 meses ou mais (WANG *et al*., 2018). Nessa perspectiva, a literatura científica associa o uso de antipsicóticos a um risco aumentado para ambas as enfermidades.

Van Strien *et al*. (2018) demonstraram que o uso de antipsicóticos, principalmente os típicos, está associado a um aumento de 30% no risco de desenvolver infecções do trato urinário. Sendo assim, os sintomas mais fortes foram encontrados nos primeiros 14 dias de uso, em idosos, predominantemente homens, que usavam mais de um medicamento antipsicótico concomitantemente. Além disso, quando o cenário de investigação consistiu em mulheres idosas, também foi encontrado um risco significativo de ITUs logo na primeira semana de tratamento, porém com menor intensidade do que no sexo masculino.

Ademais, o estudo de caso-controle de Wang *et al*. (2018) analisou ASGs usados para o tratamento de esquizofrenia: clozapina, olanzapina, quetiapina, zotepina, risperidona, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol e paliperidona. Os APGs incluíram clorpromazina, levomepromazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, tioridazina, pipotiazina, haloperidol, moperona, flupentixol, clopentixol, clorprotixeno, pimozida, loxapina, sulpirida, clotiapina e penfluridolina. Descobriu-se que os riscos de doença renal crônica para aqueles que usaram ASGs por mais tempo cumulativamente foram maiores do que aqueles que não o fizeram. Além disso, aqueles que usaram apenas APGs e aqueles que usaram APGs e ASGs em associação pareceram ter menor risco de DRC.

CONCLUSÃO

Foi constatada a existência de uma associação estatística significativa entre o uso dos antipsicóticos e o desenvolvimento de

efeitos colaterais e adversos. Os efeitos mais relatados em consequência do tratamento com neurolépticos foram a síndrome extrapiramidal, síndrome metabólica e alterações da glicose sanguínea.

Não foi possível identificar, a partir dos manuscritos selecionados, qual classe de neurolépticos está mais ou menos associada aos efeitos. Desse modo, a escolha da classe deverá ser orientada pelos fatores biopsicossociais de cada paciente. Em contrapartida, é válido frisar que uma pequena quantidade de estudos não encontrou associação entre o uso dos antipsicóticos e o desenvolvimento de efeitos colaterais e adversos ou chegaram apenas a resultados inconclusivos, corroborando a necessidade do desenvolvimento de novos trabalhos visando um maior esclarecimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÁLVAREZ-BRAVOS, Laura *et al*. Pulmonary thromboembolism associated with the use of new antipsychotics in a paediatric patient. Journal of Paediatrics and Child Health, v. 56, n. 9, p. 1473, 2020.

CHACKO, E. *et al*. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in older adults. Int Ps International Psychogeriatrics; v. 30, n. 10, p. 1557, 2018.

CHEN, W. *et al*. Antipsychotic medications and stroke in schizophrenia: a case-crossover study. PLoS One, v. 12, n. 6, p. 1, 2017

CHOKHAWALA, K & STEVENS, L. Antipsychotic Medications. StatPearls Publishing, 2021.

CITROME, L. *et al*. Cariprazine and akathisia, restlessness, and extrapyramidal symptoms in patients with bipolar depression. Journal of Affective Disorders, v. 288, p. 191, 2021.

FDA. Finding and Learning about Side Effects (adverse reactions). Food and Drug Administration, 2018.

FLOWERS, S. A. *et al*. Interaction Between Atypical Antipsychotics and the Gut Microbiome in a Bipolar Disease Cohort. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, v. 37, n. 3, p. 261, 2017.

GARCÍA-FERNÁNDEZ, V. *et al*. Incidence of diabetes in patients treated with antipsychotics in primary care. Gaceta Sanitaria, v. 32, n. 6, p. 588, 2018.

GOODBAR, N. H. *et al*. Hypothermia Associated With Thioridazine Use in an Intellectually Disabled Patient. Journal of Pharmacy Practice, v. 29, n. 3, p. 250, 2016.

GRINCHII, D. & DREMENCOV, E. Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs in Mood Disorders. International Journal of Molecular Sciences, vol. 21, n. 24, p. 9532, 2020.

GULER, H. A. *et al*. Olanzapine-Associated Pisa Syndrome in an Autistic Adolescent. Clinical Neuropharmacology, v. 43, n. 2, p. 48, 2020.

HAMMOUDEH, S. *et al*. The prevalence of metabolic syndrome in patients receiving antipsychotics in Qatar: a cross sectional comparative study. BMC Psychiatry, v. 18., n. 1, p. 81, 2018.

HIRSCH, L. *et al*. Second-generation antipsychotics and metabolic side-effects: Canadian population-based study. The British Journal of Psychiatry, v. 4, n. 4, p. 256, 2018.

JAGUGA, F. Clozapine-induced stuttering in the absence of known risk factors: a case report. Journal of Medical Case Reports, v. 15, n. 1, p. 174, 2021.

KIM, D. D. *et al*. Reduced cardiovascular fitness associated with exposure to clozapine in individuals with chronic schizophrenia. Psychiatry Research, v. 262, p. 28, 2018.

KIRKHAM, J. *et al*. Antipsychotic Use in Dementia. The Canadian Journal of Psychiatry, v. 2, n. 3, p. 170, 2017.

LAPPIN, J. M. *et al*. Cardio-metabolic risk and its management in a cohort of clozapine-treated outpatients. Schizophrenia Research, v. 199, p. 367, 2018.

MENARD, M. *et al*. ETAPE Study Group. Incidence of adverse events in antipsychotic-naïve children and adolescents treated with antipsychotic drugs: Results of a multicenter naturalistic study (ETAPE). European Neuropsychopharmacol, vol. 29, n. 12, p. 1397, 2019.

MISDRAHI, D. *et al*. Prevalence of and risk factors for extrapyramidal side effects of antipsychotics: results from the national FACE-SZ cohort. The Journal of clinical psychiatry, v. 80, n. 1, p. 361, 2019.

OSBORN, D. P. J. *et al*. Relative risks of cardiovascular disease in people prescribed olanzapine, risperidone and quetiapine. Schizophrenia Research, v. 183, p. 116, 2017.

PALANCA-MARESCA, I.. *et al*. Prevalence and Risk Factors of Prolonged Corrected QT Interval Among Children and Adolescents Treated With Antipsychotic Medications. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 37, n. 1, p. 78, 2017.

RAJKUMAR, A. P. *et al*. Endogenous and Antipsychotic-Related Risks for Diabetes Mellitus in Young People With Schizophrenia: A Danish Population-Based Cohort Study. American Journal of Psychiatry, v. 174, n. 7, p. 686, 2017.

SCHULTE, P. F. J. Risk of New-Onset Diabetes After Long-Term Treatment With Clozapine in Comparison to Other Antipsychotics in Patients With Schizophrenia. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 36, n. 2, p. 115, 2016.

SHEEHAN, R. *et al*. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study. BMJ Open, v. 7, n. 8, p. e017406, 201.

SRISAWASD, P. *et al*. Impact of risperidone on leptin and insulin in children and adolescents with autistic spectrum disorders. Clinical biochemistry, v. 50, n. 12, p. 678, 2017.

TOLPPANEN, A.; *et al*. Antipsychotic Use and Risk of Hospitalization or Death Due to Pneumonia in Persons With and Those Without Alzheimer Disease. Chest, vol. 150, n. 6, p. 1233, 2016.

VAN DER HORST, M. Z.; VAN HOUWELINGEN, F; LUYKX, J. J. Isolated nausea and vomiting as the cardinal presenting symptoms of clozapine-induced myocarditis. BMC Psychiatry, v. 20, n. 1, p. 568, 2020.

VAN STRIEN, A. M. *et al*. Association Between Urinary Tract Infections and Antipsychotic Drug Use in Older Adults. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 38, n. 4, p. 296, 2018.

WALN, O. & JANKOVIC, J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. Tremor and other hyperkinetic movements. New York, v. 3, 2013.

WANG, H. Y. *et al*. Second-generation antipsychotic medications and risk of chronic kidney disease in schizophrenia: population-based nested case-control study. BMJ Open, v. 8, n. 5, p. e019868, 2018.

Capítulo 07

ANESTESIA EM ENDODONTIA

Luiz Paulo Nikraszewicz de Souza (1)
Camila Moreira Marques (1)
Felipe Immich (1)
Laura Lourenço Morel (1)
Luiza Hiara de Moraes Kolton (1)
Juliana Monteiro Pereira (2)
Ali Kalil Ibrahim (3)
Ezilmara Leonor Rolim de Sousa (4)

(1) Discente – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Pelotas.
(2) Discente – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria.
(3) Cirurgião Dentista graduado pela Universidade Católica de Pelotas.
(4) Docente – Professora Titular de Endodontia do Departamento de Semiologia e Clínica da Faculdade de Odontologia da UFPEL.

PALAVRAS-CHAVE:
Endodontia; Anestesia; Dor.

INTRODUÇÃO

A Endodontia é uma área da Odontologia que se dedica a estudar a morfologia, fisiologia e patologia da polpa dental, e dos tecidos perirradiculares. Seu estudo e prática abrangem: as ciências clínicas básicas, incluindo a biologia da polpa normal; a etiologia, o diagnóstico, a prevenção e tratamento de doenças e lesões da polpa; e condições periapicais associadas (INGLE; BAKLAND; BAUMGARTNER, 2008).

A dor pode ser definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a uma lesão real ou potencial (MERSKEY & BOGDUK, 1994). É ensinada como o sintoma mais comum e relevante, servindo como ponto de início para a busca da doença, podendo essa ser uma fratura, cárie dentária, tumor ou outra injúria no corpo do ser humano (SIQUEIRA & TEIXEIRA, 2012). Entre as preocupações mais importantes dentre a comunidade da saúde está o tratamento da dor, uma vez que tanto em sua forma aguda ou crônica, ela aflige milhões de pessoas anualmente (BONICA, 1991).

Nesse contexto, a dor é a condição subjetiva mais comum que leva as pessoas a procurarem um profissional da saúde (ASLAN *et al*., 2003). Cerca de 90% dos casos de emergências em consultórios odontológicos estão relacionados a dor endodôntica, podendo ser tanto de origem pulpar, como perirradicular (LOPES; SIQUEIRA, 2015). O cirurgião-dentista é responsável por iniciar o atendimento ao paciente com uma anamnese adequada, juntamente com o exame clínico, procurando alterações nas estruturas bucais e anexas, e, a partir disto, criar o plano de tratamento adequado, estabelecendo uma relação de confiança com o paciente e demonstrando capacitação e eficácia nas técnicas utilizadas durante o tratamento (BRANDÃO *et al*., 2018).

Os anestésicos são substâncias químicas que bloqueiam de forma reversível a condução nervosa, seguido da recuperação completa da função do nervo, sem terem sido evidenciados danos estruturais nas células ou fibras nervosas (CARVALHO, 1994). Estes são capazes de abolir funções autonômicas e sensitivas motoras, uma vez que comprometem as fibras periféricas na seguinte sequência: primeiro as autonômicas (funções vegetativas); depois as encarregadas pela sensibilidade térmica, dolorosa e tátil; e, por último, as proprioceptivas e motoras. A recuperação destas funções se dá pela ordem inversa (WANNMACHER & FERREIRA, 2007).

Atualmente, o desenvolvimento de anestésicos e técnicas eficazes tornou qualquer tipo de procedimento odontológico indolor ao paciente, facilitando o tratamento para o profissional. Nesse sentido, o sucesso da anestesia local, a fim de remover o fator etiológico da doença a ser tratada, é de suma importância para uma intervenção satisfatória, uma vez que confere ausência total de sensibilidade, reduzindo drasticamente os níveis de estresse e ansiedade tanto do paciente quanto do profissional. Além disso, a utilização de anestésicos locais (AL) em endodontia serve, basicamente, para a obtenção de três efeitos: anestesia durante o procedimento endodôntico, durante procedimentos cirúrgicos e para o controle da dor pós-operatória (LOPES & SIQUEIRA, 2020).

A anestesia local constitui a espinha dorsal das técnicas de controle da dor na Odontologia. Os anestésicos locais representam o método mais seguro e eficaz para gerenciar a dor associada ao tratamento odontológico. Eles são os únicos medicamentos que impedem que o impulso nociceptivo chegue ao cérebro do

paciente (REED *et al*., 2012). Sendo assim, o cirurgião-dentista deve ser conhecedor das ações farmacológicas e toxicidade dos anestésicos locais e vasoconstritores, para obter uma anestesia local segura para o paciente (ANDRADE, 2014).

A administração de anestésicos locais não precisa ser dolorosa e não deveria ser assim. Todas e cada uma das técnicas de anestesia local que serão apresentadas podem ser executadas de maneira atraumática. Uma injeção atraumática possui dois componentes principais: um aspecto técnico e um aspecto de comunicação (MALAMED, 2013).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi analisar a melhor relação possível entre o tratamento endodôntico e a utilização de anestésicos locais e vasoconstritores, bem como os tipos, a composição e como são metabolizados os anestésicos no organismo humano. Também, as técnicas anestésicas mais apropriadas, e quais destas podem ser utilizadas em pacientes com necessidades especiais, uma vez que se faz necessário o conhecimento detalhado sobre como proceder diante as peculiaridades clínicas, e assim evitar intercorrências, proporcionando maior conforto e segurança para o paciente, e uma ótima previsibilidade clínica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão de literatura com caráter descritivo, realizada no período de janeiro de 2020 a junho de 2021, a qual compreendeu o levantamento de referencial teórico em fontes de catalogação identificadas eletronicamente, por intermédio das bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Scholar e SciELO, além da utilização de livros didáticos de Farmacologia, Anestesiologia e Endodontia. Desse modo, para realizar este estudo, as buscas foram feitas com as seguintes palavras-chave: *Endodontics; Anesthesia; Pain; Nerve Block; Anesthesia Dental; Dentistry, Oral Health; Oral Medicine*, e suas respectivas variantes para bases específicas (MeSHs e *Entry Terms* para o PubMed, *Emtree terms* para o Embase, e Decs para o BVS). Tais descritores foram utilizados isoladamente ou combinados por operadores booleanos (AND ou OR). Após a leitura dos resultados encontrados, foram selecionados apenas aqueles textos que agregassem relevância à temática escolhida, com um montante final de 62 artigos dos últimos 40 anos. Após o estudo minucioso do material coletado, apresentamos de forma descritiva a síntese do conteúdo anteriormente proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anestésicos Locais (AL)

Atualmente, os AL são as drogas mais utilizadas pelos cirurgiões-dentistas. Quimicamente esses compostos apresentam três partes: uma extremidade hidrofílica, responsável pela difusão no líquido extracelular (amina secundária ou terciária); uma extremidade lipofílica, responsável pela penetração da base anestésica na fibra nervosa (grupo aromático); e uma cadeia intermediária. A cadeia intermediária promove a união das duas extremidades e, de acordo com sua natureza química, permite classificar os anestésicos em ésteres ou amidas (GONÇALVES, 1998).

A importância clínica dessa divisão está associada à estabilidade química, locais de inativação dos compostos e, especialmente, reações de hipersensibilidade. Os do tipo éster, caracterizam-se por relativa instabilidade em solução, rápida hidrólise por enzimas amplamente encontradas em plasma e

diferentes tecidos (esterases), e um maior potencial alergênico, uma vez que um dos principais produtos de quebra deste é o PABA (ácido para-aminobenzóico). Por outro lado, os anestésicos de tipo amida são relativamente estáveis em solução, raramente desencadeiam reações de hipersensibilidade e sofrem lenta biodegradação hepática (WANNMACHER & FERREIRA, 2007).

Os AL possuem características de serem compostos básicos, pouco solúveis em água, instáveis a exposição ao ar e preparados em laboratório. De acordo com tais características, se combinam prontamente com ácidos para formar sais anestésicos, forma em que são muito solúveis na água e comparativamente estáveis. A forma mais utilizada é o sal cloridrato (por exemplo, HCL de lidocaína, HCL de articaína), dissolvido em água destilada estéril ou em soro fisiológico. Ademais, sabe-se bem que o pH de uma solução de anestésico local (e o pH do tecido em que é infiltrado) influencia muito sua ação no bloqueio do nervo. A acidificação do tecido diminui a eficácia do anestésico local, resultando em anestesia inadequada quando estes são infiltrados em áreas inflamadas ou infectadas (MALAMED, 2013).

Lidocaína

Foi o primeiro anestésico a ser sintetizado, em 1943. Atualmente, é considerado o mais comum e mais utilizado no meio odontológico, serve de referência para comparações entre outros anestésicos. Pode ser encontrado nas concentrações de 1% e 2%, com ou sem vasoconstritores, com ação iniciada entre 2 a 3 minutos. Também há disponibilidade em forma tópica, onde sua concentração é de 5%. Dose máxima é de 13 tubetes (ou 500mg), tendo seu limite para adultos em 7mg/kg. (MALAMED, 2013; PAIVA & CAVALCANTI, 2005).

Praticamente não há indicação do uso da solução de lidocaína 2% sem vasoconstritor na odontologia, pois tem uma forte ação vasodilatadora, o que promove sua rápida eliminação do local da injeção, tendo duração de apenas 5-10min em uma anestesia pulpar. E, quando associada a um vasoconstritor, esse tempo passa para 40-60min de anestesia pulpar (ANDRADE, 2014).

Prilocaína

Quando comparada a lidocaína, tem sua ação cerca de 2 a 4 minutos mais tarde, e o dobro de toxicidade. Causa menor vasodilatação, o que lhe propicia maior duração de ação mesmo sem vasoconstritor. Encontrada comercialmente na concentração de 3%, associada a felipressina, com ação vasoconstritora, ou na concentração de 4% sem vasoconstritor. Dose máxima recomendada é de 7 tubetes anestésicos, 400mg ou 6mg/kg (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013; PAIVA & CAVALCANTI, 2005).

Embora menos tóxica sistemicamente que a lidocaína e a mepivacaína, em casos de sobredosagem produz um aumento nos níveis de metemoglobina no sangue. Logo, é recomendado que se tenha maior cuidado ao utilizar esse anestésico em pacientes com deficiência de oxigenação (portadores de anemias, alterações respiratórias ou cardiovasculares) (ANDRADE, 2014

Mepivacaína

Como vantagem a mepivacaína apresenta-se com rápida ação (cerca de 1,5 a 2 minutos), e maior duração em relação a outras soluções anestésicas. Dose máxima é de 6,6 mg/kg, não ultrapassando 400mg ou 11 tubetes anestésicos. Comparada com a lidocaína, sua toxicidade é cerca de duas vezes maior e sua potência

anestésica é semelhante (ANDRADE, 2014; PAIVA & CAVALCANTI, 2005).

Bupivacaína

Com potência e toxicidade cerca de quatro vezes maior que a lidocaína, a bupivacaína é a substância anestésica que compreende duração de ação por 5 a 9 horas, e, sendo assim, a dose recomendada é de apenas 1,3mg/kg, não ultrapassando 10 tubetes anestésicos ou 90mg (MALAMED, 2013; PAIVA & CAVALCANTI, 2005). É utilizada na concentração de 0.5% (ANDRADE, 2014).

Possui longa duração de ação, ou seja, produz anestesia pulpar por 4h, e por até 12h em tecidos moles, quando utilizadas técnicas de bloqueio dos nervos alveolar inferior e lingual. Logo, devido a tal característica, não é recomendada para pacientes menores de 12 anos, pois há maior risco de lesões nos lábios, pelo constante ato de morder (ANDRADE, 2014).

Articaína

Com aprovação dada no ano 2000, a articaína possui imensa permeabilidade e difusão tecidual, aumentando sua lipossolubilidade, tornando-se a única amida com grupo éster presente. Possui baixa toxicidade, porém, é contraindicada em pacientes anêmicos, alérgicos a enxofre ou que contenham insuficiência cardiorrespiratória. Sua dose máxima recomentada é de 6,6 mg/kg, não podendo ultrapassar 6 tubetes anestésicos ou 500mg (MALAMED, 2013; PAIVA & CAVALCANTI, 2005; VICTORINO *et al.*, 2004).

Sua biotransformação tem início no plasma, logo tem meia-vida plasmática mais curta que a dos demais anestésicos, o que propicia sua eliminação mais rápida pelos rins. Por isso, a articaína possui condições ideais para ser o anestésico de eleição para o uso rotineiro em adultos, idosos e pacientes portadores de disfunção hepática (ANDRADE, 2014).

A principal diferença química entre a articaína e os outros AL, é a presença de um anel tiofeno, o que pode facilitar a difusão da solução para os tecidos dentários, conferindo melhor desempenho. Isso permite seu uso em técnica infiltrativa, inclusive na mandíbula, dispensando o uso de técnicas de bloqueio. Além disso, a infiltração proporciona um início de anestesia muito mais rápido que o bloqueio, quando utilizada essa solução anestésica (PAXTON & THOME, 2010; ROBERTSON *et al.*, 2007).

Benzocaína

É um anestésico do tipo éster, o único disponível para uso odontológico no Brasil, e empregado apenas como anestésico tópico ou de superfície. Seu uso é recomendado antes da punção inicial da agulha na mucosa do paciente, diminuindo ou eliminando o desconforto. As reações alérgicas aos AL tipo éster são raras, porém mais frequentes que aos tipo amida. Essas reações se localizam, normalmente, no ponto de aplicação da substância, uma vez que a benzocaína não é absorvida sistemicamente (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).

Vasoconstritores

A adição de vasoconstritores às soluções anestésicas tem os seguintes objetivos: prolongar a duração da anestesia, uma vez que o vasoconstritor diminui a velocidade de absorção do sal, diminuindo, assim, sua toxidade; possibilitar um campo operatório com menos sangramento nos procedimentos cirúrgicos, em função da diminuição do calibre dos vasos com a vasoconstrição; promover hemostasia; aumentar a concentração local dos anestésicos, possibilitando maior profundidade

anestésica, reduzindo a dose administrada. Essas características dos vasoconstritores promovem mais conforto para o paciente, pois o aumento da efetividade anestésica evita o estresse provocado pela dor e por injeções repetidas de anestésico local. Os vasoconstritores mais usados são: adrenalina, noradrenalina, levonordefrina, felipressina e fenilefrina (LOPES & SIQUEIRA, 2015).

No Brasil, aminas simpatomiméticas ou felipressina, são os tipos de AL que o cirurgião-dentista encontra em soluções. Por possuírem - ou não - um grupo catecol na sua estrutura química, as aminas simpatomiméticas podem ser chamadas de catecolaminas (epinefrina/adrenalina, norepinefrina/noradrenalina e corbadrina/levonordefrina) ou não catecolaminas (fenilefrina); há também a felipressina, um análogo sintético da vasopressina. Dentre os principais vasoconstritores utilizados em Odontologia, a epinefrina é o mais potente e um dos mais utilizados (ANDRADE, 2014; LOPES & SIQUEIRA, 2015).

Epinefrina/Adrenalina

Além de ser o vasoconstritor mais utilizado no mundo, também deve ser o agente de escolha para quase todos os procedimentos odontológicos envolvendo pacientes saudáveis, incluindo crianças, gestantes e idosos. Encontra-se disponível na forma sintética e é, também, uma substância endógena, produzida pelas suprarrenais quando o Sistema Nervoso Central (SNC) é ativado. A adrenalina interage com receptores α e β adrenérgicos; os efeitos β predominam, ou seja, aumenta a frequência cardíaca, a força de contração, o consumo de oxigênio pelo miocárdio, produz dilatação das artérias coronárias e dilatação dos vasos sanguíneos da musculatura esquelética (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013; PAIVA & CAVALCANTI, 2005).

Devido aos efeitos supracitados, em pacientes cardiopatas, especialmente naqueles com doenças cardíacas isquêmicas (angina do peito ou história de infarto do miocárdio, por exemplo), deve-se minimizar a dosagem desse vasoconstritor (ANDRADE, 2014).

Na América do Norte, a recomendação é utilizar lidocaína com adrenalina na concentração de 1:100.000, ou, quando disponíveis, a preferência é lidocaína com adrenalina nas concentrações 1:200.000 ou 1:300.000 para o controle da dor (MALAMED, 2013). Já no Brasil, a epinefrina é incorporada às soluções anestésicas nas concentrações de 1:50.000 (pode levar a intensa isquemia, com efeito rebote de vasodilatação, logo isso pode acarretar em grande perda de sangue durante uma cirurgia), 1:100.000 (é a mais utilizada, produz um bom grau de hemostasia durante procedimentos odontológicos) ou 1:200.000 (ANDRADE, 2014).

Norepinefrina/Noradrenalina

Tem ações tanto nos receptores α e β no coração, mas 90% são nos receptores α, podendo levar ao aumento da pressão sistólica e diastólica, causando cefaleia intensa. Além disso, são descritos casos de necrose e descamação tecidual, devido à indução mais acentuada da vasoconstrição. Nos Estados Unidos, a noradrenalina não está mais disponível nas soluções de AL utilizados em odontologia, e, em outros países, como o Brasil, seu uso está cada vez mais restrito (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013; PAIVA & CAVALCANTI, 2005).

Corbadrina/Levonordefrina

Atua por meio de estimulação direta do receptor α (75%) com alguma atividade em β

(25%), porém em menor grau que a adrenalina, tendo apenas 15% da ação vasopressora desta. Seus efeitos colaterais são os mesmos da adrenalina, mas em menor extensão. Para uso em Odontologia, pode ser obtida com a mepivacaína em uma concentração de 1:20.000. (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).

Fenilefrina

É um estimulador direto dos receptores α, com pouca ou nenhuma ação nos receptores β. Embora o efeito de vasoconstrição seja menor que o da adrenalina, na concentração empregada (1:2.500), sua duração é maior. Atualmente, não está mais disponível em tubetes anestésicos odontológicos (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).

Felipressina

É um análogo sintético do hormônio antidiurético vasopressina, e está contida em soluções com a prilocaína como sal anestésico, em países como o Japão e a Alemanha. Ela age como estimulante na musculatura lisa vascular, com ação muito mais acentuada na microcirculação venosa que na arteriolar. Dessa forma, suas soluções não são recomendadas quando é necessária hemostasia (ANDRADE, 2014; MALAMED, 2013).Essa solução proporciona, em média, anestesia pulpar de 60 minutos e 180-300 minutos de anestesia em tecidos moles. É utilizada em procedimentos rápidos, como preparo cavitário e controle da dor transoperatória (SOARES *et al.*, 2006).

A felipressina é considerada um vasoconstritor seguro por não alterar glicemia, pressão arterial e frequência cardíaca. É utilizada em 12% dos casos de pacientes diabéticos, associada com a prilocaína (FABRIS *et al.*, 2018).

Critérios de Seleção do Anestésico Local e do Vasoconstritor

A seleção do anestésico deverá ser realizada levando em consideração a quantidade e qualidade dos vasoconstritores que se encontram associados à base da solução anestésica, uma vez que estes apresentam mais efeitos adversos e contraindicações. Ademais, outro fator a ser considerado na escolha do anestésico, é o seu tempo de duração, o qual deve ser selecionado com base na duração desejada da anestesia pulpar, durante o procedimento (BADER; BONITO; SHUGARS, 2002; CARVALHO *et al.*, 2010; MALAMED, 2013).

Assim, para a seleção do anestésico local a utilizar na prática odontológica, devem ser considerados os seguintes fatores: Tempo cirúrgico; Intervalo de tempo para o controle da dor; Técnica anestésica; Possibilidade de reações tóxicas e sistémicas; Necessidade ou não de tratamento cirúrgico; Possibilidade de desconforto e de automutilação no período pós-operatório; Necessidade de hemostasia durante o tratamento; Estado clínico do paciente (CARVALHO *et al.*, 2010; MALAMED, 2013).

Os AL podem ser divididos de maneira geral em três tipos: os de curta duração (30 minutos de anestesia pulpar), os de duração intermediária (60 minutos de anestesia pulpar) e os de longa duração (mais de 90 minutos de anestesia pulpar). Contudo, a anestesia clínica nem sempre segue essas diretrizes, dependendo de o anestésico local estar sendo usado para bloqueio ou infiltração (COHEN, 2011).

Podem-se distinguir dois tipos de vasoconstritores: as aminas simpaticomiméticas (adrenérgicos) e a felipressina. As aminas simpaticomiméticas são a adrenalina (ou epinefrina), noradrenalina (ou norepinefrina), levonordefrina e fenilefrina. A

fenilefrina está exclusivamente associada à lidocaína e apresenta menos potência que a adrenalina, no entanto é uma substância que exibe uma grande estabilidade e uma duração mais prolongada (PORTO *et al.*, 2012; SOARES *et al.*, 2006). Os VC adrenérgicos são os mais semelhantes, com relação à sua atuação (ação direta em receptores adrenérgicos), à adrenalina endógena, produzida pelas glândulas suprarrenais no ser humano, quando o sistema nervoso central é ativado (PAIVA; CAVALCANTI, 2005; ROHR; GOMES; RICARDIL, 2002).

A felipressina está associada apenas a soluções em que a base anestésica é a prilocaína, tendo grande vantagem sobre os demais VC simpaticomiméticos, pois não apresenta repercussões ao nível do sistema cardiovascular. Este VC não induz a alterações da pressão arterial, nem na circulação coronária, assim como não confere nenhum tipo de alterações no pulso e no volume cardíaco. O referido VC poderá ser contraindicado quando se pretende obter uma hemostasia local, pois atua no sistema circulatório venoso (PORTO *et al.*, 2012; SANTAELLA, 2011; SOARES *et al.*, 2006).

Para a seleção de um vasoconstritor apropriado, alguns fatores devem ser considerados, como a duração do procedimento dentário, a necessidade de hemostasia durante e após o procedimento, a necessidade de controle pós-operatório da dor e a condição médica do paciente (MALAMED, 2013).

A adição de qualquer agente vasoativo a um anestésico local prolonga a duração (e a profundidade) da anestesia, pulpar e dos tecidos moles, da maioria dos AL. Por exemplo, a anestesia pulpar e dos tecidos duros com lidocaína a 2% dura aproximadamente 10 minutos; ao adicionar adrenalina a 1:50.000, 1:80.000, 1:100.000 ou 1:200.000, esse tempo é aumentado para, aproximadamente, 60 minutos (MALAMED, 2013).

Dosagem e prevenção de toxicidade

O cálculo do volume máximo de uma solução anestésica local deve ser feito considerando três parâmetros: concentração do anestésico na solução; doses máximas recomendadas; e peso corporal do paciente (**Tabela 7.1**). O órgão responsável pelo controle de drogas e medicamentos nos Estados Unidos, o FDA (*Food And Drug Administration*), recomenda doses altas, as mesmas sugeridas para anestesia médica.

Contudo, mesmo sabendo da segurança dos AL, o cirurgião-dentista deve considerar que, se utilizadas doses próximas das máximas, mesmo em pacientes com um bom estado de saúde geral, esses podem exibir reações de toxicidade. A principal justificativa para o uso de doses máximas mais conservadoras, é que o atendimento odontológico é feito em nível ambulatorial e, geralmente, o cirurgião-dentista não dispõe de suporte técnico adequado para atender as intercorrências associadas às reações de toxicidade (ANDRADE, 2014).

Embora todos os efeitos adversos não possam ser previstos, complicações clínicas causadas pelo uso de AL podem ser evitadas e/ou minimizadas a partir do simples ato de controle de dosagem, ciência das condições de saúde do paciente, e aplicação adequada da solução anestésica.

Logo, torna-se notória a necessidade de monitorar os sinais vitais do paciente, estudar seus antecedentes médicos e realizar a devida anamnese, para, assim, termos a melhor probabilidade de sucesso (SEKIMOTO; TOBE; SAITO, 2017).

Tabela 7.1 Doses máximas para os anestésicos locais atualmente disponíveis no Brasil

Anestésico local	**Dosagem máxima** (por kg de peso corporal)	**Máximo Absoluto** (independente do peso)	**N° de tubetes** (máximo por sessão)
Lidocaína 2%	4,4 mg	300 mg	8,3
Lidocaína 3%	4,4 mg	300 mg	5,5
Mepivacaína 2%	4,4 mg	300 mg	8,3
Mepivacaína 3%	4,4 mg	300 mg	5,5
Articaína 4%	7,0 mg	500 mg	6,9
Prilocaína 3%	6,0 mg	400 mg	7,4
Bupivacaína 0,5%	1,3 mg	90 mg	10

Fonte: ANDRADE, p. 36, 2014.

Contraindicações e efeitos adversos

A partir da administração do anestésico local, as complicações mais comuns que podem ocorrer são: trismo; hematoma; lesões de tecidos moles; parestesia; fratura de agulha; alergia; e superdosagem. Vale ressaltar que o cirurgião-dentista deve sempre ter conhecimento, material e prática para intervir em qualquer intercorrência que possa vir a ser presenciada no consultório odontológico. (MALAMED, 2013).

Embora os AL sejam geralmente considerados medicamentos seguros e confiáveis, existem algumas limitações potenciais ao seu uso clínico. Isso inclui alergia, resistência, taquifilaxia e o uso em tecidos inflamados. É altamente improvável que o AL cause reações alérgicas. Apesar de relatos recorrentes de sintomas cardiovasculares, como palpitações, associados à administração de AL, a alergia verdadeira confirmada por testes padronizados é extremamente rara. Acredita-se que a maioria das reações locais, agudas ou tardias, ao AL resultem de outras substâncias na solução de AL ou sejam induzidas por metabólitos. Substâncias alergênicas potenciais incluem sulfitos, partículas de látex ou benzoatos (LIRK; HOLLMANN; STRICHARTZ, 2017).

As possíveis reações adversas aos AL podem ser divididas em seis categorias principais: reações cardiovasculares; efeitos sistêmicos; metemoglobinemia; parestesia de nervo periférico; reações alérgicas aos anestésicos; e reações a anestésicos que contêm sulfito como antioxidante (COHEN, 2011).

Com relação às reações cardiovasculares, sabe-se que mesmo quantidades comparativamente pequenas de epinefrina podem induzir a uma taquicardia após bloqueio nervoso ou injeção intra óssea, dessa forma, se houver aumento da quantidade tanto em uma anestesia infiltrativa quanto na de bloqueio troncular, aumentará a probabilidade de elevar a frequência cardíaca. No caso da lidocaína, a administração de uma dosagem alta ou a injeção intravenosa iatrogênica da substância pode levar à toxicidade e à depressão do SNC. Para reduzir esse risco, cabe ao profissional realizar a aspiração da solução anestésica antes da injeção; o líquido deve ser injetado lentamente e as doses dos anestésicos locais devem ser administradas dentro dos limites aceitáveis (COHEN, 2011).

Frente aos efeitos sistêmicos, sabe-se que a toxicidade aguda de anestésicos locais geralmente é resultado da administração

inadequada ou de grandes doses cumulativas, embora sejam raros os efeitos colaterais.

A fim de reduzir os riscos, o clínico deve sempre realizar a aspiração da solução anestésica, antes de administrar a injeção, nunca ultrapassar as doses que se encontram nos limites preestabelecidos, além de na ausência de contraindicações pela história do paciente ou pela necessidade operatória, utilizar uma solução contendo vasoconstritor.

Caso ocorra alguma resposta adversa, mesmo depois de realizar esses procedimentos, deve-se instaurar terapia imediata: o paciente deve ser colocado em posição supina e deve ser administrado oxigênio. Esse procedimento frequentemente é tudo de que se necessita em reações tóxicas leves, respostas à epinefrina ou crises de síncope (YAGIELA, 2011). Ademais, se possível, submeter o paciente a um teste alérgico prévio ao tratamento, uma vez que a hipersensibilidade pode ocasionar uma crise hipotensiva aguda com insuficiência respiratória (COHEN, 2011).

A metemoglobinemia aguda, embora seja uma complicação rara no uso de anestésicos locais, pode ser letal. Ela é observada como o bloqueio de transporte de oxigênio pelos eritrócitos, devido à oxidação do ferro do grupo heme da hemoglobina. Essa condição é associada ao uso da prilocaína, mas também pode ocorrer com articaína e benzocaína (BECKER & REED, 2012; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Esse efeito ocorre, frequentemente, várias horas após a injeção da solução anestésica, e inclui sintomas como cianose, dispneia, cefaleia e náusea. Com o intuito de reduzir o risco da metemoglobinemia, o clínico deve evitar a administração de doses excessivas de anestésicos locais (COHEN, 2011).

As parestesias são um efeito raro dos anestésicos locais, podendo ser temporárias ou permanentes, e muito mais comuns após técnicas de bloqueio que por infiltrações. A ocorrência desse tipo de complicação se torna muito mais baixa, quando o profissional está treinado para executar o procedimento e sabe interpretar as imagens radiográficas (principalmente a localização das estruturas anatômicas e nervos corretamente).

Há relatos de que a prilocaína e a articaína estão mais associadas à incidência de parestesia, sendo mais comuns as que afetam o nervo lingual. Sabe-se que a grande maioria das parestesias é transitória, podendo ser resolvidas dentro de um período de dois meses, porém podem tornar-se permanentes. Infelizmente, não existe um método garantido para se tratar esse tipo de complicação (ANDRADE, 2014; COHEN, 2011).

Reações alérgicas ou de hipersensibilidade aos anestésicos locais possuem baixa incidência, porém podem se tornar um problema sério se associadas à administração de outros fármacos. Especialmente as amidas, são compostos praticamente não alergênicos (YAGIELA, 2011).

Apesar de algumas soluções anestésicas possuírem certo potencial antigênico, pela presença de metabissulfito de sódio em sua composição, é necessário diferenciar as reações alérgicas verdadeiras das reações de fundo psicogênico ("medo da seringa e da agulha"), muito mais comuns (ANDRADE, 2014).

Existem casos de reações a anestésicos que contêm sulfitos como antioxidantes, como o bissulfito de sódio e o metabissulfito de sódio, que se encontram presentes nas soluções da epinefrina, norepinefrina, corbadrina e fenilefrina. Além de serem contraindicadas em pacientes com histórico de hipersensibilidade a tais substâncias, também devemos tomar cuidado com os pacientes asmáticos. Em um estudo realizado por Bush *et al (1986)* com 203

pacientes portadores de asma, foi observada incidência relativamente alta de alergia a esses componentes, especialmente naqueles dependentes de corticosteroides (ANDRADE, 2014; BUSH *et al.*, 1986). Sendo assim, o cuidado deve ser redobrado com tais pacientes, evitando o uso de substâncias que contenham epinefrina ou similares (ANDRADE, 2014; BUSH *et al.*, 1986).

Anestesia local em pacientes com condições sistêmicas especiais

O conhecimento sobre as peculiaridades do tratamento de pacientes com condições sistêmicas especiais é de suma importância para o devido prognóstico do caso. Caso contrário, poderão ocorrer complicações severas com o paciente.

Gestantes

A gravidez é um processo que engloba mudanças psicológicas e físicas, nas quais estão incluídas alterações na fisiologia oral. A mulher apresenta, frequentemente, elevados níveis de ansiedade que podem intensificar o estresse durante a consulta médico dentária. A literatura refere que qualquer tratamento dentário pode ser realizado durante a gravidez (dando preferência ao segundo trimestre de gestação), no entanto é fundamental para um tratamento seguro o conhecimento e seleção do tipo de material, soluções e dosagens adequadas (POLETTO *et al.*, 2008; TARSITANO & ROLLINGS, 1993).

Todos os anestésicos são lipossolúveis, logo atravessam a placenta. Desse modo, existem alguns aspectos que devem ser observados quando anestésicos locais são usados em gestantes, a saber: técnica anestésica; quantidade da dose administrada; ausência/presença de vasoconstritor; efeitos citotóxicos; e possibilidade de causar problemas ao feto (no momento em que ocorre a passagem da solução anestésica através da placenta). Assim, quanto maior o grau de ligação do anestésico às proteínas plasmáticas, maior é o grau de proteção ao feto. A escolha da solução anestésica local, no tratamento da paciente gestante, ainda é muito controversa, principalmente pela presença ou não do vasoconstritor. Há um consenso, porém, de que o anestésico local deve ser aquele que proporcione a melhor anestesia à grávida. A *American Heart Association* e o *Council on Dental Therapeutics* recomendam o uso de vasoconstritor em todos os anestésicos locais, pois o uso dessas soluções sem vasoconstritor constitui um risco, uma vez que a anestesia pode não ser eficaz, além de seu efeito passar rápido demais. Caso ocorra algum episódio de dor, isso pode levar a paciente ao estresse, o que se torna extremamente prejudicial, uma vez que faz com que ocorra liberação de catecolaminas endógenas em quantidades muito superiores àquelas contidas em tubetes anestésicos. Com relação ao vasoconstritor, a adrenalina, na concentração de 1:100.000, é atualmente o vasoconstritor mais indicado, com bastante segurança, para pacientes gestantes, desde que se observe a recomendação da técnica de injeção e a dosagem máxima recomendada (dois tubetes) (LOPES; SIQUEIRA, 2015).

Hipertensos e Cardiopatas

A bupivacaína (e seus agentes relacionados) tem maior potencial de toxicidade cardíaca em relação à mepivacaína. Embora não esteja nítida se esta afirmação se dá devido a um único fator de toxicidade em si, ou se é derivado da soma de vários processos tóxicos (BUTTERWORTH, 2010). Comparando articaína 4% (1:100.000 epinefrina) com articaína 4% (1:200.000 epinefrina), pode-se concluir que a dosagem recomendada para

ambas é de 3,2mg/lb (1,44mg/kg). Embora a 1:200.000 seja preferível em pacientes em que se deseja evitar a estimulação cardiovascular, uma vez que a articaína 4% (1:100.000 epinefrina) provoca aumento significativo na pressão arterial e frequência cardíaca logo após a utilização (HERSH *et al.*, 2006). Na **Tabela 7.2** pode-se observar a classificação da pressão arterial em adultos.

Ao empregar uma solução anestésica em pacientes cardiopatas, precisa-se lembrar dois pontos importantes: o primeiro é que a presença de um vasoconstritor promove uma anestesia pulpar de maior duração, o que não é conseguido quando se utiliza uma solução sem um agente vasoconstritor associado; o segundo é que, quando se emprega solução anestésica local sem vasoconstritor, a margem de segurança clínica é diminuída, pois a dose máxima é, geralmente, calculada em função da quantidade do sal anestésico e não do agente vasopressor. O uso do anestésico local em pacientes cardiopatas deve obedecer aos seguintes princípios básicos: injeção lenta precedida de aspiração; respeitar a quantidade máxima de 0,04mg de adrenalina (o que equivale a dois tubetes); utilizar vasoconstritor em concentrações mínimas (adrenalina 1:100.00 ou 1:200.00, ou felipressina 0.03Ul/Ml). Caso haja contraindicação absoluta do vasoconstritor, pode-se optar pelas soluções anestésicas à base de mepivacaína 3% sem vasoconstritor, uma vez que proporcionam uma anestesia pulpar de até 20 minutos nas injeções infiltrativas e de até 30/40 minutos nos bloqueios regionais. Além disso, deve-se levar em consideração o risco das interações medicamentosas indesejáveis, uma vez que, esses pacientes, normalmente, fazem uso de medicamentos que podem interagir com os vasoconstritores adrenérgicos e provocar efeitos adversos. Por exemplo, a noradrenalina interagindo com o propanolol, um medicamento betabloqueador, pode promover taquicardia e aumento brusco da pressão arterial sanguínea (LOPES; SIQUEIRA, 2015).

Tabela 7.2 Classificação da pressão arterial, em adultos

Categoria	**PA sistólica** (mmHg)		**PA diastólica** (mmHg)
Normal	< 120	e	< 80
Pré-hipertensão	120 – 139	ou	80 – 89
Hipertensão (estágio 1)	140 – 159	ou	90 – 99
Hipertensão (estágio 2)	≥ 160	ou	≥ 100

Fonte: Andrade, p. 8, 2014.

Hemofílicos

Hemofilias são doenças resultantes da deficiência - em números - de fatores de coagulação, podendo ser caracterizadas como hereditárias ou adquiridas (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009). Pacientes com coagulopatias podem negligenciar a higiene bucal, devido ao medo dos sangramentos durante escovação ou uso de fio dental. Tal descuido pode gerar gengivite, periodontite e cárie (GUPTA; EPSTEIN; CABAY, 2007).

Para se atender corretamente um paciente com coagulopatia, é necessário o correto diagnóstico da deficiência de coagulação do paciente, e um planejamento, juntamente com o hematologista do pré, trans e pós-cirúrgico. Quando em consultório odontológico, a utilização de meios e substâncias hemostáticas e o conhecimento adequado por parte do

cirurgião-dentista sobre a coagulopatia e seus métodos de controle, são fundamentais (DALL' MAGRO *et al.*, 2011).

É de suma importância que as condições hemodinâmicas se mantenham o mais próximas do normal, uma vez que taquicardia e hipertensão arterial geram o aumento de sangramento no campo operatório (FLORES *et al.*, 2004).

Em relação ao tipo do anestésico local, não há nenhuma limitação, embora se deva optar por aqueles que possuem vasoconstritores, pois estes fornecem hemostasia local adicional (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2006).

Dentre os procedimentos odontológicos, as cirurgias orais são as que oferecem maior risco de sangramento e complicações, como formação de hematoma, sangramento e risco de infecção para o paciente com distúrbios hemorrágicos. Nesse sentido, é importante salientar que uma ferida cirúrgica extensa pode representar maior risco de sangramento, pelo aumento da atividade fibrinolítica e inflamatória local, além do próprio trauma. O uso de antifibrinolítico sistêmico é indicado, com início 24 horas antes do procedimento e manutenção por quatro a oito dias, principalmente para os pacientes com hemofilia e com DvW (Doença de Von Willebrand) (DALL' MAGRO *et al.*, 2011).

O acompanhamento pelo médico hematologista responsável, além da solicitação de exames hematológicos de rotina e complementares, é fundamental para o sucesso do tratamento odontológico para estes pacientes. Como os tratamentos cirúrgicos oferecem riscos, esses devem sempre ser discutidos e autorizados pelo hematologista. É de suma importância a realização de uma avaliação clínica e radiográfica, avaliação da complexidade do procedimento cirúrgico, da necessidade do esquema de reposição de fatores de coagulação e do uso, terapêutico ou profilático, de antibióticos (DALL' MAGRO *et al.*, 2011).

Diabéticos

Procedimentos que necessitam anestesia local são preferencialmente feitos pelo período da manhã, geralmente executados apenas mantendo a terapêutica em curso, desde que se evidencie um controle metabólico estável (PAIVA, 2004).

Em pacientes diabéticos instáveis ou não compensados, o uso de vasoconstritores do grupo das catecolaminas deve ser evitado, uma vez que existe efeito hiperglicêmico da adrenalina, embora empregada em baixas concentrações. É indicada a utilização de Citanest 3%® ou Citocaína 3%®, em associação à felipressina, obedecendo às doses limites recomendados para as distintas soluções anestésicas (LOPES & SIQUEIRA, 2015).

Em 2018, Fabris *et al*. constataram que o conhecimento dos cirurgiões dentistas, em relação à anestesia local em diabéticos, contemplou uma taxa de acerto de 79% em questões específicas do estudo. Q quando comparada com outros temas da pesquisa (hipertensos, cardiopatas, gestantes e com hipertireoidismo), ocupou a maior porcentagem de conhecimento (FABRIS *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

Frente ao exposto nesta revisão de literatura, pode-se concluir que a utilização de AL em endodontia é de suma importância, uma vez que esses são capazes de aliviar a dor do paciente, tornando o tratamento mais confortável e seguro. Porém, é importante destacar que o ato de anestesiar um paciente vai além do conhecimento técnico das técnicas

anestésicas existentes e mais utilizadas. Também é indispensável conhecer sobre o mecanismo de ação dos anestésicos e vasoconstritores, os efeitos adversos de cada solução, a dosagem máxima, a história médica do paciente (uma vez que existem comorbidades que podem influenciar na utilização incorreta de determinados sais anestésicos), medicações pré e pós-operatórias, e qual a conduta do profissional diante de uma emergência médica no consultório odontológico. Após a análise e discussão dos trabalhos observados na literatura, pode-se verificar que o uso dos AL na endodontia é de fundamental importância para o bem-estar do paciente, bem como para a adequada execução dos procedimentos clínicos com uma intervenção satisfatória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, ED. Terapêutica Medicamentosa em Odontologia, 3ª Edição, Porto Alegre, Artes Médicas Ltda, 2014.

ASLAN, F.E.; BADIR, A.; SELIMEN, D. How do intensive care nurses assess patients' pain?. Nursing in Critical Care, v.8, n.2, p. 62, 2003.

BADER, J.; BONITO, A.; SHUGARS, D. A systematic review of cardiovascular effects of epinephrine on hypertensive dental patients. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology and endodontics, v. 93, p. 647, 2002.

BECKER, D. & REED, K. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. Anesthesia Progress, v. 59, p. 90, 2012.

BONICA, J.J. History of Pain Concepts and Pain Therapy. Mount Sinai Journal of Medicine, v. 58, n. 3, p. 191-202, 1991.

BRANDÃO, B.A. *et al*. Ciências Biológicas e de Saúde, v. 5, n. 1, p. 77-88, 2018.

BREWER, A. & CORREA, M.E. Guidelines for dental treatment of patients with inherited bleeding disorders. World Federation of Hemophilia (WFH), Canadá, 2006.

BRUNTON L; CHABNER B; KNOLLMANN B. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman, 12ª edição, Artmed, Porto Alegre, 2012.

BUSH, R.K. *et al*. Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in asthmatic patients. The American Journal of Medicine, v. 81, n. 5, p. 816, 1986.

BUTTERWORTH, J. Models and mechanisms of local anesthesic cardiac toxicity: a review. Regional Anesthesia and Pain Medicine, v. 35, n. 2, p. 167, 2010.

CARVALHO, J.C.A. Farmacologia dos anestésicos locais. Revista Brasileira de Anestesiologia,, v. 44, n. 1, p. 75, 1994.

CARVALHO, R.W.F. *et al*. Anestésicos Locais: como escolher e prevenir complicações sistêmicas. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, v. 51, n.2, p. 113, 2010.

COHEN, S. Caminhos da Polpa, 10ª Edição, Amsterdã, Elsevier, 2011.

DALL' MAGRO, A.K. *et al*. Manejo odontológico de pacientes com coagulopatias – revisão de literatura e relato de caso: síndrome de Bernard Soulier. Revista da Faculdade de Odontologia, Passo Fundo, v. 16, n. 2, p. 193, 2011.

FABRIS, V. *et al*. Conhecimento dos Cirurgiões-Dentistas sobre o uso de Anestésicos Locais em pacientes: diabéticos, hipertensos, cardiopatas, gestantes e com hipertireoidismo. Journal of Oral Investigations, Passo Fundo, v. 7, n. 1, p. 33, 2018.

FLORES, R.P.G. *et al*. Hemofilia e Anestesia. Revista Brasileira de Anestesiologia, Rio de Janeiro, v. 54, n. 6, p. 865-871, 2004.

GONÇALVES, EAN. & FELLER, C. Atualização na clínica odontológica: Prática da clínica geral. In: ANDRADE, E D, RANALI, J, VOLPATO, M C. Uso de medicamentos na prevenção e controle da dor. São Paulo: Artes Médicas, p. 645-8, 1998.

GUPTA, A.; EPSTEIN, J.; CABAY, R. Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. Canadian Dental Association, v. 73, p. 77, 2007.

HERSH, E. *et al*. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. Journal of the American Dental Association, v. 137, n. 11, p. 1562, 2006.

INGLE J; BAKLAND L.; BAUMGARTNER C. Ingle's Endodontics, 6ª Edição. BC Decker Inc, 2008.

LIRK, P.; HOLLMANN, M.; STRICHARTZ, G. The Science of Local Anesthesia: Basic Research, Clinical Application, and Future Directions. Anesthesia & Analgesia, v. 126, n. 4, p. 1381, 2017.

LOPES, H.P. & SIQUEIRA, J.F. Endodontia, Biologia e Técnica, 5ª Edição, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2020.

LOPES, H.P. & SIQUEIRA, J.F. Endodontia, Biologia e Técnica, 4ª Edição, Amsterdã, Elsevier, 2015.

MALAMED, S. Manual de Anestesia Local, 6ª Edição, Amsterdã, Elsevier, 2013.

MERSKEY, H. & BOGDUK, N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. IASP Press, v. 2, p. 1-215, 1994.

PAIVA, I. Diabetes Mellitus e Cirurgia: Preparação do doente diabético para cirurgia. Acta Médica Portuguesa, Lisboa, v. 17, p. 94-99, 2004.

PAIVA, L.C.A. & CAVALCANTI, A.L. Anestésicos Locais em Odontologia: uma revisão de literatura. UEPG Ciências Biologicas e. Saúde, Ponta Grossa, v. 11, n. 2, p. 35-42, 2005.

PAXTON, K. & THOME, D. Efficacy of Articaine Formulations: Quantitative Reviews. Dental Clinics of North America, Philadelphia, v. 54, n. 4, p. 643, 2010.

PIO, S.F.; OLIVEIRA, G.C.; REZENDE, S.M. As bases moleculares da hemofilia A. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 55, n. 2, p. 213, 2009.

POLETTO, V.C. *et al*. Atendimento odontológico em gestantes: uma revisão de literatura. Stomatos, Canoas, v. 14, n. 26, p. 64, 2008.

PORTO, A. *et al*. Reação alérgica à Mepivacaína: relato de caso clínico. Revista Odontológica do Brasil, Goiânia, v. 21, n. 56, p. 455, 2012.

REED, K. & MALAMED, Stanley; FONNER, Andrea. Local Anesthesia Part 2: Technical Considerations. Anesthesia Progress, Bronx, v. 59, p. 127, 2012.

ROBERTSON, D *et al*. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. Journal of the American Dental Association, Chicago, v. 138, n. 8, p. 1104, 2007.

ROHR, B.; GOMES, G.H.; RICARDIL, R.C.P.D. Vasoconstritores em anestesia local odontológica. Stomatos, Canoas, v. 8, p. 41, 2002.

SANTAELLA, G.M. Soluções anestésicas locais: uma revisão de literatura. Trabalho de conclusão de curso (graduação) – Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, 2011.

SEKIMOTO, K.; TOBE, M.; SAITO, S. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. Acute Medicine & Surgery, Hoboken, v. 4, n. 2, p. 152, 2017

SIQUEIRA, J.T.T. & TEIXEIRA, M.J. Dores Orofaciais, Diagnóstico e Tratamento, 1ª edição, Porto Alegre, Artes Médicas Ltda, 2012.

SOARES, R.G. *et al*. Como escolher um adequado anestésico local para as diferentes situações na clínica odontológica diária?, Revista Sul-Brasileira de Odontologia, Joinville, v.3, n.1, p. 35, 2006.

TARSITANO, B. & ROLLINGS, R.E. The pregnant dental pacient. Academy of General Dentistry, Chicago, v. 41, n. 3, p. 226, 1993.

VICTORINO, F.G. *et al*. Análise comparativa entre os anestésicos locais Articaína 4% e Prilocaína 3% na extração de terceiros molares retidos em humanos. Acta Scientiarum. Health Sciences, Maringá, v. 26, n. 2, p. 351, 2004.

WANNMACHER, L. & FERREIRA, M.B.C. Farmacologia Clínica para Dentistas, 3ª Edição, Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2007.

YAGIELA, J. *et al*. Farmacologia e Terapêutica para Dentistas, 6ª Edição, Amsterdã, Elsevier, 2011.

Capítulo 08

O USO DA DIPIRONA E O POTENCIAL RISCO DE AGRANULOCITOSE

Leonardo Braga Bueno (1)
Tainara Martins de Oliveira (1)
Ludmilla Vieira Magalhães (1)
Zeferino Campos Dell'orto (1)
Lara Benatti Braga Costa (1)
Ana Clara Ferreira de Almeida (1)
Leticia Aragozo Alves Pires (1)
Lucas Coimbra Vale (1)
Maria Clara Dornas Lucarelli (1)
Mariana De Almeida Rosa Rezende (2)

(1) Discente – Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora- Campus Governador Valadares

(2) Docente – Departamento de Ciências Básicas da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora- Campus Governador Valadares

PALAVRAS-CHAVE:
Dipirona; Agranulocitose; Reação adversa.

INTRODUÇÃO

A dipirona (metamizol) é um fármaco derivado da pirazolona que possui efeitos analgésicos, antipiréticos e antiespasmódicos. Além disso, para alguns autores, é possível incluir também o efeito anti-inflamatório, no entanto, para outros, tal ação é irrelevante (VALE, 2006; COLLARES & TRONCON, 2019). Diante dessa discordância, a classificação da dipirona é controversa, visto que o fármaco é considerado para alguns um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) (VALE, 2006), enquanto, para outros, recebe a classificação mais atual de analgésico não opioide (KOTTER *et al*., 2015; COLLARES & TRONCON, 2019).

Em relação ao mecanismo de ação, apesar de ainda existir muitas lacunas nesse conhecimento, diante da grande diversidade de efeitos provocados, sabe-se que esse fármaco é capaz de atuar tanto no sistema nervoso central, quanto no sistema nervoso periférico (VALE, 2006). Para tais ações, primeiramente, a dipirona sofre metabolização hepática na qual, é convertida em metabólitos ativos. É possível destacar quatro exemplos principais desses metabólitos *in vivo*: a 4-metil-amino-antipirina (MAA); 4-amino-antipirina (AA); 4-acetil-amino-antipirina (AAA); e 4-formil-amino-antipirina (FAA). Porém, os efeitos farmacológicos são atribuídos, principalmente, às moléculas de MAA e AA (COLLARES & TRONCON, 2019).

A partir, então, de tais metabólitos, a dipirona consegue atuar de variadas formas. Seu efeito antipirético deve-se ao MMA e AA, visto que são capazes de inibir a produção de prostaglandina (PGE2), substância responsável pela mensagem pirogênica (COLLARES & TRONCON, 2019). Além disso, cabe destacar o efeito analgésico, uma vez que, frequentemente, esse é o motivo da sua administração. A dipirona consegue esse efeito tanto por ação central quanto periférica. A analgesia a nível periférico deve-se, principalmente, a ativação de canais de potássio sensíveis a adenosina trifosfato (ATP), a inibição da ativação da adenilciclase, e ao bloqueio direto do influxo de cálcio no nociceptor (VALE, 2006).

Já no sistema nervoso central, a analgesia deve-se a fatores como a inibição da cicloxigenase 3 (COX-3) e a ação do sistema opioidérgico e canabinóide na medula. Ademais, é possível que haja um efeito nas vias espinais descendentes, a partir de receptores serotoninérgicos e adrenérgicos, apesar de isso não estar completamente elucidado na literatura (COLLARES & TRONCON, 2019). Por fim, alguns estudos também apontam ação da dipirona em áreas talâmicas, nos núcleos da Rafe, bulbo, substância cinzenta periaquedutal (PAG) e corno dorsal espinhal (VALE, 2006).

Diante desses efeitos eficazes na dor e febre, a dipirona é tradicionalmente muito consumida no Brasil, tanto por prescrição de profissionais da saúde, quanto por automedicação. Por isso, é extremamente importante o monitoramento dos efeitos adversos mais recorrentes do fármaco, devido ao elevado e frequente consumo. Nesse aspecto, cabe destacar a reação adversa de agranulocitose, visto que, apesar de ser muito rara, é uma reação grave e que implica risco para a vida (WANNMACHER, 2005).

A agranulocitose é definida como uma condição na qual a contagem absoluta de neutrófilos apresenta valores inferiores a 100 células por microlitro de sangue, além de estar em associação, febre e sinais de sepse (RATTAY & BENNDORF, 2021). A etiologia da agranulocitose pode ser dividida em dois eixos principais: a agranulocitose dependente

de medicação e a agranulocitose independente de medicação (RATTAY & BENNDORF, 2021).

Os principais exemplos de situações não medicamentosas que podem levar ao desenvolvimento da agranulocitose são infecções virais ou bacterianas, doenças autoimunes, artrite reumatoide, mielodisplasia e até deficiências nutricionais. Porém, a principal causa (cerca de 70%) de agranulocitose é a induzida por fármacos. Diante dessa reação, os fármacos podem, ainda, ser divididos em dois grupos: fármacos cuja agranulocitose já é esperada, devido ao mecanismo de ação, e fármacos cujos meios que levam a agranulocitose ainda são desconhecidos (RATTAY & BENNDORF, 2021; SEDHAY *et al*., 2021).

De acordo com os mesmos autores, fármacos de agranulocitose esperada são de natureza citotóxica. É importante destacar que a capacidade desse tipo de fármaco induzir a agranulocitose é dependente da dose administrada. Já no grupo em que se desconhece o exato modo de desenvolvimento da agranulocitose, estão presentes diversos fármacos, dentre eles, a dipirona. Nesse caso, a agranulocitose independe da dose administrada. Apesar de não se conhecer o mecanismo exato, há grandes evidências que sustentam que as causas sejam uma reação imunomediada ou, em menor grau, o próprio potencial efeito tóxico dos fármacos, ou ainda a combinação dessas duas condições (RATTAY & BENNDORF, 2021; KÖTTER *et al*., 2015).

Independente de qual seja o mecanismo, o que ocorre, em sequência, é uma remoção acelerada ou uma destruição completa dos neutrófilos, culminando com uma diminuição abrupta dessas células de defesa (SEDHAY *et al*., 2021).

Quanto à importância clínica, pode-se afirmar que indivíduos que desenvolvem agranulocitose estão com um severo risco de vida. Sobretudo devido às principais complicações que podem surgir dessa condição, tais como a infecção e a sepse, as quais podem evoluir para um choque séptico, o principal fator associado à mortalidade em casos de paciente com agranulocitose (SHEDHAY *et al*., 2021). Sabendo da gravidade dessa doença, reconhecê-la e tratá-la rapidamente é indispensável para o melhor prognóstico para o paciente. Assim, é importante se atentar aos principais sinais e sintomas de agranulocitose, que são febre (muitas vezes apresenta-se como único sinal), dores na garganta e lesões inflamatórias na mucosa (RATTAY & BENNDORF, 2021).

Entretanto, embora o tratamento da agranulocitose seja capaz de impedir óbitos, evitar que ela surja, certamente, é mais eficaz para prevenir desfechos negativos. Sendo assim, os profissionais de saúde e, principalmente, a população em geral, devem ser instruídos e alertados sobre o risco de agranulocitose relacionada ao uso de fármacos, para que, assim, façam uso dos mesmos com responsabilidade.

Considerando a gravidade da agranulocitose, bem como o fato de a dipirona ser um dos fármacos mais utilizados em muitos países do mundo (sobretudo, de maneira *off-label*), inclusive no Brasil, (KNAPPMANN & MELO, 2010), o objetivo deste trabalho é sintetizar o que a literatura apresenta sobre a relação entre dipirona e agranulocitose, buscando avaliar a epidemiologia, eventuais causas e as informações disponíveis para profissionais de saúde e para a população em geral sobre essa relação.

MÉTODO

Este estudo teve como foco investigar a associação entre o uso de dipirona (metamizol) e o desenvolvimento de agranulocitose. Trata-se de uma revisão narrativa, realizada entre agosto e setembro de 2021, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, conduzidas por meio da combinação dos descritores "*dipyrone*" e "*metamizol*", unidos pelo operador booleano "OR", além do descritor "*agranulocytosis*", conectado aos demais por meio do operador booleano "AND".

Destas buscas, foram encontrados 64 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão pautaram-se em artigos desenvolvidos em inglês, português ou espanhol; disponíveis na íntegra; publicados nos últimos 5 anos e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foram excluídos artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordaram diretamente a proposta estudada e não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a passagem pelos critérios de seleção, restaram 20 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas versando a respeito da epidemiologia, da relação entre dipirona e agranulocitose em crianças e adolescentes e das informações sobre dipirona e agranulocitose destinada a profissionais de saúde e a população.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epidemiologia

Na literatura estudada encontram-se dados epidemiológicos dos mais variados acerca da associação entre a dipirona e a agranulocitose. Alguns autores expuseram dados alarmantes como o de 699,8 casos a cada 1.000.000 prescrições na Suécia, no período de 1995 a 1999 (KILIÇ *et al*., 2020; LEEUW *et al*., 2017; SHAH, 2018) e 7518,8 casos a cada 1.000.000 de tratamentos na Grécia no período de 1995 (SHAH, 2018). Já outros, trouxeram dados que indicam uma menor incidência quando comparados aos da Suécia e Grécia, como o de 0,96 casos a cada 1.000.000 de pessoas por ano em Berlim no período de 2000 a 2010 (ANDRADE *et al*., 2016) e ainda, dados semelhantes, como o da Barcelona com menos de um caso de agranulocitose a cada 1.000.000 prescrições por ano no período de 2005. Peculiarmente, na Suécia, o uso da dipirona foi restringido em 1974 e reaprovado em 1995 após um estudo em que foi sugerido a incidência de agranulocitose de 1,1 por 1.000.000 de usuários, entretanto, após 4 anos foi novamente removido com base nos dados epidemiológicos citados anteriormente (LEEUW *et al*., 2017).

Quando analisada a ocorrência de agranulocitose associada a dipirona combinada com a observação da duração da exposição ao medicamento, alguns estudos indicaram que as taxas de incidência aumentam. Estudos citados por Andrade *et al*. (2016), e que fizeram esta observação, sugeriram tal hipótese. Um estudo de caso-controle para a região de Barcelona entre 1980 e 1986 apresentou o OR ajustado maior quando o tempo de exposição (tempo entre a primeira e a última dose) foi de 22 a 31 dias (OR de 167,7; IC de 95%), em comparação com outros períodos de tempo (OR de 14,7 para 1 dia; 34,4 para 2–10 dias) apesar do autor, Andrade *et al*. (2016), em sua análise, alertar incoerências neste artigo sugerindo a necessidade de mais pesquisas. Outro estudo citado por Andrade *et al*. (2016) indica que o risco de agranulocitose por 1.000.000 com 7

dias de exposição foi estimado em 0,6 para dipirona nas regiões de Ulm, Alemanha Ocidental, Berlim Ocidental e Barcelona, já o risco estimado durante 10 dias de exposição a dipirona foi ligeiramente maior em outra pesquisa feita na Holanda, sendo de 1,36 por 1.000.000 de prescrições.

Em suma, nota-se uma grande variação da prevalência e incidência de casos de agranulocitose associados ao uso da dipirona, principalmente ao considerar populações distintas (SHAH, 2018). No entanto, é notório que os artigos concordam com a existência de um risco não desprezível na associação entre a dipirona e a agranulocitose, principalmente em casos de uso prolongado do medicamento. Entretanto, apesar de tal concordância, é válido ressaltar a necessidade de mais estudos para que seja possível estabelecer uma relação de causalidade precisa e válida, uma vez que os dados epidemiológicos ainda apresentam limitações, como tamanhos de amostra pequenos, entre outras que podem comprometer os resultados (ANDRADE *et al*., 2016).

Fatores de riscos e causa genética da agranulocitose induzida por dipirona

Encontram-se na literatura estudos que analisam os casos de agranulocitose induzida por dipirona e explicitam possíveis fatores de risco e associação genômica para sua manifestação. Os resultados evidenciam perfis de pacientes acometidos, cuja média de idade foi de 53,6 anos, sendo a maioria pertencente ao sexo feminino (63,4%). O uso concomitante de outros fármacos é associado ao aumento do risco de agranulocitose, sendo o metotrexato a substância mais utilizada. Ademais, três condições médicas são relatadas como possíveis fatores de risco: alergias ou hipersensibilidade medicamentosa; doenças autoimunes; e hepatite. O tempo médio entre o início do tratamento com a dipirona e o desenvolvimento da agranulocitose é de aproximadamente 13 dias com intervalo de 5 a 34 dias, de modo que o tempo de latência é muito menor em pacientes que já receberam dipirona anteriormente. Os casos de agranulocitose muitas vezes resultam em internações prolongadas que podem ser letais, de modo que a maior proporção de óbitos é encontrada em pacientes com condições autoimunes e em casos com uso concomitante de metotrexato. A maior idade, especialmente com 80 anos ou mais, também esteve associada a uma maior letalidade por casos (HOFFMANN *et al*., 2019).

Como condições de risco para o desenvolvimento de leucopenia e agranulocitose têm-se primeiramente a associação medicamentosa, em especial o uso concomitante da dipirona com agentes citostáticos, fármacos utilizados para interromper a proliferação e o crescimento de uma célula neoplásica, mesmo que usados em doses imunossupressoras. Em segundo lugar, o número de alergias medicamentosas e não medicamentosas foi significativamente maior nos casos leucopênicos, especificamente o número de casos com alergia à beta-lactamase.

Ademais, pacientes com histórico de leucopenias anteriores foram analisados com mais detalhes, e a neutropenia, bicitopenia ou pancitopenia ressurgiu sob a administração de dipirona e desapareceu novamente após cessado o tratamento com o fármaco (BLASER *et al*., 2017).

Em todos os casos, a contagem de leucócitos ou neutrófilos caiu de um valor dentro da faixa normal para um valor abaixo do limite mínimo normal sob dipirona. Houveram ainda casos que apresentaram leucopenia e possuíam outras condições hematológicas pré-

existentes como hemofilia B, deficiência isolada de FATOR VII e leucemia mielocítica crônica. Possivelmente, as condições hematológicas subjacentes tornam os pacientes mais vulneráveis aos efeitos hematológicos da dipirona. Por fim, percebe-se mais pacientes com infecção por hepatite C subjacente entre os indivíduos que apresentaram leucopenia, em comparação com aqueles que não apresentaram a doença (BLASER *et al*., 2017).

A identificação de possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de leucopenia, ou agranulocitose sob o uso de dipirona permitiu a prioridade para o uso direcionado e seguro do fármaco, o que é de particular interesse tendo em vista o uso crescente do fármaco nos países da Europa Central, como Suíça e Alemanha (BLASER *et al*., 2017).

As diferenças interétnicas na resposta a medicamentos são bem conhecidas e, portanto, as autoridades reguladoras exigem análises subconjuntos dos dados de segurança e eficácia por variáveis demográficas, como idade, sexo e etnia/raça. Esses pesquisadores estimaram que a taxa de eventos é cerca de 2,5 vezes maior na população local britânica, em comparação com a população geral, e concluíram que o uso de dipirona deve ser evitado na população britânica.

A prevalência de vários alelos de HLA varia muito em diferentes populações. Embora as populações britânicas, irlandesas e escandinavas sejam agora culturalmente distintas e geograficamente separadas umas das outras, há razões históricas que remontam a séculos para sugerir que algumas de suas principais características genéticas se sobrepõem. A pergunta inevitável é se as três populações também compartilham partes de seu perfil allelic HLA e, portanto, o alto risco de agranulocitose induzida por dipirona. Um estudo já relatou alta incidência dessa complicação na Suécia, em um caso por 1439 prescrições. Desde que os alelos HLA específicos possam ser identificados como associados, com especificidade e sensibilidade suficientes, com agranulocitose induzido por dipirona, pode valer a pena investigar se a prevalência desses alelos HLA é maior nos britânicos, irlandeses e escandinavos em comparação com os espanhóis. Essas informações podem esclarecer se fatores imunológicos baseados em HLA podem explicar a diferença de risco relatada ou indicar se outras linhas de investigação são necessárias. Outros mecanismos adicionais, como toxicidade direta e/ou ativação metabólica, não podem ser descartados (SHAH, 2018).

No que se refere a ocorrência da agranulocitose sob a luz da genética, Cismaru *et al*. (2020), em seu estudo, objetivaram compreender as associações de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e a suscetibilidade para a manifestação dessa reação medicamentosa na população europeia. A primeira fase do estudo analisou em torno de três principais SNPs, dos quais dois eram missenses vinculados à TAP2 (gene codificador da proteína transportadora de antígeno 2), tendo uma relevância funcional em razão do envolvimento na expressão gênica dos genes HLA-DOB e TAP2 no sangue. E o terceiro, um SNP situado próximo ao gene da glutationa peroxidase 7, cuja atividade também se encontra na expressão de genes, como o GPX7 e subunidade 1 do complexo de reconhecimento de origem (ORLC1) em vários tecidos, incluindo o sanguíneo. Ainda, foi realizada uma verificação de associação em todo o genoma, em que se destacou uma associação sugestiva de um SNP, correlacionado à manifestação tanto da agranulocitose quanto da neutropenia, localizado em uma região intragênica do

cromossomo 6, próximo ao gene TENT5A (CISMARU *et al*., 2020).

Por outro lado, parte da meta-análise, que aborda somente casos de agranulocitose induzida por dipirona, demonstrou uma forte associação advinda da variante gênica rs55898176 (chr9p13), inserida próxima a variante CAAP1, a qual codifica proteínas anti-apoptóticas a serem empregadas na via de apoptose mitocondrial. E também, foi suscitada a associação de dois loci do cromossomo 9, os quais estão implicados em eventos antioxidantes e de hematopoese (CISMARU *et al*., 2020).

Vale ainda ressaltar que foi investigado a associação entre a variação genética nos genes do antígeno leucocitário humano (HLA) e agranulocitose induzida pelo uso de dipirona, em que foram estudados oito alelos. No entanto, nenhum obteve uma frequência aumentada entre os pacientes com agranulocitose, descartando a possibilidade da ocorrência de um mecanismo imunológico mediado por células T restrito por um alelo HLA determinante. Assim, embora existam estudos que exploram a base genética da agranulocitose, ainda há uma grande vulnerabilidade a fim de determinar uma associação sólida e esclarecer o seu mecanismo, sendo fundamental novas análises (CISMARU *et al*., 2020).

A relação entre dipirona e agranulocitose em crianças e adolescentes

Em relação à população pediátrica, os dados são escassos e estudos de alta qualidade são raros (LEEUW *et al*., 2017). Entretanto, é apontado que cerca de menos de 10% dos casos de agranulocitose por dipirona ocorrem em crianças e adolescentes (STRANGLER *et al*., 2021). Geralmente, o uso do fármaco é oriundo de seus efeitos antipiréticos ou para a analgesia pós-operatória, sendo a chance de ocorrência dessa reação aumentada pelo tempo de uso (WINKLER *et al*., 2016; LEEUW *et al*., 2017; KILIÇ *et al*., 2020; STRANGLER *et al*., 2021). Ademais, as internações exigem terapêutica farmacológica e são prolongadas, com um período médio de 10 dias – detectado por um estudo na Turquia realizado por Kiliç e colaboradores (2020) - porém, segundo relatos, podem durar até 5 meses (WINKLER *et al*., 2016). Ademais, ao se avaliar a medula óssea, é comum que os pacientes apresentem diminuição nos precursores mielóides ou um atraso na maturação dos neutrófilos, o que pode confluir com a ideia da fisiopatologia estar relacionada ao acometimento de linhagens medulares (WINKLER *et al*., 2016; KILIÇ *et al*., 2020).

Por conseguinte, o uso de dipirona nessa faixa etária é controverso, com a circulação e indicações apresentando variações entre diferentes países (LEEUW *et al*., 2017; STRANGLER *et al*., 2021). Alguns autores defendem tal terapêutica, baseados na baixa incidência da agranulocitose e na relação custo-benefício proveitosa, uma vez que tal medicamento é barato e amplamente utilizado, em especial em locais como a América Latina (STRANGLER *et al*., 2021). Outrossim, já que os eventos respiratórios graves e anafiláticos são incomuns e há a possibilidade de diferentes vias de administração, por exemplo, a via intravenosa, a qual permite sua aplicação após a tonsilectomia, procedimento caracterizado pela odinofagia (dor de garganta) subsequente, é natural a existência de argumentos favoráveis a seu uso (LEEUW *et al*., 2017; STRANGLER *et al*., 2021).

Contudo, não existem estudos que comprovem a superioridade do efeito analgésico da dipirona em relação ao paracetamol ou uso de anti-inflamatórios não

esteroidais em infantis (LEEUW *et al*., 2017; STRANGLER *et al*., 2021). Inclusive, revisões sistemáticas concluem um efeito significativo em relação ao placebo no pós-operatório de tonsilectomia, amigdalectomia eletiva e cirurgias do abdome inferior, mas sem diferença relevante em relação ao paracetamol (LEEUW *et al*., 2017; STRANGLER *et al*., 2021). Assim, embasada nas chances existentes – apesar de ínfimas – da agranulocitose, na falta de evidências científicas que comprovem vantagens do poder analgésico em relação a outras drogas, e no longo tempo de hospitalização, a literatura converge sobre o assunto: não é recomendado o uso de dipirona como primeira opção em crianças e adolescentes (LEEUW *et al*., 2017; KILIÇ *et al*., 2020).

As informações sobre dipirona e agranulocitose destinada a profissionais de saúde e a população

Em alguns países, como na Espanha, os cidadãos podem notificar suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) diretamente ao Sistema de Farmacovigilância (CAMPO *et al*., 2021). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) possui um ramo destinado à farmacovigilância, sendo essa definida como uma ciência responsável por identificar e avaliar a prevenção de efeitos adversos ou de quaisquer problemas de saúde gerados pelo uso de um determinado medicamento. Diante disso, cabe a esse setor identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados (ANVISA, 2011).

No entanto, ao longo dos anos, poucas são as notas informativas feitas e relatadas pelo sistema de farmacovigilância dos países, isso sugere que a quantidade de notas fornecidas é mínima e insuficiente. Além disso, as que são relatadas são de pouca qualidade e, consequentemente, não oferecem informações necessárias para gerar conhecimento de qualidade e realizar estudos baseados nelas. Na Espanha, entre 2001 e 2018 foram registrados apenas 79 casos suspeitos de agranulocitose em decorrência de medicamentos, sendo 10 desses casos com desfecho fatal (CAMPO *et al*., 2021).

Desse modo, as notas técnicas para os profissionais e para a população, informando sobre o risco de agranulocitose associado ao uso de dipirona, são deficitárias, à medida que subestimam tal risco, favorecendo o uso indiscriminado deste medicamento por parte dos pacientes. Logo, ressalta-se que há uma ausência bibliográfica relativa ao uso da dipirona para suas diversas indicações e consequentemente, falta de informações para guiar os profissionais da área da saúde quanto a sua prescrição. Este fato dificulta a manutenção da segurança do fármaco e dos pacientes que fazem a sua utilização, visto que o medicamento continua sendo utilizado na prática clínica sem que seus possíveis efeitos adversos graves sejam estudados e verdadeiramente elucidados.

Assim, mostra-se a importância da existência de uma documentação para médicos, farmacêuticos e para a população em geral, sobre medicamentos contendo dipirona, para que tais evidências científicas possam embasar a tomada de decisão clínica por profissionais da saúde, bem como ampliar o conhecimento da população em geral, alertando sobre os riscos de agranulocitose relacionados ao uso de dipirona. (CAMPO *et al*., 2021).

CONCLUSÃO

Embora o risco de a dipirona induzir a agranulocitose seja relatado como baixo em alguns estudos, ele não pode ser subestimado, sobretudo devido ao uso em grande escala desse fármaco, inclusive no Brasil. Ademais, especificamente em relação a população pediátrica, o uso da dipirona não é recomendado, justamente devido a existência do risco de agranulocitose. Considerando isso, observa-se que as informações, a despeito de sua importância, para profissionais de saúde e para a população em geral sobre a relação entre dipirona e a agranulocitose são escassas, o que pode, indubitavelmente, aumentar a incidência de agranulocitose em decorrência do uso desse fármaco. Destaca-se, por fim, a necessidade de mais estudos de qualidade para se estimar, verdadeiramente, a chance de a dipirona induzir a agranulocitose, bem como para elucidar o mecanismo pelo qual esse fármaco leva a essa condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BLASER, Lea *et al*. "Leucopenia associated with metamizole: a case-control study." Swiss medical weekly, vol. 147, 2017.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC n. 15, de 15 de março de 2012. Diário Oficial da União, 2004. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0015_15_03_2012.html. Acesso em: 10/10/2021.

CISMARU, A. L. *et al*. "Genome-Wide Association Study of Metamizole-Induced Agranulocytosis in European Populations." Genes vol. 11, 2020.

CISMARU, A. L. *et al*. "High-Throughput Sequencing to Investigate Associations Between HLA Genes and Metamizole-Induced Agranulocytosis." Frontiers in genetics vol. 11, 2020.

COLLARES, E. F. & TRONCON, L. E. A. Effects of dipyrone on the digestive tract. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 52, 2019.

HOFFMANN, F. *et al*. "Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017." Basic & clinical pharmacology & toxicology vol. 126,2 p. 116, 2020.

KILIÇ, Ö. *et al*. Paediatric Agranulocytosis Associated with Metamizole Treatment. Pediatric Drugs, v. 23, n. 1, p. 105, 2020.

KNAPPMANN, A. L & MELO, E. B. Qualidade de medicamentos isentos de prescrição: um estudo com marcas de dipirona comercializadas em uma drogaria de Cascavel (PR, Brasil). Ciência & Saúde Coletiva, v. 15, p. 3467, 2010.

KÖTTER, T. *et al*. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. PloS one, v. 10, n. 4, p. e0122918, 2015.

LEEUW, T. G. *et al*. The use of dipyrone (metamizol) as an analgesic in children: what is the evidence? a review. Pediatric Anesthesia, v. 27, n. 12, p. 1193, 2017.

RATTAY, B. & BENNDORF, R. A. Drug-induced idiosyncratic agranulocytosis-infrequent but dangerous. Frontiers in Pharmacology, v. 12, 2021.

SEDHAI, R. *et al*. Agranulocytosis. Stat Pearls Publishing; 2021.

SHAH, R. R. "Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity?." Journal of clinical pharmacy and therapeutics, v. 44, p.1, 2018.

VALE, N. Desmistificando o uso da dipirona. In: CAVALCANTI, I. L. *et al*. Medicina Perioperatória. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, c.. 126, 2006.

WANNMACHER, L. Paracetamol versus dipirona: como mensurar o risco. Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: OPAS, 2005.

WINKLER, A. *et al*. GM-CSF as successful salvage therapy of metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis with Fournier's gangrene and severe septic shock in an adolescent. Clinical Case Reports, v. 4, n. 8, p. 816-819, 2016.

.

Capítulo 09

O USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA

Ana Cláudia Oliveira Amorim (1)
Álesson Oliveira Dutra (2)
Eduardo Luna Guedes de Azevedo (2)
Heder Fontoura Lima (2)
João Victor da Silva Fernandes (2)
Laura Vieira Gomes de Oliveira (2)
Liliane Magalhães Gomes (2)
Lucas Matos Vieira de Santana (2)
Mariana Costa Rodrigues Diniz (2)
Matheus Barboza Meira (2)
Tainara Rodrigues da Silva (2)
Wedjariane Santos Gualberto (2)
(1) Docente – Medicina do Centro Universitário de Guanambi
(2) Discente – Medicina do Centro Universitário de Guanambi

PALAVRAS-CHAVE*:* Epilepsia; *Cannabis sativa*; Canabidiol.

INTRODUÇÃO

Desde os tempos mais antigos a *Cannabis sativa* é empregada com fins medicinais. Há mais de 1.000 anos antes de Cristo, já existem as primeiras histórias de que era utilizada como tratamento para ansiedade e efeito hipnótico, um grande exemplo foi na China, onde era usada para diversas condições médicas, dentre elas a epilepsia. No século XX, a cannabis foi comercializada com o intuito de tratar transtornos mentais, principalmente, em decorrência do seu efeito hipnótico e sedativo. Essa comercialização trouxe aumento para o seu uso populacional; contudo, com o passar do tempo, esse uso foi decaindo, uma vez que seus princípios ativos ainda não tinham sido isolados e podiam levar a efeitos indesejáveis. Recentemente, seu uso tem sido associado a estados epilépticos refratários, demonstrando bons resultados em grande parte dos estudos mais atuais (CRIPPA, 2010).

A epilepsia é uma doença neurológica crônica e progressiva, com uma predisposição cerebral permanente e originada de uma interação sincronizada e rítmica entre neurônios excitatórios, neurônios inibitórios e a própria condução da membrana (MCCORMIK, 2001). É estimado que a epilepsia afete 50 milhões de pessoas no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, quase 2 milhões de pessoas sofrem dessa doença. Contudo, 75% apresentam estágios leves e moderados e 25% estágios mais avançados. Sem cura, essa síndrome ainda é um desafio dentro da seara científica (BASILIO, 2019).

Atualmente, existem cerca de 25 medicamentos capazes de tratar a epilepsia. No entanto, 20% a 30% das pessoas apresentam epilepsia refratária, e necessitam de tratamentos alternativos; ou seja, são pessoas que carecem de tratamento eficaz e com segurança comprovada. No cenário científico, novas drogas estão sendo estudadas e tem apresentado um bom desfecho clínico, dentre estes, os derivados canabinoides aparecem como uma opção terapêutica para esse público com casos de refratariedade (DE CARVALHO *et al*. 2017). Dentre esses, os dois compostos mais estudados são o delta 9-tetrahidrocanabinol (THC) e o canabidiol (CBD), sendo que, este último, demonstrou em ensaios clínicos, reduzir a atividade antiepiléptica, apresentando como efeito adverso apenas sonolência (CUNHA, 1980).

Nos últimos anos, muitos estudos correlacionaram o valor terapêutico dos canabinoides para condições epilépticas refratárias. Entretanto, boa parte desses estudos baseiam-se em ensaios pré-clínicos e testemunho individuais, necessitando de estudos clínicos randomizados para a sua verdadeira comprovação. Acontece que, em casos refratários, o paciente se torna refém da doença e das medicações em doses máximas, prejudicando-o muito mais do que beneficiando (FONSECA, 2019). O objetivo deste estudo foi discutir a respeito da eficácia do uso racional do canabidiol (CBD) para a redução e tratamento das crises epilépticas, englobando as classificações, fisiopatologia e terapêuticas da epilepsia, com enfoque no uso do canabidiol, apresentando a planta, seu sistema intracorpóreo e sua eficácia terapêutica.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada no período de março a agosto de 2021, por meio de buscas em artigos de periódicos nacionais e internacionais, disponíveis nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (ScieELO), PubMed, Google Acadêmico. Na pesquisa realizada foram

utilizados os seguintes descritores "*cannabinoid*", *"epilepsy*", "canabinoides", "epilepsia", "uso do canabidiol", "tratamento da epilepsia" e "farmacologia", acrescidos do operador booleano "AND". Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2001 a 2020 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa.

Após os critérios de seleção restaram 13 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: a epidemiologia; classificação; fisiopatologia; e terapêuticas atuais da epilepsia. Além dos pontos acerca da *Cannabis*, sendo eles: a apresentação da planta; seus princípios ativos; o sistema endocanabinoide; o mecanismo de ação; e sua utilização terapêutica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Epilepsia

Dentre as doenças neurológicas crônicas, a epilepsia é a que mais ocorre em todo mundo, com mais de 50 milhões de pessoas acometidas. Caracteriza-se pela descarga neuronal excessiva devido ao estado hiperexcitável neuronal. É uma doença que acomete mais crianças, sendo mais prevalente no primeiro ano de vida, metade dos casos acontecem em menores de 5 anos (MANGANELLI, 2020).

As crises epilépticas se dividem em generalizadas e parciais. As primeiras, quando a descarga elétrica se espalha em todo cérebro, atingindo ambos os hemisférios. A segunda está restrita a uma parte específica do cérebro. As parciais ainda se subdividem em simples, quando não há alteração da consciência e complexas, quando há comprometimento da percepção de si e do ambiente (ARRUDA, 2017).

Em relação à sua fisiopatologia, a epilepsia é definida por um estado de disfunção cerebral em que ocorrem disparos desordenados, sincrônicos e rítmicos de um grande número de neurônios. Esses disparos podem ser periódicos e imprevisíveis, consequente das alterações encefálicas que geram hiperexcitabilidade e hipersincronismo da atividade neuronal. A depender do local de origem, as manifestações podem ser diversas (MATOS *et al.*, 2017).

As crises convulsivas são partes indissociáveis da epilepsia, e nesse processo estão inclusos mecanismos sinápticos e não sinápticos. Na primeira situação, ocorre uma redução da inibição gabaérgica, ativação dos receptores N-metil-D-Aspartato para glutamato e alterações no potencial excitatório pós-sináptico. Na segunda situação, o destaque está nos íons potássio, já que eles aumentam sua concentração extracelular próximo à região hipocampal (CA1) e células piramidais corticais. O excesso dessa atividade neuronal é denominado como atividade epileptiforme, e a sua causa é consequência de um erro nas atividades autorregulatórias de cada sinapse e da conectividade dos neurônios inibitórios. Ou seja, os casos de anormalidade desse sistema decorrem do desequilíbrio excitatório devido à ausência de mecanismos contrarreguladores gerados por neurônios inibitórios (MATOS *et al.*, 2017).

Durante a crise epiléptica, os neurônios gabaérgicos e glutamatérgicos produzem duas substâncias endocanabinoides: anandamida (AEA) e 2-ARAQUIDONOIL GLICEROL (2-AG). Isso ocorre decorrente de grandes mudanças na voltagem transmembrana e liberação do cálcio intracelular. Eles atuam principalmente como mensageiros lipídicos

responsáveis por desencadear processos de sinalização (MANGANELI, 2020).

Ao abordar suas formas terapêuticas, cabe reconhecimento de que o tratamento da epilepsia deve ser iniciado assim que o diagnóstico é confirmado. Por ser uma doença que não tem cura, o objetivo será tentar controlar as crises. Desse modo, estão disponíveis vários medicamentos com essa finalidade, todos que agem como anticonvulsivantes, tendo o seu mecanismo de ação variando de 3 formas. Sendo, a primeira, diminuindo os estímulos constante dos neurônios na medida em que inibe os canais de Na^+ ativado por voltagem; outra forma é a inativação da atividade da atividade sináptica do GABA; além disso, há a forma na qual são inativados os canais de Ca^+ ativados por voltagem (BASILIO, 2019).

Ademais, cabe citar seus efeitos adversos, os vão desde pensamentos suicidas há insuficiência hepática. Dessa maneira, tendo em vista os pontos supracitados, na terapêutica farmacológica da patologia, é preferível que se use apenas um fármaco, ou seja, uma monoterapia. Contudo, essa forma terapêutica vem mostrando-se ineficaz, fazendo com que, durante o tratamento, vários medicamentos tenham que ser mudados e substituídos por perderem seus efeitos (BASILIO, 2019). Portanto, nota-se que os problemas do tratamento com esses medicamentos é a chamada "epilepsia refratária" na qual começa a ter uma resistência a esses fármacos e uma dificuldade no controle das crises, isso é observado em cerca de um terço dos pacientes submetidos a esse tratamento (MEDEIROS *et al.*, 2020).

A *Cannabis sativa*

A *Cannabis sativa* pertence à família *Cannabaceae* sendo popularmente conhecida como "maconha". É uma planta com utilidades terapêuticas e seu uso com finalidades médicas tem sido cada vez mais frequente. Integra a classe das dicotiledôneas, as quais conseguem se desenvolver tanto em solos férteis, como em zonas com solos áridos e com pouco potencial fértil (ARRUDA, 2017).

A *Cannabis* possui uma diversa variedade de compostos químicos e inúmeros componentes. Dentre eles encontramos: hidrocarbonetos, aminoácidos, carboidratos, esteroides, entre outros. Esses componentes se dividem em três grandes grupos: os terpenoides, responsáveis pelo cheiro da planta; os flavonoides, que atuam na coloração e os canabinoides, que são os componentes específicos da Cannabis. Os últimos atuam de forma direta em diferentes locais do sistema nervoso, causando efeitos relacionados ao equilíbrio, memória, euforia e outros (ARRUDA, 2017).

Os canabinoides mais conhecidos são o Canabidiol (CBD), que possuem interesse medicinal no tratamento da ansiedade, esquizofrenia, convulsão, entre outros e o delta-9-tetrahidrocanabinol (THC), que é o componente responsável pelos efeitos psicoativos da planta *Cannabis sativa* (ARRUDA, 2017). Esses dois compostos funcionam como antagônicos altamente competitivos. Enquanto o Δ9-THC atua gerando um estado de euforia, o CBD atua bloqueando e inibindo o senso de humor (MATOS *et al.*, 2017).

Conforme descrito por MATOS *et al.* (2017), o Δ9-THC é o canabinoide responsável por desencadear efeitos psicóticos em indivíduos vulneráveis, que estão relacionados ao aumento do efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial. O uso terapêutico do Δ9-THC se tornou limitado pela existência de efeitos adversos severos. De

acordo com estudos em animais, o Δ9-THC possui capacidade de destruir células imunitárias e tecidos do corpo que auxiliam na proteção contra doenças. Outros efeitos de alta relevância são manifestados em nível do sistema nervoso central que incluem: alterações perceptivas, disforia, alucinações, anormalidades no pensamento, transtornos de personalidade e sonolência (MATOS *et al*., 2017).

O CBD possui alto grau de importância por consistir o principal componente não psicoativo da *Cannabis sativa,* presente em até 40% dos extratos da planta. O composto tornou-se alvo de vários estudos experimentais, revelando um amplo espectro de propriedades farmacológicas como ação analgésica e imunossupressora, ação no tratamento de isquemias, diabetes, náuseas e câncer, efeitos sobre os distúrbios de ansiedade, do sono e do movimento, bem como no tratamento dos sintomas decorrentes da epilepsia, esquizofrenia, doenças de Parkinson e Alzheimer (MATOS *et al*., 2017).

Embora o mecanismo de ação do CBD não esteja completamente esclarecido, é provável que ele interaja com receptores específicos, tal como o Δ9-THC. O CBD possui a habilidade de facilitar a sinalização dos endocanabinoides por intermédio do bloqueio da recaptação ou hidrólise enzimática da anandamida. Todavia, apresenta baixa afinidade pelos receptores CB1 e CB2. Porém, sugere-se que a capacidade do CBD de ampliar a biodisponibilidade da anandamida esteja relacionada com sua ação antipsicótica. Além disso, o CBD apresenta caráter agonístico nos receptores serotonérgicos do tipo 5-HT1A, envolvidos na modulação da ansiedade e da depressão, o que parece justificar suas propriedades ansiolíticas. Entretanto, os efeitos antieméticos manifestados pelo CBD, provavelmente estão relacionados com a habilidade do canabinoide em modular a transmissão serotoninérgica (MATOS *et al.,* 2017).

O sistema endocanabinoide

Os canabinoides pertencem a uma classe de substâncias químicas mais abundantes em espécies vegetais como a Cannabis. Nas últimas décadas, vários estudos mostraram que os organismos humanos têm alvos de ligação para esses compostos, chamados de receptores canabinoides, e sintetizam produtos químicos que são muito semelhantes aos canabinoides, os endocanabinoides (FONSECA *et al*., 2019).

Sendo assim, o sistema endocanabinoide consiste em endocanabinoides (eCB), anadamida (AEA) e pelo 2-araquidonoilglicerol (2-AG), que acabam se ligando a receptores canabinoides CB1 e CB2 localizados no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico. Com relação a tal ligação, o 2-AG se liga a receptores canabidiodes tipo CB1, enquanto o AEA se liga de forma parcial tanto aos receptores CB1 quanto CB2. (FONSECA *et al*., 2019).

De acordo com Nunes *et al.* (2017), com a descoberta de receptores específicos para os canabinoides (CB1 e CB2), pesquisadores identificaram canabinoides endógenos e endocanabinoides, onde os receptores CB1 encontram-se distribuídos em muitas áreas do SNC, principalmente nos gânglios basais, cerebelo, hipocampo, córtex, amigdala e núcleo accumbens. Já os receptores CB2 estão presentes em áreas mais periféricas como as células do sistema imunológico.

A presença dos receptores canabinoides correlaciona-se com a função fisiológica do Sistema Endocanabinoide (ECS), que inclui percepção da dor, funções cognitivas e motoras, plasticidade sináptica e regulação do apetite. O ECS também está envolvido na resposta ao stress e funções reprodutivas, via modulação do

eixo hipotálamo-hipófise-glândulas periféricas. (FONSECA *et al*., 2019).

Mecanismo de ação

De acordo com as metanálises responsáveis pelos estudos do mecanismo de ação, os canabinoides agem no SNC através de receptores CBs que se dividem em CB1 e CB2, ambos são localizados em diversas estruturas cerebrais e agem de forma excitatória e inibitória. Os receptores CB1 localizam-se em regiões límbicas, no córtex cerebral, nos gânglios basais e algumas áreas do mesencéfalo e da medula. Já os receptores do CB2 atuam em tecidos nervosos periféricos, além do baço e a pele (MANGANELLI *et al*., 2020).

Como dito por Matos *et al.* (2017): "Os ligantes endógenos dos receptores CB1 e CB2 são denominados endocanabinoides e desempenham papel importante na modulação de neurotransmissão, especialmente como transmissores retrógrados na maioria dos processos fisiológicos, incluindo a dor, a cognição, a regulação do sistema endócrino, da função metabólica, resposta emocional e processos motivacionais."

A partir disso, esses receptores endocanabinoides acoplam na proteína G que é a responsável por transmitir as mensagens sinápticas para conduzir todo o mecanismo intracelular. Ao acoplarem a essa proteína inibitória, agem bloqueando a enzima adenilatociclase a qual induz a diminuição dos níveis de Monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Portanto, com esse mecanismo funcionante, haverá um aumento no efluxo de potássio e diminuição do influxo de cálcio, condições que tornará a membrana hiperpolarizada (DE CARVALHO *et al.* 2017).

O receptor CB1, por exemplo, atua diminuindo na liberação de neurotransmissores adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgios, glutamato e GABA, através do mecanismo citado. Enquanto o receptor CB2 atua em efeitos imunossupressores. Assim, as ativações desses receptores irão modular a plasticidade sináptica que influencia diretamente nas funções neurais, cognitivas, motoras e hormonais (MANGANELLI *et al*., 2020).

Potenciais terapêuticos

Como já discutido, há tempos a comunidade científica global estuda os benefícios do uso da Cannabis para o tratamento de inúmeras doenças e, entre estas, em especial, a epilepsia. Um ponto interessante a se ressaltar é que os primeiros testes científicos com a finalidade de testar o potencial terapêutico do CBD em pacientes com epilepsia foi feito no Brasil, pelo grupo de pesquisadores do Doutor Elisaldo Carlini. Neste estudo foram utilizados oito pacientes que sofriam, no mínimo, uma crise convulsiva generalizada por semana, que estavam sob tratamento com algum outro anticonvulsivante, como a fenitoína, primidone e clonazepam. Esses oito pacientes receberam doses altas de CBD puro, via oral, durante quatro meses e os resultados encontrados foram: um paciente não teve melhora, quatro tiveram suas convulsões totalmente abolidas e três tiveram redução na quantidade de crises que aconteciam durante a semana. A única crítica feita a esse estudo foi o uso de outros medicamentos pelos pacientes (MALCHER-LOPES, 2014).

Contudo, engana-se quem acredita que essa crítica foi suficiente para fazer com que o estudo não fosse surpreendente. Ele demonstrou a boa eficácia que o CBD possui como medicamento adjuvante no tratamento das convulsões, além de confirmar a boa tolerância que os pacientes tiveram, demonstrando que o uso não é tóxico ou psicoativo, sendo a sonolência o único efeito

colateral observado (MALCHER-LOPES, 2014).

No entanto, a notoriedade dessa forma terapêutica só teve maior reconhecimento no ano de 2005, quando foi usada em estudos clínicos para o tratamento de epilepsia refratária em crianças. Nesse estudo, o CBD foi aplicado oralmente em sua forma de óleo de milho, numa solução com concentração de 2,5%. Os principais resultados encontrados foram a atenuação das crises, além de uma evolução significativa do estado geral das crianças através de um melhor estado de alerta e atenção ao ambiente ao seu redor, além de não terem sido relatados efeitos colaterais que justificassem, por exemplo, o não uso do medicamento (MALCHER-LOPES, 2014).

Nas últimas décadas, inúmeras pesquisas foram realizadas com a finalidade de descobrir novos medicamentos para evitar as crises convulsivas, todas tendo como base o estudo dos mecanismos neuronais da patologia. Porém, esses mecanismos ainda são pouco conhecidos, trazendo como consequência novos fármacos no mercado com características de empirismo no tratamento (MATOS *et al*. 2017). Atualmente, existem, em média, 25 anticonvulsivantes acessíveis para o tratamento, porém, quando discute-se acerca dos efeitos terapêuticos do CBD para com a epilepsia, foca-se nos pacientes que apresentam resistências aos tratamentos habituais, ou seja, aqueles pacientes com epilepsia refratária ou fármaco resistente (MALCHER-LOPES, 2014).

Os pacientes que sofrem com a epilepsia refratária têm pior qualidade de vida, principalmente nos aspectos de comportamento e cognição, além de um impacto negativo da doença sobre a sua funcionalidade. Segundo Matos *et al*. (2017), a possível causa para essa situação, seria um erro no momento de escolha do tratamento mais eficaz para o paciente, aquela que de fato o ajudaria a controlar suas crises e devolveria sua qualidade de vida. As principais síndromes em que a epilepsia refratária está presente são: Síndromes de Dravet; Síndrome de Lenoox-Gastaut; e Síndrome de Doose. Nessa análise, fica indubitável a necessidade de pesquisas e avanços farmacológicos para os pacientes com epilepsia, principalmente em sua forma resistente (MATOS *et al.* 2017).

Para a farmacologia, o sucesso terapêutico será alcançado através da diminuição de excitabilidade do tecido neuronal, ocasionando um tônus inibitório – o que a grande maioria dos anticonvulsivantes disponíveis no mercado se propõe a fazer. Discorrendo sobre o sistema endocanabinoide, estes são ativados e produzidos em resposta a epilepsia, a fim de ativar receptores CB1 dos neurônios, como forma de conter o excesso anormal neuronal que está causando a crise. É a partir desse pensamento que ocorre o protagonismo do sistema endocanabinoide e do uso do canabidiol no tratamento da epilepsia: a ativação dos receptores CB1 controla o excesso de atividade neuronal (MATOS *et al*., 2017). Dessa maneira, constata-se que os efeitos farmacológicos do canabidiol são muito abrangentes, sendo um princípio ativo que irá atuar direta ou indiretamente com receptores de diversos sistemas corpóreos diferentes, ou seja, o efeito terapêutico na epilepsia será pela intervenção em sua fisiopatologia (MEDEIROS *et al.* 2020).

Entre todos os possíveis efeitos e interações diretas ou indiretas do CBD, em sua grande maioria, estará em ação um processo inibitório no mecanismo farmacológico, ou até mesmo de degradação, sobre a anadamida (MATOS *et al*., 2017). A anandamida é um neurotransmissor responsável por ativar os receptores

canabinoides tipo 1, por afinidade alta, uma vez em que ele esteja desocupado. Essa ligação será impedida quando o receptor estiver ocupado em uma ligação de baixa afinidade, como, por exemplo, através da ligação do CB1 com o canabidiol ou com o 2- AG - dois endocanabinoide agonistas seletivos do receptor CB1 (MEDEIROS *et.al*, 2020).

Uma vez que a atividade neuronal epileptiforme esteja ativa nos circuitos neuronais glutaminérgicos, ela será reduzida, ou até mesmo cessada em sua origem, mediante a interrupção pela acoplação, de baixa afinidade, entre o CBD e o receptor CB1. Ademais, uma vez nos sistemas, o CBD tem poder de causar o acúmulo de anadamida em vários pontos de produção da mesma - uma vez em que ambos são agonistas. Esse agonismo, resultado da anandamida sobre o CB1, é mais fraco que o agonismo da anandamida sobre o 2-AG, ou seja, a anadamida consegue deslocar o 2-AG do sítio de ligação, substituindo-o. Esse mecanismo traz um dos principais pontos que ainda precisam ser estudados e pensados no meio científico, pois, ao ocorrer um estímulo da crise epileptiforme, o uso de CBD irá ativar os receptores CB1 vazios por anandamida, porém, aqueles que já estiverem ativados pelo 2-AG, irão ter sua ativação reduzida pelo uso do CBD, sendo, neste caso, substituído pela anandamida acumulada e, por fim, ativando ainda mais o circuito relacionado a propagação da crise convulsiva (MATOS *et al*., 2017).

Neste ínterim, a eficácia do efeito anticonvulsivante do CBD acontece através da comprovação do seu bloqueio de episódios convulsivos, quanto o uso do THC demonstrou efeitos ambíguos, ou seja, funcionando tanto como inibidor de convulsões em estudos em baixas doses, como ativador de um estado epileptiforme, através do seu uso em doses mais elevadas. No que se refere as discussões em relação às doses medianas de THC, os estudos comprovam que estas ocasionem alterações vistas em exames, como o eletroencefalograma, que indicam ação neuronal epiléptica, mas que não causaram os sinais vistos em uma convulsão generalizada - restringido estes sinais apenas às doses extremamente elevadas de THC (MALCHER-LOPES, 2014).

Utilização no Brasil

Apesar do exposto, no Brasil, o uso dos derivados canabinoides ainda são restritos, havendo uma grande resistência para a aceitação de seu uso terapêutico, mesmo comprovada a sua eficácia, em especial, o uso do CBD (MANGANELLI *et al.* 2020; MATOS *et al*., 2017). Um dos grandes impedimentos para a maior ampliação do uso destas medicações é o receio que as autoridades possuem de estarem, na verdade, promovendo uma ação favorável para aquelas pessoas que usam a substância de forma recreativa (MATOS *et al*., 2017).

As resoluções que regularizam o uso do canabidiol em território nacional, encontram-se avançadas e normatizadas. No ano de 2006, a comunidade científica que vigora em prol do uso terapêutico da Cannabis, obteve um êxito, a Lei nº 11,343. Essa, retifica a Convenção Contra o Tráfico Ilícito de Entorpecentes e Substâncias Psicotrópicas, a qual proibia a produção, manufaturação, exportação, importação, posse ou uso de algumas substâncias, entre elas, a Cannabis. Desta maneira, essa Lei vem autorizando o plantio, a cultura e colheita para finalidades científicas, exclusivamente (MANGANELLI *et al.*, 2020).

Atualizações na legislação foram realizadas, apenas no ano de 2015, onde a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu os critérios e procedimentos que devem ser adotados para

que ocorra a importação de produtos medicinais a base de Canabidiol por pessoa física, para uso próprio. A importação acontece através da prescrição de um profissional que esteja legalmente habilitado para tal, a fim de usá-lo para tratamento em saúde. Por meio da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 17, que a ANVISA permite legalmente a entrada e uso de substâncias à base de Canabidiol para tratamento (MANGANELLI *et al.*, 2020).

Nos anos seguintes, atualizações e avanços foram efetivados, sendo os mais significativos, os que ocorreram em 2019, através da RDC 327/2019, estabelecendo requisitos relevantes, permitindo que produtos autorizados pelos órgãos de vigilância fossem comercializados em farmácias (com exceção de farmácias de manipulação), além de definir o tipo de receita. Quanto a prescrição, os produtos com até 0,2% de THC deverão ter seu receituário atrelados ao tipo B, enquanto aqueles com níveis superiores a 0,2% devem seguir o tipo A, pois devem ser mais controlados. Já no ano de 2020, foi instituída a RDC 335, a qual rescindiu a RDC de 2015, a fim de facilitar a importação, diminuindo os requisitos necessários e os prazos (MANGANELLI *et.al*, 2020).

Atualmente, para que um paciente possa obter a permissão de importação do medicamento, é obrigatório que algumas etapas sejam seguidas. Em primeiro lugar, o paciente precisará passar por uma consulta médica para obter a prescrição do CBD, por exemplo, com a finalidade de uso em seu tratamento. Realizado este passo, o próximo será o cadastramento e preenchimento de formulários, tanto físico quanto eletrônicos, pelo paciente, junto à ANVISA. Após receber essa documentação, compete a ANVISA analisar o pedido e, posteriormente, autorizar a importação (BASÍLIO *et al.*, 2019).

Segundo Matos *et al.* (2017), o CBD é encontrado em sua forma concentrada de óleo de cânhamo para importação. Este óleo deve ser usado para tratamento concomitantemente às outras medicações recomendadas para o paciente. Em relação à sua posologia, indica-se que o uso inicie com doses de 2,5mg/kg/dia de CBD, via oral, repartido em duas vezes ao dia. A cada sete dias de tratamento, a dose pode aumentar em 5mg/kg/dia, até chegar na dose máxima de 25mg/kg/dia, em duas doses. Esse início com aumento gradual garante ao paciente uma utilização segura e de boa tolerabilidade.

Além do supracitado, o receio que as autoridades têm em relação à liberação para o uso medicinal, existe também a preocupação pela falta de dados científicos que assegurem ou indiquem os principais, ou todos, os efeitos adversos ou complicações que o uso dessas medicações pode causar (MATOS *et al.* 2017).

CONCLUSÃO

Dessa forma, por meio das pesquisas bibliográficas realizadas, conclui-se o uso do CBD reflete ser um avanço na terapêutica da epilepsia, principalmente em sua forma refratária, demonstrando ser de grande potencial a nível neuronal com efeitos anticonvulsivos que reduzem significantemente as crises epileptiformes. Ademais, um importante parâmetro que deve ser desmistificado é o preconceito social acerca da utilização terapêutica do CBD, a qual distingui-se das formas recreativas de uso da *Cannabis Sativa* e que, em doses controladas, não causa efeitos psicoativos ou vício ao paciente, segundo.

Por conseguinte, apesar dos estudos ao longo da história, das mais recentes pesquisas e dos avanços burocráticos até o atual momento, inovações sobre sua segurança terapêutica e

estudos amplos com um maior número de pacientes, bem como maior estudo de seus efeitos adversos, são necessários. Tal prática deve ter o intuito de trazer o uso do canabinoide em sua forma medicinal como um possível fármaco de escolha mais imediata em pacientes que sofrem com epilepsia em sua forma refratária e de difícil controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRUDA, J.T. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, v.6, n. 2, p. 786, 2017.

BASILIO, P.V. *et al*. A importância do uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia. Revista Saúde UniToledo, v. 3, p. 86, 2019.

CRIPPA, J.A.S. *et al*. Uso terapêutico dos canabinoides em psiquiatria. Revista Brasileira de Psiquiatria., v. 32, p. 56, 2010.

CUNHA, J.M. *et al*. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. Pharmacology, v. 21, p. 175, 1980.

DE CARVALHO, C.R. *et al*. Canabinoides E Epilepsia: Potencial Terapêutico Do Canabidiol. VITTALLE - Revista Ciências da Saúde, v 29, n.1, p. 54, 2017.

FONSECA, B.M. *et al*. Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. Revista Portuguesa de Farmacoterapia, p. 21, 2019.

MALCHER-LOPES R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. Revista da Biologia, v.13, n. 1, p. 43, 2014.

MANGANELLI, L.A.G. *et al*. Uso Terapêutico De Canabinóides No Tratamento De Epilepsia Em Crianças No Brasil, p 816, 2020.

MATOS, R.L.A. *et al*. O uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. Revista Virtual de Química, v. 9, n.2, p. 786, 2017.

MCCORMICK, D.A. & CONTRERAS, D. On the cellular and Network Bases of Epileptic Seizures. Annual. Review of Physiology, v.63, p.815, 2001.

MEDEIROS, F.C. *et al*. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. Brazilian Journal of Development, v 6, n.6, p:41510–23, 2020.

NUNES, K. *et al*. Canabidiol (Cannabis sativa): associada no tratamento de doenças neurológicas e sua legalização. Revista Brasileira Militar de Ciências, p. 51, 2017.

Capítulo 10

EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Bruno Almeida de Rezende (1)
Maria Luiza Antunes Dias Feres (2)
Layla Alvarenga Brito (2)
Lorena Rodrigues De Carvalho (2)
Luiza Thomopoulos Mariante (2)
Marcos Salomão Staut Avelar (2)
Maria Eduarda Ferreira Lemos (2)

(1) Discente Bruno Almeida de Rezende, Professor dos Cursos de Medicina e Fisioterapia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Professor e orientador no programa de Mestrado em Ciências da Saúde (FCMMG) e Pesquisador do Instituto de Pós-graduação (FCMMG).
(2) Acadêmico da Faculdade Ciências Médicas de MG.

PALAVRAS-CHAVE:
Esquizofrenia; Terapêutica; Antipsicóticos.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma síndrome psiquiátrica reconhecida desde a antiguidade, mas que foi tratada como uma forma de loucura até o século XVIII e, somente no século XX, foi classificada e denominada pela psiquiatria moderna. A doença é complexa, com sinais e sintomas psíquicos variados, revelando-se por mudanças de pensamento, emoções e comportamentos, em que se pode perceber em última instância uma distorção da realidade pelo paciente. Essas manifestações psicopatológicas, na maioria dos casos, reduzem a qualidade de vida dos pacientes e prejudicam a interação social dos portadores. Somado a isso, a esquizofrenia possui um estigma social negativo, que historicamente tem estimulado a exclusão social desses indivíduos (OLIVEIRA; FACINA; SIQUEIRA, 2011; SCHISLER, *et al*., 2017; OLIVEIRA, 2011).

No campo da neuropsiquiatria a esquizofrenia é uma das doenças mais graves, desafiadoras, e prevalentes, visto que está presente em um número alto de pacientes internados nos hospitais psiquiátricos, chegando a cerca de 30% dos leitos ocupados nestes hospitais no Brasil. Além disso, a esquizofrenia ocupa a quinta posição no afastamento do trabalho, gerando grandes custos ao estado e à sociedade (OLIVEIRA; FACINA; SIQUEIRA, 2011; SCHISLER, *et al.*, 2017).

Quanto a sua epidemiologia, a doença atinge cerca de 1% da população mundial, com uma prevalência de 0,9 -11 por 1000 habitantes, não tendo variação referente ao gênero e condições socioeconômicas. Além disso, no Brasil, a doença atinge em média 2 milhões de pessoas. Apesar de não haver epidemiologia específica, a doença costuma se iniciar entre os 15 e 35 anos, sendo raro o início antes dos 10 ou após os 50 anos (LIMA *et al*., 2017).

Essa enfermidade, é frequentemente crônica, sendo que seus sintomas mais comuns são divididos em grupos de acordo com o quadro clínico. Os sintomas positivos estão mais associados ao diagnóstico da doença e incluem alucinações, delírios, comportamento anormal, como movimentos estereotipados e geralmente agressivos, desorientação, contorções, movimentos incoordenados, distúrbios do pensamento, como conclusões irracionais, pensamentos desorganizados, paranoia e catatonia, como a imobilidade ou atividade motora sem propósito. Já os sintomas negativos, assemelham-se ao quadro depressivo, englobando o retraimento social, a incapacidade de sentir prazer, perda de interesse por atividades diárias e rotineiras. Contudo, existe uma grande variedade nas manifestações desses sinais e sintomas, o que pode interferir no correto diagnóstico e na eficácia terapêutica do tratamento medicamentoso (RANG & DALE, 2010).

A base fisiopatológica da esquizofrenia ainda não é plenamente conhecida, sendo a teoria dopaminérgica a mais aceita atualmente. Essa teoria aponta o desequilíbrio do sistema dopaminérgico no sistema nervoso central (SNC), especificamente nas vias mesocortical e mesolímbica, como responsável pelos sintomas observados na doença. Dessa forma, uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal seria responsável pelos sintomas negativos e um evento primário na esquizofrenia, levando a uma hiperfunção dopaminérgica secundária no estriado, o que levaria aos sintomas positivos. Contudo, essa teoria falha em explicar a história natural, os prejuízos cognitivos e as alterações estruturais encontradas na esquizofrenia (RANG & DALE, 2010).

Além da via dopaminérgica, também existe a teoria glutaminérgica. No entanto, os estudos referentes a esta são muito divididos. Ela consiste na relação entre o antagonismo dos receptores de NMDA por drogas como a fenciciclina (PCP) e a cetamina, que bloqueiam a transmissão desses receptores, gerando uma hipofunção do sistema que estaria relacionada aos sintomas psicóticos (negativos, positivos e déficit cognitivo) caracterizados na esquizofrenia. Nesse sentido, foi relatado que cérebros de pacientes esquizofrênicos apresentam menores concentrações de glutamato e baixa concentração de receptores glutamatérgicos. Isso se baseia na premissa que o antagonismo dos receptores NMDA no córtex pré-frontal diminui a liberação de GABA nesta área, induzindo os comportamentos negativos e cognitivos à medida que o bloqueio dos receptores NMDA no sistema límbico aumenta a liberação de dopamina e causa os sintomas positivos. Apesar disso, a tentativa de criação de fármacos antipsicóticos relacionados a essa teoria ainda não obteve sucesso, sendo necessário uma melhor compreensão dessa alteração da neurotransmissão do glutamato fisiologicamente para o melhor desenvolvimento desses fármacos (RANG & DALE, 2010; BRESSAN & PILOWSKY, 2003; SILVA, 2020).

Outra importante hipótese referente a etiologia da esquizofrenia é a serotoninérgica. Ela surgiu a partir da observação de que algumas drogas alucinógenas, como o ácido lisérgico (LSD), induzem em seus usuários sintomas semelhantes aos de pacientes portadores de esquizofrenia. Essas substâncias têm seus efeitos no SNC mediados por modulação de receptores de serotonina. Acredita-se que os efeitos alucinatórios destas substâncias surgem por meio de agonismo dos receptores serotoninérgicos, presentes em neurônios dopaminérgicos das vias comportamentais, aumentando sua atividade e corroborando com a hipótese de que um déficit de serotonina estaria conectado aos sintomas psicóticos da esquizofrenia. A serotonina também possui um efeito modulador da liberação de dopamina na via nigroestriatal, relacionada a controle de movimentos. A eficácia da clozapina, fármaco antipsicótico utilizado no tratamento da esquizofrenia, que atua nas duas vias, a serotoninérgica (no receptor 5-HT2) e a dopaminérgica (ligante no receptor D2) reforça esta teoria de que a modulação serotoninérgica pode ter um papel chave no desenvolvimento da esquizofrenia (SILVA, 2020).

As teorias que tentam explicar as bases fisiopatológicas da esquizofrenia parecem convergir para um ponto comum, onde a modulação da atividade da dopamina nas vias comportamentais corticais acaba assumindo um papel central no desenvolvimento da doença. Atualmente, há uma série de medicamentos neuromoduladores que são utilizados no controle dos sintomas. As principais classes de fármacos utilizados são os antipsicóticos típicos, também denominados de 1ª geração, e os atípicos, ou de 2ª geração, havendo diferenças importantes quanto ao local de ação, eficácia e efeitos colaterais (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017).

Os antipsicóticos típicos, como o haloperidol e a clorpromazina, constituem uma classe de fármacos mais antiga, utilizados desde a década de 50, e ainda muito utilizados atualmente. Já os medicamentos considerados de 2ª geração, têm se mostrado promissores na terapia antipsicótica, uma vez que apresentam menor incidência de efeitos colaterais motores e podem, em alguns casos, trazer significativa melhora nos sintomas negativos, o que não acontece com os fármacos da primeira geração.

Estes são representados pelos medicamentos clozapina, risperidona, sertinela, quetiapina, amisulprida, aripiprazol, zotepina e ziprasidona (RANG & DALE, 2010).

O objetivo do trabalho é revisar a história dos antipsicóticos, discutir o retrospecto do tratamento da esquizofrenia, sua abordagem atual e possíveis alternativas para o futuro.

MÉTODO

Foi realizado um trabalho de revisão bibliográfica, nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, BVS, através do buscador acadêmico Google Scholar. Os descritores utilizados na busca foram "Esquizofrenia", "Terapêutica" e "Antipsicóticos", todos buscados tanto em inglês quanto em português, sendo "Esquizofrenia" o mais prevalente. O principal operador booleano utilizado para as pesquisas foi o "AND", seguido pelo "OR". Para a seleção dos trabalhos analisados foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponíveis na íntegra online e com data de publicação entre 1997 e 2020. Os critérios de exclusão foram artigos que não abordaram a temática de forma satisfatória e artigos duplicados ou de acesso restrito. 13 trabalhos foram, então, utilizados como base de dados, sendo lidos na íntegra, e analisados de forma crítica para construção dos resultados e desenvolvimento deste estudo, de forma a melhor compreender a evolução das abordagens terapêuticas da esquizofrenia, desde seu início até os momentos atuais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Partindo de um retrospecto histórico, a esquizofrenia evoluiu ao longo do tempo quanto a definição da patologia, seu conceito, sua nomenclatura e seu tratamento. A doença, que hoje é considerada como uma das mais desafiadoras e instigantes comorbidades da psiquiatria, é reconhecida desde a antiguidade, tendo sido relatada desde os tempos de Hipócrates (460-370 AC). O conceito ficou estagnado durante muitos anos até o período Iluminista, com o movimento cultural e de desenvolvimento intelectual, em que as doenças mentais começaram a ser reconhecidas (OLIVEIRA, 2011).

Um dos responsáveis por esse reconhecimento foi Philippe Pinel, pioneiro no tratamento de doentes mentais e um dos precursores da psiquiatria moderna. Ele foi responsável pelo primeiro estudo e descrição da síndrome, em que fez uso do termo "*demencé*", que significa a perda da mente, para caracterizar a deterioração de capacidades mentais. Pinel defendia a cura para loucura por meio do tratamento moral, que consiste na retirada das algemas dos pacientes psiquiátricos. Além disso, fazia com que seus pacientes aderissem a uma rotina rígida, medicamentos receitados somente pelo médico, atividades de trabalho e lazer. Essa forma de tratamento e reconhecimento da doença além da loucura, foi contra os ideais da época, em contramão aos tratamentos até então adotados, tais como o choque elétrico e exclusão dos doentes da sociedade (OLIVEIRA, 2011).

Bénédict-Augustin Morel, psiquiatra com forte influência religiosa, foi um dos primeiros a usar o curso da doença como base de classificação. Em 1801, Morel publicou *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale*, em que propôs que a maioria das doenças mentais consiste na degeneração como desvio da normalidade, sendo essa iniciada por dano moral ou físico e podendo ser transmitido de forma hereditária, com aumento progressivo

deste desvio em cada linhagem. Essa foi uma das principais e primeiras teorias afirmando a hereditariedade de distúrbios psicóticos, e foi denominada Teoria da Degeneração. Entretanto, essa teve impacto negativo, pois uma vez aderida por toda a Europa, os asilos não eram responsabilizados pela piora dos pacientes ou pelo tratamento inadequado, pois a doença era adquirida hereditariamente (OLIVEIRA, 2011).

Portanto, na Época do Iluminismo e da Hegemonia Francesa, existia uma tendência a culpar o indivíduo por sua condição, retirando a culpabilidade dos tratamentos e silos disponíveis. Por outro lado, foi neste período que se iniciou o reconhecimento da esquizofrenia como doença mental, que necessitava de classificação, acompanhamento, estudo e tratamento adequado (OLIVEIRA, 2011).

No século XIX, a partir de teorias alemãs, especificamente em 1845, o pesquisador Wilhelm Griesinger, considerou que a esquizofrenia era um distúrbio associado a alterações somáticas na estrutura e fisiologia cerebral, não excluindo a influência de fatores psicossociais no desenvolvimento da doença e defendeu a necessidade de um estudo patofisiológico e clínico dos portadores de psicoses. Além disso, respaldou que apenas uma única doença psicológica pode apresentar várias manifestações clínicas e progressões, criando o conceito da "psicose" unitária. Contudo, logo em seguida o psiquiatra alemão Karl Ludwig Kahlbaum, afirmou que as diversas perturbações psíquicas possuíam diferenças, uma vez que estados clínicos semelhantes ou idênticos não possuíam a mesma origem e que a progressão poderia ser distinta. O psiquiatra também iniciou a distinção das psicoses pela presença ou ausência de etiologia orgânica, provocado pela condição somática específica e idiopática e por fatores espontâneos. Ademais, ele consentia que essas patologias evoluíam segundo aos vários estádios: prodrómico, agudo, remissão e convalescença (OLIVEIRA, 2011).

Alguns anos depois, Ewald Hecker analisou a clínica de doentes mentais e organizou as perturbações em categorias descritivas específicas. Além disso, criou o conceito de hebefrenia, a insanidade juvenil, que trata de perturbações e rápido declínio das funções mentais de início precoce durante a adolescência, que não foram explicados por nenhuma lesão cerebral. Juntando essa teoria com a de Kahlbaum, Kraepelin, associou ambas as teorias e adotou os termos catatonia e parafrenia, assim como a hebefrenia de Hecker. Entretanto, não existiam fármacos para tratamento desta condição (OLIVEIRA, 2011).

No século XX, a psiquiatria alemã continuava avançada no cenário europeu, principalmente pelo fato de sua prática ser realizada por estudiosos do meio acadêmico. Nessa época, um dos cientistas mais renomados da psiquiatria era Emil Kraepelin, que recebe o mérito de ser o primeiro a definir a esquizofrenia de uma forma mundialmente aceita. Kraepelin, utilizando suas práticas hospitalares, escreveu a evolução de muitos pacientes e com isso, obteve experiência empírica para classificar as doenças mentais por meio de grupos de síndromes clínicas. Além disso, esse estudioso defendia a teoria da degeneração, na qual o paciente sofria uma auto intoxicação, levando à perda neuronal e associou pela primeira vez, a genética com o distúrbio esquizofrênico (OLIVEIRA, 2011; ANDREASEN, 1997).

Em 1911 o psiquiatra suíço Paul Eugen Bleuler, apropriando das ideias de Kraepelin, renomeou o termo de dementia praecox como "grupo de esquizofrenias", pois para ele o que

diferenciava um esquizofrênico das outras doenças psíquicas não era a demência em si, mas a perda da unidade de personalidade. Bleuler focou nos sintomas específicos da esquizofrenia, conhecidos como quatro a's: associação de ideais prejudicada; afeto embotado; ambivalência; e autismo; que hoje em dia são conhecidos como sintomas negativos da esquizofrenia (OLIVEIRA, 2011; KAPLAN, 2008).

Em 1959 Kurt Schneider, um psiquiatra alemão, estudou a dificuldade na identificação dos sintomas da síndrome e propôs critérios diagnósticos. Assim, ele definiu onze sintomas de primeira ordem (SPO) patognomônicos, atualmente conhecidos como positivos, tais quais: sonorização; difusão; inserção e roubo do pensamento; alucinações auditivas de vozes dialogadas; experiências somáticas; e a percepção delirante. Com o passar do tempo, pesquisadores observaram a presença desses sintomas em outras psicoses e a teoria da SPO foi sendo abandonada (OLIVEIRA, 2011).

Por volta dos anos 80, o modelo do SPO deu espaço para os crescentes estudos da sintomatologia negativa. Nesse contexto, o psiquiatra britânico Timothy Crow dividiu a esquizofrenia em duas síndromes: as dos sintomas positivos, reversível por ser tratada com antipsicóticos, em que se tinha um aumento da expressão dos receptores dopaminérgicos; e a dos sintomas negativos, irreversível, que gera os sintomas de dificuldade nas interações sociais e disfunção cognitiva (OLIVEIRA, 2011; KAPLAN, 2008).

Em 1982, a norte-americana Nancy Andreasen aprofundou-se nas definições de Crow, defendeu o modelo da dupla síndrome, em que o paciente com esquizofrenia pode apresentar uma sobreponibilidade e evolução temporal entre as duas síndromes. Além disso, Andreasen estudou a patofisiologia e sintomatologia da esquizofrenia, criando as primeiras escalas para avaliar os sintomas positivos e negativos da doença. Em última análise, para Andreasen, a esquizofrenia é um reflexo de um distúrbio no circuito córtico-talâmico-cerebeloso, levando a um déficit dos processos cognitivos (OLIVEIRA, 2011; KAPLAN, 2008).

Atualmente, existem dois manuais para classificar a patologia. Na Europa o CID-6 incluiu pela primeira vez uma seção de doenças mentais de acordo com as teorias de Kraepelin, por outro lado, nos Estados Unidos é utilizado o DSM-I baseado na teoria psicanalítica de Bleuler. Apesar das diferentes classificações, as duas comissões apresentam obstáculos: a interpretação da neuroimagem; a genética; a sobreposição clínica; e a alta frequência de sintomas psicóticos na população (OLIVEIRA, 2011; ANDREASEN, 1997).

Ao longo dos séculos grandes nomes do mundo artístico foram associados aos transtornos psicopatológicos juntamente no que tange a suas criatividades, como Schumann, Van Gogh, Tchaikovsky e Rachmaninoff e outros, sendo que a criatividade é definida como a capacidade de criar algo original. Essa situação, é explicada principalmente pelos sintomas positivos da esquizofrenia, que faz com que os portadores vivam em outra realidade idiossincrática, sem comunicação com o mundo externo, com manifestações de delírios e alucinações, com condutas e pensamentos excêntricos. Por essas razões, com o passar dos anos a criatividade e a loucura sempre foram correlacionadas, apesar de ainda não haver comprovação científica (KAPLAN, 2008).

Desde o início, a esquizofrenia gerou muitos debates quanto a sua classificação e suas formas de diagnóstico. Entretanto, outra área

importante dessa patologia são os seus tratamentos, que se tornaram discussões secundárias da esfera ética e política, visto que por muitos anos os portadores de esquizofrenia eram internados em manicômios sem uma efetiva tentativa de ressocializá-los. Apesar da dificuldade de sua efetiva cura, é preciso conhecer suas formas de tratamento para uma terapêutica mais adequada e humanizada.

Visão Geral

Como a esquizofrenia compreende uma enorme gama de alterações neurofisiológicas complexas que envolvem diversas vias de neurotransmissores que, ao que tudo indica, estão interligadas, realizar um tratamento adequado se mostra essencial para o controle da condição e a melhoria da qualidade de vida do paciente. As terapêuticas utilizadas atualmente, no entanto, ainda são incapazes de englobar totalmente a sintomatologia da esquizofrenia, atuando sobre alguns sintomas, em geral os positivos, sem afetar, ou até mesmo agravando, outros, os negativos, o que suscita a pesquisa por novos fármacos.

Na prática médica atual, duas classes de fármacos principais são utilizadas para controle dessa condição, sendo elas a classe dos antipsicóticos típicos e a dos antipsicóticos atípicos. Além disso, novas abordagens, tanto farmacológicas, quanto não farmacológicas, têm sido desenvolvidas, visando atuar de forma mais completa sobre a sintomatologia deste transtorno.

Antipsicóticos Típicos

Os fármacos típicos surgiram na década de 50 como os primeiros antipsicóticos sendo, por isso, também chamados de fármacos de primeira geração. Eles foram descobertos através de observações clínicas casuais, a partir da clorpromazina, que inicialmente era utilizada como um anti-histamínico. Essa, teve efeitos antipsicóticos após ser administrada em pacientes esquizofrênicos. Além da clorpromazina, existem outros fármacos desta categoria que ainda estão em uso, tais como o haloperidol, a ciamemazina e o flupentixol (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017).

A ação terapêutica desses fármacos se baseia no bloqueio dos receptores de dopamina D2, especialmente na via dopaminérgica mesolímbica. Esses fármacos objetivam reduzir a hiperatividade dessa via, que se pressupõe ser a causa dos sintomas positivos da psicose, como as alucinações, os delírios e os distúrbios de pensamento. No entanto, postula-se que esse sistema dopaminérgico mesolímbico também medeia o sistema de recompensa no cérebro. Assim, uma modulação dopaminérgica nestas regiões pode causar sintomas que se caracterizam por retardo psicomotor, indiferença afetiva e tranquilização emocional, sendo muito semelhante aos sintomas negativos da esquizofrenia. Este estado comportamental é classificado como "síndrome de déficit induzida por neurolépticos", sendo um dos principais efeitos colaterais indesejáveis (RANG & DALE, 2010; SILVA, 2020; STAHL, 2017).

Além desses efeitos, há também os sintomas extrapiramidais que são muito presentes nesses antipsicóticos de primeira geração e são uma das principais desvantagens. Esses sintomas podem ser divididos em distonia aguda e discinesia tardia. A distonia se caracteriza por movimentos involuntários como inquietação, espasmos musculares e desvio fixo do olhar para cima, além de movimentos semelhantes aos da doença de Parkinson. Já a discinesia tardia se desenvolve em 20-40% dos pacientes tratados com antipsicóticos típicos, e caracteriza-se por movimentos involuntários, geralmente da face e da língua, além dos

membros e tronco, que podem ser extremamente incapacitantes, descritos como "movimentos hipercinéticos". Ambos os sintomas resultam do bloqueio dos receptores D2 na via nigroestriada, sendo a diferença entre eles baseada apenas na duração de uso do fármaco. Desta forma, a distonia aparece com apenas algumas semanas de tratamento e a discinesia se desenvolve após meses ou anos de uso. Esses sintomas extrapiramidais estão entre os principais problemas de terapia antipsicótica (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017).

Em relação aos principais fármacos dessa classe, a clorpromazina é uma droga menos seletiva para os receptores D2 quando comparada ao haloperidol, atuando fortemente, também, sobre receptores histaminérgicos H1, receptores adrenérgicos alfa 1, receptores serotoninérgicos 5HT2a, e receptores dopaminérgicos D1. Dessa forma, apesar de ser muito eficiente para o tratamento da esquizofrenia, este fármaco acaba por agir de forma mais ampla e variável, dado a ligação a diversos tipos de receptores, possuindo graves efeitos adversos, como sedação, alterações cardíacas, maior tendência a icterícia obstrutiva, hiperprolactinemia, dentre diversos outros, o que limita significativamente seu uso (RANG & DALE, 2010).

O haloperidol, por sua vez, é uma droga do grupo das butirofenonas, agindo significativamente sobre os receptores D2 no SNC, não afetando de forma importante outros receptores, o que se mostrou de grande eficácia para o tratamento da esquizofrenia. Ele é o fármaco dessa classe mais comumente utilizado atualmente, devido a sua alta potência. No entanto, esta ação farmacológica acaba por afetar outras vias dopaminérgicas centrais, resultando em efeitos adversos, como os sintomas extrapiramidais (RANG & DALE, 2010).

Antipsicóticos Atípicos

Tendo em vista os efeitos adversos dos antipsicóticos típicos, iniciou-se a busca por novos fármacos que atuassem nas vias dopaminérgicas de forma mais controlada, minimizando tais efeitos colaterais. Esta nova classe de drogas, denominada antipsicóticos atípicos, foi então descoberta na década de 60, quando a clozapina, importante constituinte deste grupo, passou a ser utilizada no tratamento da esquizofrenia, em virtude de sua ligação com efeitos adversos mais brandos do que os antipsicóticos de 1ª geração. A partir de então uma série de outros fármacos desta classe foram desenvolvidos, sendo os principais utilizados atualmente a clozapina, a quetiapina, a risperidona e o aripiprazol (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017).

Como já dito, a clozapina foi o primeiro fármaco desenvolvido, do grupo dos antipsicóticos atípicos, atuando como antagonista sobre diversos receptores no SNC, como receptores histaminérgicos H1, muscarínicos M1, adrenérgicos alfa 1, diversos receptores serotoninérgicos, mas em especial sobre os receptores 5HT2a de serotonina e D2 de dopamina. Esta ação da clozapina confere a este fármaco extrema eficácia no tratamento da esquizofrenia, uma vez que a potente inibição dos receptores D2, realizada por estes agentes, e assim como os antipsicóticos de primeira geração, promove um controle efetivo dos sintomas positivos desta doença. Além disso, em alguns casos a clozapina está ligada a uma melhora importante dos sintomas negativos, apesar deste efeito não ser comum (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017; LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

Somado a esta inibição dos receptores D2, este fármaco promove também um importante antagonismo aos receptores serotoninérgicos 5HT2a em diversos locais do SNC, de forma a

possibilitar uma liberação de dopamina nas vias nigroestriatal e tuberoinfundibular, minimizando os efeitos adversos extrapiramidais e relacionados a hiperprolactinemia, decorrentes das inibições de receptores D2 destas vias. Dessa forma, a clozapina promove uma ação muito similar aos agentes de 1ª geração, no que tange ao tratamento da esquizofrenia, porém, com menos efeitos adversos (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017; LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

Entretanto, apesar de ser muito efetiva no controle deste transtorno, a clozapina é o antipsicótico mais associado a condições e efeitos colaterais graves e até mesmo possivelmente fatais, tais como: agranulocitose, que ocorre entre 0,5 e 2% dos pacientes; miocardite; convulsões; e alterações cardiometabólicas.. Além disso, ela está associada, também, a efeitos menos graves, como um importante ganho de peso, salivação excessiva, sedação significativa e distúrbios gastrointestinais, o que se associa ao efeito deste fármaco sobre uma gama de outros receptores centrais. Sendo assim, sua indicação e utilização deve ser muito bem analisada, pautada em um rígido acompanhamento clínico, de forma a garantir um tratamento eficaz associado a menor risco de complicações (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017; LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

Desta forma, dado o risco do uso da clozapina, outros fármacos atípicos são preferíveis antes de sua escolha, tais quais a quetiapina. Esta droga tem efeitos similares aos promovidos pela clozapina, sendo estes relacionados majoritariamente a uma inibição dos receptores D2 e 5HT2a no encéfalo, promovendo uma importante alteração da atividade das vias dopaminérgicas mesolímbica e mesocortical, sem afetar significativamente as demais vias. Este fármaco tem se mostrado muito efetivo no tratamento da esquizofrenia, sem promover efeitos extrapiramidais importantes. Além disso, devido a ação da quetiapina sobre outros receptores, como o 5HT1a, o H1, e o alfa 1, há uma grande variedade de efeitos que se alteram conforme a dose, de forma que este fármaco pode agir como hipnótico/sedativo, em doses mais baixas, antidepressivo em doses intermediárias, e antipsicótico atípico em doses mais elevadas, sendo, portanto, uma droga utilizada com elevada frequência na prática médica. Entretanto, apesar de ser muito efetiva para o tratamento de diversas condições, a quetiapina está associada a uma série de efeitos adversos que limitam seu uso, tais quais: aumento da resistência à insulina; aumento dos triglicerídeos; e ganho de peso importante, de forma que sua indicação e dosagem deve ser avaliada criteriosamente pelo profissional médico (RANG & DALE, 2010; STAHL., 2017; LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

A risperidona, por sua vez, também atua especialmente sobre os receptores D2 e 5HT2a encefálicos. No entanto um efeito adicional deste fármaco é sua ação sobre receptores adrenérgicos alfa 1 e 2 e outras variantes de receptores serotoninérgicos no SNC, o que também traz potente ação antipsicótica e antidepressiva, com mecanismo de ação semelhante aos demais fármacos atípicos descritos. Esta droga, no entanto, só é capaz de promover estes efeitos desassociados das alterações extrapiramidais quando administrada em baixas doses, cursando com grandes adversidades quando em doses mais elevadas, o que restringe significativamente seu uso. Além deste impacto extrapiramidal quando em altas doses, a risperidona está ligada a hiperprolactinemia, em qualquer dose, a ganho de peso importante e a dislipidemia, de forma

que um acompanhamento mais próximo é essencial quando houver utilização desta droga (RANG & DALE, 2010; STAHL, 2017; LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

Sendo assim, dado às diversas limitações destes medicamentos, outros fármacos que atuam de forma alternativa sobre os receptores centrais foram criados, sendo um dos principais o aripiprazol. Esta droga funciona como um agonista parcial dos receptores D2 e 5HT1a, possuindo moderados efeitos antipsicóticos e antidepressivos, o que possibilita seu uso na esquizofrenia, depressão, mania, transtorno bipolar, agressividade relacionada ao autismo, dentre diversas outras condições. Além disso, diferentemente dos demais antipsicóticos atípicos, o uso do aripiprazol não provoca ganho de peso, aumento dos triglicérides, resistência à insulina, aumento do risco cardiometabólico ou dislipidemia, o que torna sua utilização como boa indicação para pacientes com distúrbios metabólicos. Entretanto, este fármaco não mostrou grande efetividade no tratamento de quadros de esquizofrenia, psicose e depressão resistentes ao tratamento padrão, o que limita sua indicação a casos mais brandos e de menor dificuldade terapêutica (RANG & DALE, 2010; STAHL., 2017; LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

Inovações farmacológicas

Além dos tratamentos convencionais disponíveis atualmente, acredita-se que as anormalidades epigenéticas presentes nos pacientes com esquizofrenia possam ser outro alvo terapêutico. Tais anormalidades estariam relacionadas com um conjunto de alterações, sendo elas a comunicação ineficaz entre mediadores epigenéticos, cromatina aberta e cromatina restritiva, o que gera uma regulação disfuncional (YANG & TSAI, 2017).

Existem muitos tratamentos para doenças não psiquiátricas que utilizam essa técnica de epigenética como foco farmacológico. Entretanto, esse método ainda não foi testado para esquizofrenia, uma vez que apresenta o risco de toxicidade sistêmica (YANG &TSAI, 2017).

Outros tratamentos em fase de pesquisa se relacionam com: (1) Receptor AMPA; (2) Sítio de glicina no Receptor NMDA; (3) Transportadores de glicina nas células da glia; (4) Receptor metabotrópico de glutamato (STAHL, 2017).

(1) Receptor AMPA:

Os receptores AMPA são um dos tipos de receptores de glutamato que contribuem para a entrada de íons e a despolarização neuronal, podendo assim ativar também os receptores NMDA. Muitos medicamentos com atuação nos sítios moduladores alostéricos positivos os receptores AMPA estão em desenvolvimento, como as AMPAquinas. Estudos recentes possuíram resultados preliminares negativos relacionados a essas últimas, sendo desenvolvido AMPA quinases mais potentes, mais favoráveis para o tratamento, minimizando sintomas cognitivos da doença sem produzir neurotoxicidade ou ativar sintomas positivos (STAHL, 2017).

(2) Sítio de glicina no Receptor NMDA:

A glicina em quantidade basal no SNC já é suficiente para permitir a abertura dos receptores NMDA quando o glutamato se liga a ele. Agonistas da glicina do receptor NMDA também estão sendo testados como novos tratamentos para a esquizofrenia, como os aminoácidos de ocorrência natural, glicina e D-serina, e sintéticos como D-cicloserina, tendo resultados positivos em reduzir os sintomas cognitivos e/ou negativos. Outros estudos acreditam que a estimulação do sítio de glicina poderá ter esse mesmo efeito (STAHL, 2017).

(3) Transportadores de glicina nas células da glia:

Os transportadores de glicina das células da glia (GlyT1) são responsáveis por transportar a glicina extracelular de volta para as células por uma bomba de recaptação. Fármacos que atuam sobre eles como o agente natural N-metilglicina (sarcosina) estão em testes e possuem ação análoga aos inibidores da recaptação da serotonina. Logo, aumenta a quantidade de glicina na fenda sináptica e aumenta a neurotransmissão pelo NMDA, revertendo assim a hipofunção desse (STAHL, 2017).

(4) Receptor metabotrópico de glutamato:

Esses receptores regulam a neurotransmissão nas sinapses que tem o glutamato como neurotransmissor. Esses receptores pré-sinápticos geralmente atuam como receptores autorreguladores impedindo a liberação de glutamato. Logo, medicamentos que utilizem esse alvo podem regular a liberação desse neurotransmissor, evitando seu excesso e assim diminuindo os sintomas da esquizofrenia (STAHL, 2017).

CONCLUSÃO

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico e frequente, acometendo mais de 150 mil brasileiros. O distúrbio sempre foi alvo de estudos e pesquisas ao longo dos anos, além de vários artistas e nomes conhecidos terem sido associados a essa doença, o que trouxe visibilidade para a psicose e influenciou diretamente no reconhecimento e desenvolvimento dos fármacos para tratá-la. O transtorno mental teve uma evolução progressiva quanto a sua classificação e reconhecimento, uma vez que a doença era apenas associada à loucura, e seus portadores não tinham tratamento adequado. No entanto, apesar de ser um distúrbio comum e amplamente discutido, seu mecanismo fisiopatológico ainda permanece obscuro. Hoje, em virtude das novas tecnologias disponíveis e das pesquisas que foram efetuadas ao longo do tempo, a doença é reconhecida, e pode ser manejada de forma mais adequada, proporcionando melhor qualidade de vida para seus portadores e terapia um pouco mais efetiva dos sinais e sintomas. Dessa maneira, o desenvolvimento de novos fármacos, pesquisas genéticas e diversas inovações vem surgindo na terapêutica desse distúrbio. Um melhor conhecimento da fisiopatologia desta doença é fundamental a fim de embasar uma terapêutica mais direcionada, com menos efeitos colaterais e maior eficácia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREASEN, N. C. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. Schizophrenia research, v. 28, n. 2-3, p. 105, 1997.

BRESSAN, R. A. & PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 25, p. 177, 2003.

KAPLAN, R. M. Being Bleuler: The Second Century of Schizophrenia. Australasian Psychiatry, v. 16, n. 5, p. 305, 2008.

LI, P.; L SNYDER, G.; E VANOVER, K. Dopamine targeting drugs for the treatment of schizophrenia: past, present and future. Current topics in medicinal chemistry, v. 16, n. 29, p. 3385, 2016.

LIMA, T. M. *et al*. Perfil epidemiológico de pacientes com esquizofrenia em uso de antipsicóticos de ação prolongada. Revista Contexto & Saúde, v. 17, n. 33, p. 3, 2017.

OLIVEIRA, A. S. R. de S. F. Conceptualização Histórica da Esquizofrenia. 2011.

OLIVEIRA, R. M.; FACINA, P. C. B. R.; SIQUEIRA JÚNIOR, A C., A. realidade do viver com esquizofrenia. Revista Brasileira de Enfermagem [online]. v. 65, n. 2. 2012.

RANG HP & DALE MM. Editora Elsevier, 8a edição, 2016. Farmacologia Clínica. Fuchs, F.D.; Wannmacher, L. Editora Guanabara Koogan, 4a edição, 2010.

SCHISLER, V. *et al*. Farmacoterapia no tratamento da Esquizofrenia. 2017.

SILVA, R. C. Efeitos dos bloqueadores do receptor glutamatérgico tipo NMDA na tarefa da ilusão de Müller-Lyer em primatas não-humanos-Sapajus SPP. 2020.

STAHL, S. M. Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas. 4ª. Reimpressão. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

YANG, A. C. & TSAI, S-J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. International journal of molecular sciences, v. 18, n. 8, p. 1689, 2017.

Capítulo 11

PREDIÇÃO DO USO DO ÁCIDO OLEICO DO PEQUI (*Caryocar coriaceum*) PARA TRATAMENTO DE DESORDENS FÓBICAS

Stephanie Ballatore Holland Lins (1)
Diego de Lima Mamede (1)
Luane Tavares de Oliveira (1)
Lucas Ribeiro Rodrigues (1)
João Victor Lustosa Torres Lopes (1)
Gabriela Lino Lopes (1)
Maria Clara Costa Paulino (1)
Vitória Isabela Vargas Santos (1)
Fabiana Rodrigues da Fonseca (1)
Anna Isa Nogueira da Fonseca (1)
Ana Lícia Araújo da Silva (2)
Evilanna Lima Arruda (3)

(1) Discente – Medicina da Universidade de Rio Verde-UNIRV.
(2) Discente – Enfermagem da Universidade de Brasília-UNB.
(3) Docente – Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde-UNIRV.

PALAVRAS-CHAVE:
Ácido oleico; Pequi; Caryocar coriaceum; Desordens fóbicas.

INTRODUÇÃO

Pequi (*Caryocar coriaceum*), cujo nome se origina do Tupi, que significa "pele espinhenta" (QUIRINO, 2009), é uma planta nativa, típica da vegetação do cerrado do Brasil e de outros países sul-americanos, região onde seu consumo faz parte da cultura local. No entanto, a popularidade de seu uso não é suficiente para validá-lo como um fruto potencialmente medicinal, assim sendo, o foco do presente estudo se baseia no composto ácido oleico, presente em sua polpa e amêndoa, para tratamento de desordens fóbicas, tendo em vista que muitos pacientes preferem medicamentos fitoterápicos para tratar suas doenças devido aos efeitos colaterais e maléficos de alguns fármacos químicos (KARUNAMOORTHI & TSEHAYE, 2012; KARUNAMOORTHI *et al.*, 2012).

As desordens fóbicas consistem em medo irracional de um objeto, animal, atividade ou situação de modo recorrente ou persistente, que resulta na vontade irresistível de evitar tal estímulo fóbico (KATONA; LIVINGSTON; COOPEZ, 2008). Enquadram-se no grupo dos transtornos de ansiedade e incluem a agorafobia com ou sem síndrome do pânico, fobia social e fobias específicas (STRÖHLE *et al.*, 2018).

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o possível uso do ácido oleico presente no Pequi (*Caryocar coriaceum*) para tratamento de indivíduos com desordens fóbicas, através do método *in silico*.

MÉTODO

Trata-se de um estudo preditivo utilizando o método *in silico*. Para posterior análise nos sistemas, o código SMILE do Ácido Oleico Isomérico foi pesquisado e submetido ao software PASS online®, para as previsões de espectros de atividades biológicas e ao programa Gusar®, para as predições toxicológicas.

Análise do potencial de ação *in sílico*

O PASS *online*® (Predição de Espectros de Atividade para Substâncias) é uma plataforma que realiza uma predição virtual sobre o efeito de um composto orgânico em inúmeras atividades biológicas, é possível ainda estimar o potencial de atividade dessa molécula. Esse recurso se utiliza de dois índices: Pa, sendo avaliados de alta probabilidade de ação; e, (Pi), por serem avaliados de baixa probabilidade de ação (ALVES *et al.*, 2019). Neste estudo foram considerados como critérios de inclusão a Atividade 'Transtornos de desordens fóbicas' com Pa maior que 0,7 e Pi menor que 0,3.

Teste toxicológico *in silico*

O Gusar® é uma plataforma que realiza uma predição *in silico* da toxicidade de compostos orgânicos pelos quatro tipos de administração (oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea), expresso em valores relativos à dose média letal em mg/kg (DL50), mimetizando em ratos. Essa ferramenta utiliza o modelo QSAR que decompõe estruturas químicas em descritores para posteriormente serem comparados com os descritores de compostos disponíveis em um banco de dados de compostos biologicamente ativos (DE OLIVEIRA, 2014). Foram validadas as vias de administração oral (VO), subcutânea (VS), intravenosa (VI) que o composto cai no domínio de aplicabilidade dos modelos, já a via intraperitoneal (VP) foi excluída, pois o composto está fora do domínio de aplicabilidade dos modelos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A natureza tem sido fonte de artigos medicinais há milênios (NEWMAN & CRAGG, 2013), com desenvolvimento de diversos produtos naturais provindos de plantas e animais que continuamente servem como protótipos para compostos farmacologicamente ativos (HARVEY *et al.*, 2015), como medicamentos derivados de fontes vegetais. Dentro desse contexto, o Brasil com sua riqueza de biomas, tem a maior diversidade de espécies vegetais no mundo, entretanto, menos de 10% destas tiveram suas características biológicas avaliadas e o número cai para menos de 5% em se tratando de estudos fitoquímicos detalhados (AMARAL *et al.*, 2019). Assim, o pequi, fruto do gênero *Caryocar* sp. que compreende mais de 20 espécies (SENA *et al.*, 2010), ganha destaque devido ao seu uso tanto na culinária regional do centro-oeste quanto na medicina popular (SZLACHETKA, 2020), com inúmeros relatos relacionados à utilização de seu óleo. Também são utilizadas as cascas da árvore e dos frutos do pequi para infusões que servem como antitérmicos e diuréticos (KERNTOPF *et al.*, 2013).

Descrição do fruto *Caryocar* sp.

Fruto nativo do cerrado, o pequi possui consistência carnosa e formato ovóide (SILVA & FILHO, 2006) sendo bastante utilizado e apreciado na culinária das regiões Centro-Oeste, Norte e parte do Nordeste (BATISTA *et al.*, 2010). Tanto da polpa, quanto da amêndoa não só de *Caryocar coriaceum*, mas de outras espécies como *C. villosum* e *C. brasiliensis*, pode-se extrair um óleo que é explorado economicamente devido às suas aplicabilidades diversas tanto na culinária, como também, na indústria cosmética (DE OLIVEIRA, 2009). Ao fruto, ainda, são atribuídas propriedades afrodisíacas e antiabortivas (KERNTOPF *et al.*, 2013).

A espécie *Caryocar coriaceum* é a única representante da família *Caryocaraceae* no Estado do Ceará (SENA *et al.*, 2010) e na composição do óleo extraído de sua polpa, Costa *et al.* (2011) descreveram uma predominância de ácidos graxos insaturados (64,09%) sobre os saturados (35,91%), sendo o principal ácido graxo insaturado encontrado, o oleico, seguido pelo ácido palmítico, saturado. Em concordância com o descrito, embora tratasse da composição química do óleo fixo da amêndoa do *Caryocar coriaceum* Wittm., os teores de ácidos graxos insaturados (53,73%) também se sobrepuseram aos de saturados (47,95%), tendo como principal composto encontrado, o ácido oleico (48,09%), seguido do ácido palmítico (46,27%) (PAULO *et al.*, 2017).

O óleo da polpa de *C. coriaceum* é extraído por comunidades locais de modo artesanal, através de intensa fervura de muitos frutos de pequi sem casca e mesocarpo externo (polpa com caroço), por um período prolongado (KERNTOPF *et al.*, 2013). O óleo do pequi é fonte de vitamina C, compostos fenólicos, como saponinas, flavonóides e óleos essenciais no mesocarpo sendo que todos estes componentes têm propriedades antioxidantes, que podem atenuar efeitos de agentes mutagênicos e cancerígenos (KERNTOPF *et al.*, 2013).

Benefícios do ácido oleico

O consumo de alimentos ricos em ácidos graxos monoinsaturados traz benefícios à saúde, como a diminuição de fatores de risco de doenças diversas, além de atuar na diminuição da glicemia, devido a uma resposta positiva na resistência à insulina (GILLINGHAM *et al.*, 2011). Contribuindo no controle da hipertensão

arterial, visto que o ácido oleico pode atuar nos receptores androgênicos, que fazem a regulação da pressão arterial (TERÉS *et al.*, 2008), além de auxiliar em distúrbios hepáticos, como a esteatose hepática não alcoólica (IZAR, *et al.*, 2021).

Predição da toxicidade do ácido oleico pelo método *in silico*

Nos primeiros estágios dos testes toxicológicos, estudos de toxicidade aguda são comumente utilizados para categorizar o agente em termos de perigo potencial representado para saúde humana (GADALETA *et al.*, 2019). A previsão quantitativa de toxicidade, feita através de *Quantitative Structure Activity Relationships* (QSAR) amadureceu nos últimos anos de modo que tais previsões podem servir de auxílio na identificação de valores de comparação ausentes no banco de dados de uma substância (RUIZ *et al.*, 2012). No presente estudo, foi investigada a dose letal necessária para matar 50% da população de ratos testada (LD50) de modo a avaliar a toxicidade relativa do ácido oleico presente no óleo do pequi. Em geral, quanto maior o valor de LD50, menos tóxico é o produto químico; e quanto menor o valor, maior sua toxicidade.

Assim, os resultados obtidos pelo programa PASS *online*® apresentaram taxas relevantes de aplicabilidade do ácido oleico para o tratamento de desordens fóbicas, com uma PA de 0,912. Para avaliação da toxicidade, foi utilizado o software GUSAR, no qual o ácido oleico foi evidenciado como um componente atóxico com efeitos satisfatórios na administração pelas vias oral (VO), intravenosa (VI), subcutânea (VS), porém, em relação à via intraperitoneal (IP), o composto estava fora do domínio de aplicabilidade dos modelos conforme **Tabelas 11.1** e **11.2**.

Assim, os resultados obtidos indicam que o ácido oleico presente no pequi além de ter efeito promissor na terapêutica de desordens fóbicas é atóxico nas principais vias de administração, devendo ser considerado como tratamento natural para tal finalidade.

Tabela 11.1 Dose letal (DL50) esperada para o Ácido Oleico em diferentes vias de administração

Administração intraperitoneal LD50 Log 10 (mg/ kg)	**Administração intravenosa LD50 Log 10 (mg/ kg)**	**Administração oral LD50 Log 10 (mg/ kg)**	**Administração subcutânea LD50 Log 10 (mg/ kg)**
Fora dos domínios de aplicação	0,466	1,273	1,100
Administração intraperitoneal LD50 (mg/ kg)	**Administração intravenosa LD50 (mg/ kg)**	**Administração oral LD50 Log 10 (mg/ kg)**	**Administração subcutânea LD50 Log 10 (mg/ kg)**
Fora dos domínios de aplicação	825,700	5302,000	3555,000

Tabela 11.2 Classificação aguda de toxicidade para roedores de produtos químicos pelo projeto OECD

Administração intraperitoneal	Administração intravenosa	Administração oral	Administração subcutânea
Fora dos domínios de aplicação	Não Tóxico	Não Tóxico	Não Tóxico

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente trabalho indicam que o ácido oleico possui potencial relevante no tratamento de desordens fóbicas, com índices satisfatórios de toxicidade, o que implica na necessidade de se fazer uma investigação mais aprofundada com o intuito de se obter um novo aliado na terapêutica de tais transtornos. Além disso, alimentos ricos em ácidos graxos monoinsaturados possuem benefícios significativos à saúde, como no controle da hipertensão arterial e na diminuição da glicemia. Embora bastante utilizado na gastronomia regional, do pequi, aproveita-se mais a polpa do que seu óleo, um composto rico em ácidos graxos, como o ácido oleico, ainda retirado de maneira artesanal e com potencial bastante diversificado para tratamento de diversas patologias, inclusive as desordens fóbicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, M.F.V, *et.al*. Análise da atividade farmacológica e toxicológica do monoterpeno borneol com finalidade odontológica um estudo in silico. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. Campina Grande.Vol.27, n.3, p.12, 2019.

AMARAL, R.G. *et al*. Natural Products as Treatment against Cancer: A Historical and Current Vision. Clinics in Oncology. v. 4, n. 1, p. 1, 2019.

BATISTA J.S. *et al*. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. Arquivos do Instituto Biológico,. v. 77, n. 3, p. 441, 2010.

COSTA, J.G.M. *et al*. Antibacterial properties of pequi pulp oil (Caryocar coriaceum - Wittm). International Journal of Food Properties, v. 14, n. 2, p. 411, 2011.

DE OLIVEIRA, M.E.B. Características físicas, químicas e compostos bioativos em pequis (Caryocar coriaceum Whitt) nativos da chapada do Araripe-CE [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2009.

DE OLIVEIRA, M.L.G. Avaliação in silico do potencial farmacológico e toxicológico de friedelanos, lupanos e derivados [tese]. Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais. 2014.

GADALETA, D. *et al*. SAR and QSAR modeling of a large collection of LD50 rat acute oral toxicity data. Journal of Cheminformatics, v. 11, n. 58, p. 1, 2019.

GILLINGHAM, L.G. *et al*. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. Lipids, v. 46, n. 3, p. 209, 2011.

HARVEY, A.L. *et al*. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. Nature Reviews Drug Discovery, v. 14, n. 2, p. 1, 2015.

IZAR, M.C.O. *et al*. Posicionamento sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular – 2021. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 1, p. 160, 2021.

KARUNAMOORTHI K & TSEHAYE E. Ethnomedicinal knowledge, belief and self-reported practice of local inhabitants on traditional antimalarial plants and phytotherapy. Journal of Ethnopharmacology, v. 1, n. 7, p. 143, 2012.

KARUNAMOORTHI, K. *et al*. Traditional Medicinal Plants: A Source of Phytotherapeutic Modality in Resource-Constrained Health Care Settings. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, v. 18, n.1, p. 67, 2012.

KATONA C, LIVINGSTON G, COOPER C. Functional Psychiatric Illness in Old Age. In: HOWARD MF, ROCKWOOD K, WOODHOUSE K, editor. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. W.B.: Saunders; 2008. p.433.

KERNTOPF *et al.* Óleo de pequi (Caryocar coriaceum w) e a potencial atividade cardioprotetora. Ensaios e Ciência, v. 17, n. 4, p. 117, 2013.

NEWMAN, D.J. & CRAGG, G.M. Natural products: a continuing source of novel drug leads. Biochim Biophys Acta, v. 1830, n. 6, p. 3670, 2013.

PAULO CRV, *et al*. Composição química e atividade antibacteriana do óleo fixo da amêndoa de Caryocar coriaceum. ANAIS Reunião Regional da SBPC no Cariri, 2017. [Apresentado na Reunião Regional da SBPC no Cariri/CE; 2017 Maio, 2-6; Crato, CE].

QUIRINO, G. S. Atividade cicatrizante e gastroprotetora de *Caryocar coriaceum* Wittm. [tese]. Crato: Universidade Regional do Cariri, 2009.

RUIZ, P. *et al*. Prediction of acute mammalian toxicity using QSAR methods: a case study of sulfur mustard and its breakdown products. Molecules, v. 17, n. 8, p. 8982, 2012.

SENA, D.M. *et al.* Physicochemical and spectroscopical investigation of Pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) pulp oil. Grasas y Aceites, v. 61, n. 2, p. 191, 2010.

SILVA M.A.P. DA & FILHO S.M. Morfologia de fruto, semente e plântula de piqui (*Caryocar coriaceum* Wittm). Revista Ciência Agronômica, 2006. v. 37, n. 3, p. 320–325.

STRÖHLE *et al.* The diagnosis and treatment of anxiety disorders. Continuing Medical Education, v. 115, p. 611, 2018.

SZLACHETKA, I. O. Estudo das interações entre moléculas bioativas e sistemas nanoestruturados por meio da espectroscopia vibracional [tese]. Brasília: Universidade de Brasília; 2020.

TERÉS S. *et al.* Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 105, n. 37, p. 13811, 2008.

Capítulo 12

REAÇÃO DE OXIRREDUÇÃO MEDIADAS PELO CITOCROMO P450 NO METABOLISMO DE FÁRMACOS

Ian Cardoso de Araújo (1)
Clara Rita de Sousa Magalhães (1)
Anne Karolinne Melo de Andrade Gomes (1)
Ruth Silva de Mesquita (1)
Ana Leticia Aguiar Moura (1)
Sabrina Gomes Almeida (1)
Maria Eduarda Costa Ferreira (1)
Alana Viana Silva (1)
Gabriel Felipe Alcobaça Silva (1)
Pollyana Morais de Oliveira Gomes (1)
Camila Fortes Castelo Branco Magalhães (2)
José Gabriel Fontenele Gomes (2)
Neirigelson Ferreira de Barros Leite (3)
(1) Discente– Farmácia da Christus Faculdade do Piauí – CHRISFAPI.
(2) Farmacêutico. Graduado em Farmácia pela Christus Faculdade do Piauí – CHRISFAPI.
(3) Docente – Química da Christus Faculdade do Piauí – CHRISFAPI.

PALAVRAS-CHAVE:
Metabolismo; Oxirredução; Citocromo P450.

INTRODUÇÃO

Durante toda vida os seres humanos são expostos a diversos xenobióticos – toda substância estranha que não é encontrada nos organismos de forma natural (GOLAN *et al.*, 2009). É importante ressaltar que nesse contexto os alimentos contidos na nossa dieta como vegetais, fármacos, substâncias presentes no ar atmosférico, dentre outras, são considerados xenobióticos.

> A maioria dos xenobióticos é de compostos Iipofílicos que, se não fossem metabolizados, poderiam acumular-se no organismo e causar toxicidade. Com pouquíssimas exceções, os xenobióticos estão sujeitos a um ou vários processos metabólicos que constituem a oxidação da fase 1 e a conjugação da fase 2. (BRUNTON *et al.*, 2012, p. 123 -124).

Portanto, devido a isso, o organismo adquiriu vários mecanismos para a metabolização desses xenobióticos, a fim que os mesmos não se acumulem nos tecidos, podendo assim causar diversos malefícios por serem substâncias toxicas na sua origem como a amanitina (toxina presente em cogumelos), ou por causarem efeitos adversos como o acúmulo de fármacos em locais indesejáveis (BRUNTON *et al.*, 2012).

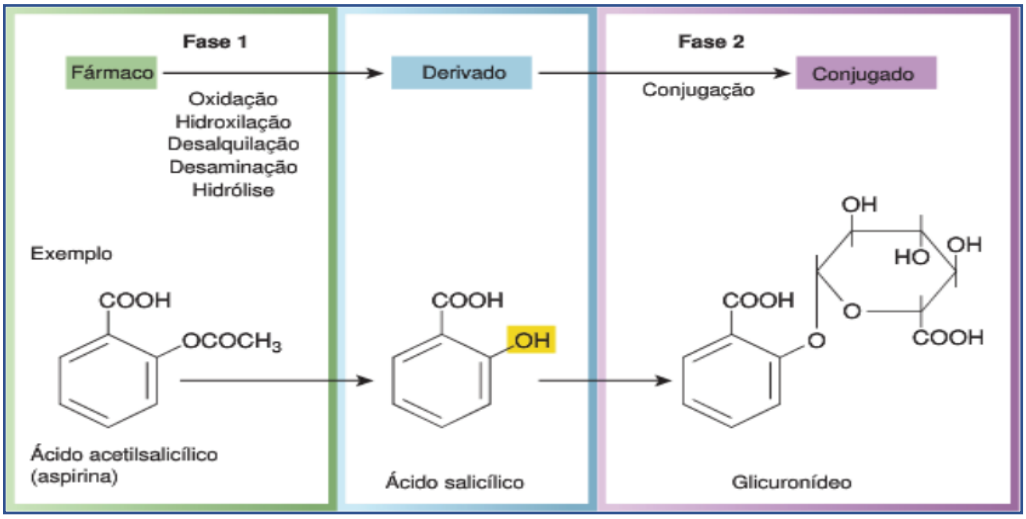
Contudo, segundo Brunton *et al.* (2012), essa metabolização pode trazer alguns malefícios como, por exemplo, uma dificuldade no desenvolvimento de fármacos, pois os seres humanos possuem capacidades de metabolização ou biotransformação de fármacos diferentes ou pode ocorrer uma ativação de substâncias carcinogênicas e tóxicas devido a essa metabolização.

Didaticamente, a metabolização de fármacos é dividida em duas fases (**Figura 12.1**). Contudo, é importante salientar que no organismo não ocorre essa divisão. As reações de fase I são catabólicas, como: hidrolise; oxidação; e redução. Enquanto as reações de fase II são anabólicas e ocorrem logo após a catabolização das substâncias na fase I, de maneira a formar uma conjugação (RANG *et al.*, 2012).

As reações de fase I introduzem grupos funcionais como: hidroxilas (OH^-), tiol (SH^-) e aninas (NH_2^-) que tornam as substâncias metabolizadas mais hidrofílicas, tornando assim mais fácil ser excretado. Porém, geralmente essas substâncias metabolizadas apresentam-se quimicamente mais ativas, o que pode gerar benefícios no caso de uma metabolização de um pró-fármaco, ou o composto apresenta-se de forma mais tóxica que o fármaco original (BRUNTON *et al.*, 2012; GOLAN *et al.*, 2009; RANG *et al.*, 2012).

Uma das principais formas de metabolização de fármacos é através de enzimas oxidases, ou hemoproteínas monooxigenases da classe do citocromo P450, as CYPs. Essas enzimas são responsáveis por 75% das reações de metabolização de fármacos que ocorre nos organismos (GOLAN *et al*., 2009). E a partir dessa enzima e da NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio), é possível produzir uma reação de oxidação/redução que será mais bem descrita no decorrer desde artigo. Em síntese, o NADPH doa um próton formando, no final da reação, água e o fármaco com um grupo hidroxila (**Figura 12.2**) (GOLAN *et al*., 2009; RANG *et al*., 2012).

Figura 12.1 Fases do metabolismo de fármacos



Fonte: RANG *et al.*, 2012.p.116.

Figura 12.2 Equação global de oxirredução mediada pela CYP P450.

$$\text{Fármaco} + \text{NADPH} + O_2 + H^+ \longrightarrow \text{Fármaco-OH} + NADP^+ + H_2O$$

Fonte: Adaptado de GOLAN *et al.*, 2009. Equação produzida pelo programa ChemSketch.

O presente artigo tem como objetivo demonstrar como ocorre à reação de oxidação e redução, dependentes do citocromo P450. A necessidade do estudo justifica-se por tratar-se de uma das principais reações que possibilitam a metabolização de substâncias estranhas ao organismo, provenientes de diferentes fontes naturais ou sintéticas. Por essa razão, a compreensão desse tipo de reação pode melhorar o desenvolvimento de fármacos, bem como explicar uma das possíveis reações de metabolização de xenobióticos.

MÉTODO

O desenvolvimento do presente artigo se deu por meio de uma pesquisa bibliográfica. Os livros foram selecionados de acordo com a predominância do assunto, na língua portuguesa e inglesa, os quais versam assuntos associados ao tema aqui apresentado. Segundo Pompeo (2012), a fase de investigação da qualidade das pesquisas primárias incluídas em uma revisão bibliográfica é uma atividade complexa, exigindo do pesquisador tempo e conhecimento. Nesta fase, os livros selecionados foram analisados criticamente em relação à qualidade metodológica, critérios de autenticidade, representatividade e importância das informações.

Os critérios de exclusão foram: livros que não se enquadravam dentro do tema proposto, textos incompletos e livros que tratavam de outra abordagem não condizente com o objetivo proposto no presente artigo. Ao total, foram selecionados 10 livros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

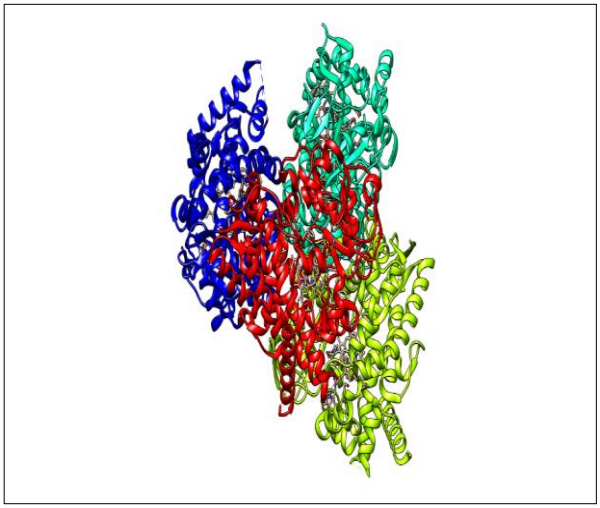
A relevância e ação do citocromo P450

Como já comentado anteriormente, as enzimas desse complexo cumprem um papel de

extrema importância na metabolização de fármacos, mais precisamente na reação de oxidação com a adição de átomo de oxigênio (O^{2+}) a um substrato orgânico (xenobiótico), e na reação de redução com a adição de um hidrogênio (H^{+}) em moléculas que apresentem uma ligação π (pi) no seu sistema (BARREIRO *et al.*, 2015).

Dentre os diversos subtipos de CYP existentes no organismo, a isoforma CYP3A4 (**Figura 12.3**) participa de 50% das reações de biotransformação de fármacos no organismo (**Gráfico 12.1**) e participa das maiorias das reações metabólicas de fase I (PALMER *et al.*, 2012).

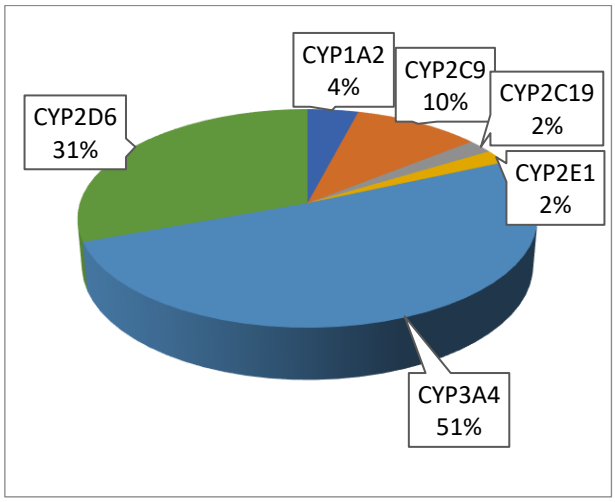
Figura 12.3 Estrutura cristalográfica da isoformaCYP3A4.



Fonte: Autoria própria. Imagem produzida pelo programa ChimeraX.

Segundo Palmer *et al.* (2012), já foram encontrados mais de 57 tipos diferentes de formas do citocromo P450 responsáveis pela metabolização de fármacos no organismo. Outras isoformas com papeis de elevada importância na metabolização de xenobióticos são: CYP1A2; CYP2C9; e CYP2D2 (BARREIRO *et al.*, 2015; PALMER *et al.*, 2012).

Gráfico 12.1 Contribuição das principais isoenzimas da superfamília CYP no metabolismo oxidativo de fármacos.



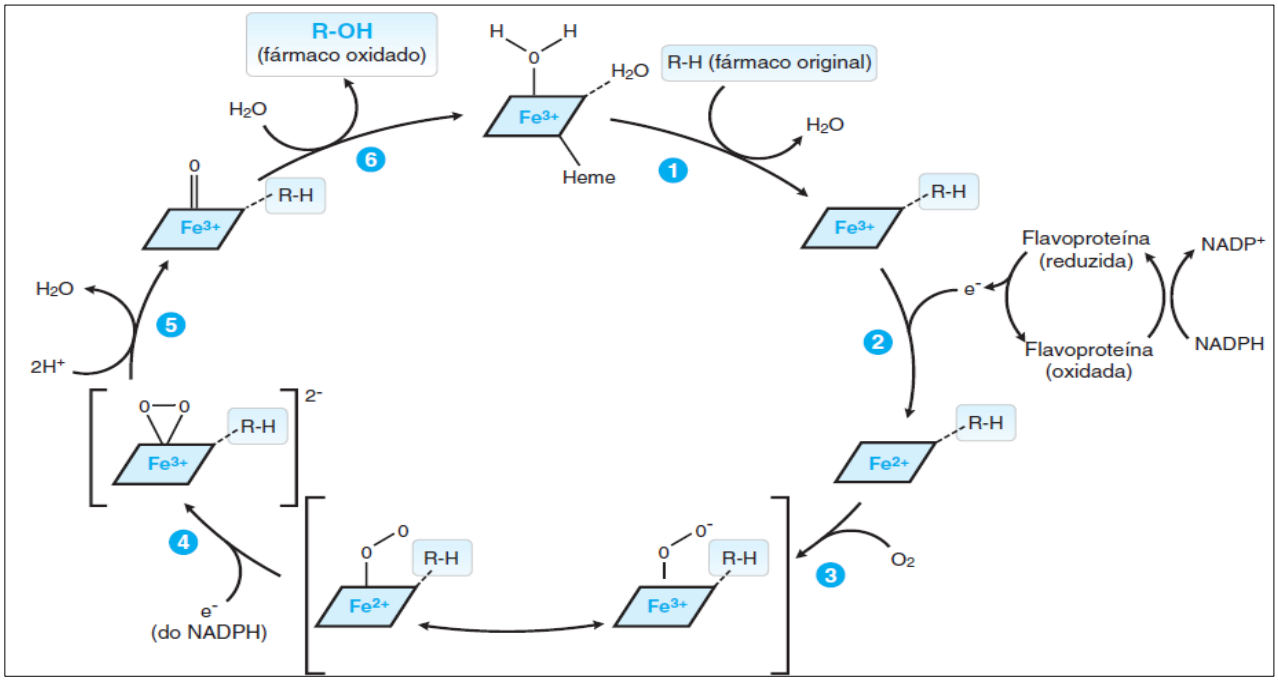
Fonte: adaptado de BARREIRO *et al.*, 2015, p. 49.

Para que ocorra a reação de oxidação ou redução pelo citocromo é necessária uma molécula de NADPH, uma flavoproteína redutase (NADPH-P450 redutase) e uma molécula de oxigênio (RANG *et al.*, 2012). Os citocromos P450 apresentam em sua constituição um grupamento heme ligado a uma cadeia polipeptídica de maneira não covalente. O grupamento heme, que está presente na hemoglobina, tem como função a ligação de átomos de oxigênio para transporte molecular (BRUNTON *et al.*, 2012).

Nessa região do grupo heme da CYP apresenta-se um átomo de ferro no estado férrico (Fe^{3+}) e, portanto, é nessa região onde o fármaco (FH) liga-se a enzima CYP, formando o complexo enzima-fármaco (Fe^{3+}-FH). Em seguida ocorre uma doação de um próton (H^{+}) pelo NADPH para a molécula de flavoproteína a reduzindo e ela doa esse elétron para o complexo enzima-fármaco (Fe^{3+}-FH), o que provoca uma redução desse complexo para Fe^{2+}-FH. Uma oxidação da flavoproteína logo após esse complexo condensa-se com uma molécula reativa de oxigênio e recebe a doação de outro próton do NADPH, formando assim

um complexo $Fe^{2+}O_2$–FH. Esse complexo combinasse com outro próton o que provoca a saída de uma molécula de água e a formação de um complexo oxeno férrico $(FeO)^{3+}$-FH. O $(FeO)^{3+}$ provoca a retirada de um hidrogênio do fármaco o que faz a realização do fármaco oxidado (FH-OH) e a recuperação da enzima P450. O mecanismo dessas reações está ilustrado na **Figura 12.4** (GOLAN *et al.*, 2009; RANG *et al.*, 2012; OGA *et al., 2008*).

Figura 12.4 Esquema detalhado da formação do complexo enzima P450 e fármaco



Fonte: GOLAN *et al., 2009* p. 51.

É importante observar que na maioria das enzimas do CYP, dependendo do tipo de substrato, a reação é "desproporcional", consumindo mais O_2 do que o substrato metabolizado e formando o que se conhece como oxigênio ativado ou O_2^-. Em geral, o O_2^- é convertido em água pela enzima dismutase do superóxido. Os níveis altos de O_2^-, uma espécie reativa de oxigênio (ROS), podem aumentar o estresse oxidativo deletério à fisiologia celular e que está associado às doenças como a cirrose hepática (BRUNTON *et al.*, 2012, p. 127).

No organismo, diferentes tipos de isoformas da enzima CYP450 são responsáveis pela metabolização de diferentes fármacos. A **Tabela 12.1** mostra as principais isoformas e os fármacos que são metabolizados por elas.

É importante ressaltar que alguns fármacos podem provocar uma aceleração na biotransformação de outros fármacos, ou seja, uma indução enzimática (KOROLKOVAS *et al.*, 1982). E outro grupo de fármacos pode provocar uma inibição das CYP, o que pode gerar uma redução no metabolismo de fármacos (GOLAN *et al.*, 2009). Segundo Rang *et al.*, (2012) os indutores e inibidores enzimáticos podem estar presentes na alimentação ou presentes no ar, como por exemplo, a fumaça do cigarro, que provoca uma indução enzimática da CYP, ou o suco da toranja, que inibe a metabolização de alguns fármacos.

Fármacos denominados indutores enzimáticos (**Tabela 12.2**) podem acelerar também a metabolização de outros fármacos, o que provocará uma redução na concentração plasmática do metabolito, resultando em uma dose abaixo da terapêutica. De modo que essa ação pode culminar em não serem observados os efeitos desejados do medicamento (GOLAN *et al.*, 2009*)*. Já os fármacos considerados inibidores enzimáticos (**Tabela 2**) podem provocar uma resposta exagerada de um segundo fármaco, ou ainda, uma resposta tóxica (KLAASSEN *et al.*, 2012).

Tabela 12.1 Exemplos de isoenzimas P450 e seus substratos

ISOENZIMA P450	FÁRMACOS
CYP1A2	Cafeína, tacrina e teofilina.
CYP2D6	Codeína, debrisoquina e metopolol
CYP2C9	Ibuprofeno, tolbutamina e varfarina
CYP2C19	Omeprazol e fenitoína
CYP3A4	Midazolam, ciclosporina, indinavir e sinvastatina

Fonte: Adaptado de Indiana University School of Medicine (2007).

Tabela 12.2 Principais enzimas P450 e seus fármacos metabolizados, inibidores e indutores

	CYPA2	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	CYP2C19
Fármacos	Cafeína Tacrina Teofilina.	Diclofenaco Fluoxetina Fenitoína	Metoprolol Clorpromazina Codeína	Azitromicina Indinavir Ritonavir	Fluoxetina Omeprazol
Indutores	Omeprazol Lansoprazol	Fenobarbital Rifampicina	Rifampicina	Omeprazol Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital
Inibidores	Aciclovir Cimetidina Verapamil	Fluoxetina Fluconazol Amiodarona	Amiodarona Fluoxetina Haloperidol	Verapamil Ritonavir Cetoconazol	Omeprazol Ticlopidina

Fonte: Adaptado de Department of Medicine Clinical Pharmacology.

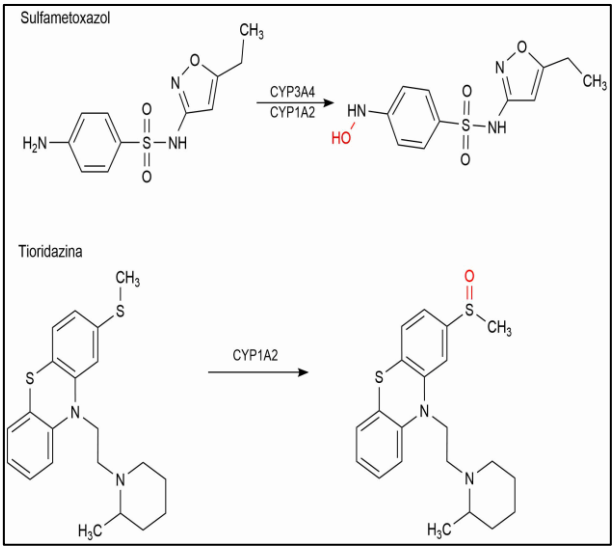
Reação de oxidação

Segundo Feltre (2004), a oxidação corresponde a entrada de elemento eletronegativo como o oxigênio (O^{2+}) ou a saída de elemento positivo como o hidrogênio (H^{+}). Portanto, para que ocorra uma oxidação em fármacos, necessita-se da adição de um átomo de oxigênio a estrutura molecular dos fármacos. Existem vários mecanismos para a adição de átomos de oxigênio a estrutura molecular dos fármacos, uma delas é a adição de átomos em heteroátomos de nitrogênio (N) e enxofre (S) (**Figura 12.5**) (BARREIRO *et al*., 2015). Essa oxidação é uma modificação metabólica, constantemente reversível e comum em fármacos contendo o grupo orgânico amina, que pode ser aromática, terciaria ou alifática, o que resultara em metabólitos R_3N^{+}-O^{-} (N-óxidos). Já na oxidação de aminas primárias ocorrera a produção de hidroxilaminas (R_1NH_2-OH) (BARREIRO *et al*., 2015).

Outras maneiras possíveis para a adição de átomos de oxigênio (**Figura 12.6**) são: a hidroxilação em cadeias alifáticas, com a

formação de aldeído ou ácidos carboxílicos (alguns fármacos que sofrem esse tipo de oxidação são: barbitúricos; ibuprofeno; e midazolam); a hidroxilação em anéis aromáticos, resultando na formação de um fenol (alguns fármacos que sofrem esse tipo de oxidação são: propranolol; varfanina; e fenitoína (GOLAN *et al.*, 2009; SILVA, 2010); outra forma de oxidar um fármaco é a substituição de átomo de enxofre por átomo de oxigênio, essa reação é denominada dessulfuração; e um caso especial de oxidação, é a epoxidação, na qual, segundo Barreiro *et al.* (2015), ocorre a formação de um complexo com os elétrons da ligação π (pi) do fármaco com a enzima catalítica do CYP450 e, em seguida, ocorre um rearranjo para a formação do epóxido (**Figura 12.6**).

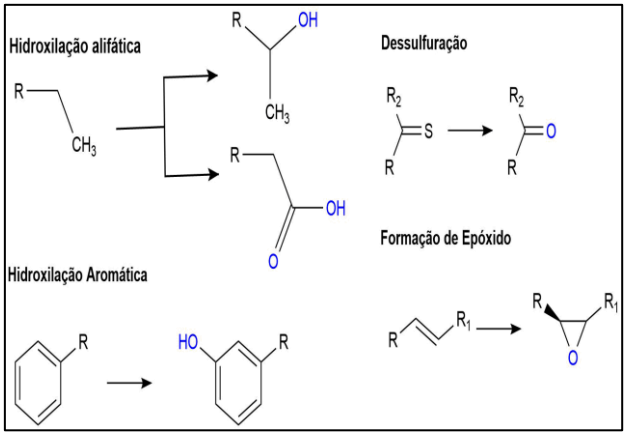
Figura 12.5 Oxidação de heteroátomos



Fonte: Adaptado de BARREIRO *et al.*, 2015. Molécula produzida pelo programa ChemSketch.

Como pode ser observado na **Figura 12.5**, o antibacteriano bacteriostático sulfametoxazol sofre uma oxidação pela retirada de um átomo de hidrogênio da amina aromática presente na sua estrutura e a adição de uma hidroxila, transformando essa amina aromática em um metabólito R_3N^+-O^-. Em relação ao antipsicótico tioridazina, ocorre à oxidação pela adição de um átomo de oxigênio no enxofre no grupo tioéter.

Figura 12.6 Reações de hidroxilação, dessulfuração e formação de epóxido



Fonte: Adaptado de GOLAN *et al.*, 2009. Molécula produzida pelo programa ChemSketch.

Como ilustrado na **Figura 12.6**, na hidroxilação alifática e hidroxilação aromática, ocorre à retirada de um hidrogênio e a adição de uma hidroxila pelo mecanismo de ação enzimática já descrito anteriormente. A dessulfuração nada mais é que a troca de um grupo funcional tiocetona por uma cetona, ou seja, a retirada de um átomo de enxofre e a adição de átomo de oxigênio. A formação de epóxido é um caso especial, mas consiste na quebra da dupla ligação e a adição de oxigênio, formando uma ligação com os elétrons da ligação π (pi).

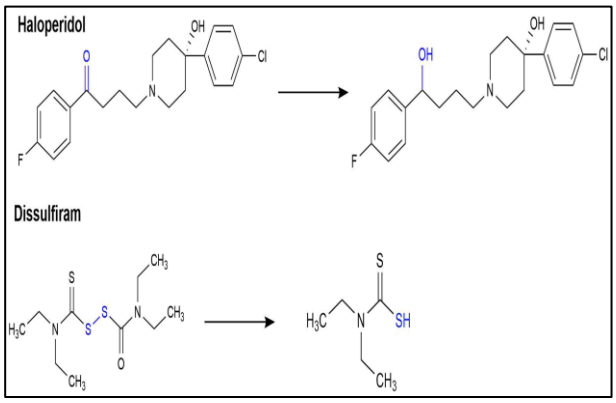
Reação de redução

Segundo Feltre (2004), a redução é à saída de um elemento negativo como o oxigênio ou a entrada de elemento positivo como o hidrogênio. Essa adição de hidrogênio provoca uma mudança na estrutura do molecular do fármaco quebrando a dupla ligação existente.

Essa reação ocorre por meio de um complexo enzimático entre uma molécula de NADPH e um citocromo P450 redutase (BARREIRO *et al.*, 2015). Esse complexo é ligado com outras moléculas de flavina mononucleotídeo (FMN) e flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Essas coenzimas possuem anéis fusionados dos nucleotídeos de flavina e nesses anéis ocorre a redução reversível adquirindo um ou dois átomos de hidrogênio (NELSON *et al*., 2014).

Outros grupos químicos também podem sofrer uma redução, como aldeídos, cetonas e dissulfetos, e moléculas que possuem um halogênio podem sofrer uma substituição desse halogênio por um hidrogênio (OGA *et al*., 2008). Alguns fármacos que podem sofrer redução são: haloperidol; rofecoxibe; dissulfiram; e a naloxona (**Figura 12.7**).

Figura 12.7 Exemplo de reação de redução em alguns fármacos.



Fonte: Adaptado de BARREIRO *et al*., 2015.

O antipsicótico haloperidol sofre redução pela adição de um hidrogênio, transformando o grupo cetona em álcool. O dissulfiram sofre uma cisão da ligação entre os átomos de enxofre e, posteriormente, uma redução pela adição de hidrogênio (**Figura 12.7**).

CONCLUSÃO

Portanto, analisando a função desempenhada pelo citocromo P450 nesse tipo de reação, fica claro que a reação de oxirredução é essencial para a homeostase do corpo, uma vez que a mesma serve como uma forma de prevenção para possíveis danos. Sejam eles causados por agentes tóxicos, ou pela prevalência de metabolitos de fármacos na corrente sanguínea. Entretanto, essa reação torna-se dependente das CYP para que ocorra, o que a torna uma das principais enzimas a serem estudadas. Essa demanda surge da necessidade de um maior conhecimento a ser utilizado, especialmente, no que diz respeito ao planejamento e desenvolvimentos de novos fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO EJ. *et al.* Química medicinal: As bases moleculares da ação fármacos. 3. ed. Porto alegre: Artmed, 2015.

BRUNTON LL. *et al.* As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

FELTRE R. Química. 6. ed. São Paulo: Moderna, 2004.

FLOCKHART DA. Interações Medicamentosas: Tabela de Interação Medicamentosa do Citocromo P450. Faculdade de Medicina da Universidade de Indiana (2007). Disponível em: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>. Acesso em: 23 de junho de 2020.

GOLAN DE. *et al***.** Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KLAASSEN, CD. *et al.* Fundamentos em toxicologia de Casarett e Doull. 2. ed. Porto alegre: AMGH, 2012.

KOROLKOVAS, A. *et al.* Química farmacêutica. São Paulo: Guanabara Koogan, 1982.

NELSON DL. *et al.* Princípios de bioquímica de Lehninger. 6. ed. Porto alegre: Artmed, 2014.

OGA, S. *et al*. Fundamentos de toxicologia. 3. ed. São Paulo; Atheneu editora, 2008.

PALMER *et al.* Biochemical pharmacology. 1. ed. University of waterloo, 2012.

RANG, HP. *et al*. Rang & Dale´sPharmacology. In: Rang *et al.* (Ed). Drugs Metabolism and elimination. 7ª edição.Elsevier Churchill Livingstone, 2012. p. 116-124.

Capítulo 13

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA SIALORREIA ASSOCIADO À INTERVENÇÃO FONOAUDIOLÓGICA

Ueslane dos Santos da Silva (1)

Valdemir de Souza Barbosa (1)

Luis Felipe Santana Oliveira (1)

Gerlane Karla Bezerra Oliveira Nascimento (2)

(1) Discente do curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Sergipe/Campus Lagarto.
(2) Fonoaudióloga, Doutora em Neurociências - Docente do curso de Fonoaudiologia da Universidade Federal de Sergipe/Campus Lagarto.

PALAVRAS-CHAVE*:*

Sialorreia; Toxina Butulínica; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A saliva é um líquido aquoso que contém em sua composição, uma multiplicidade de substâncias, como proteínas ou glicoproteínas. Dentro das glicoproteínas destaca-se a mucina, molécula de alto peso molecular que conferem à saliva a propriedade viscosa mucinosa. Quando a proporção de mucina predominar sobre a concentração de proteínas na saliva, fala-se de secreção mucosa; já quando a concentração de proteínas é maior, tem-se a secreção serosa. A produção salivar ocorre por três pares de glândulas: parótida, submandibular e sublingual com variação de consistência e quantidade de saliva produzida em cada glândula (DOUGLAS, 2006).

A imunoglobulina secretória A (IgA), que tem função de proteger o organismo contra vírus que possam invadir os tratos respiratório e digestivo também é encontrada na saliva. Dessa maneira, a saliva desempenha funções de lubrificação da cavidade oral, hidratação, limpeza e digestão por auxiliar nos processos de mastigação, preparação de um bolo alimentar coeso e quebra enzimática de açúcares (DOUGLAS, 2006).

Glândulas Salivares

Nos seres humanos existem três pares de glândulas salivares principais ou maiores: parótida; submandibular; e sublingual. Além delas, numerosas glândulas salivares menores encontram-se espalhadas por quase toda a mucosa oral auxiliando na secreção salivar.

As três glândulas maiores produzem cerca de 90% da secreção salivar total, a partir delas são secretados em média 1 a 1,5 litros de saliva por dia, correspondendo a uma taxa secretória de 1ml/min/g de tecido. O sistema nervoso autônomo regula unicamente o fluxo total resultante da secreção de todas as glândulas salivares, representando o índice de umidade oral e indicando o grau do metabolismo glandular (DIAS, 2016).

A glândula parótida é a maior entre as principais, localizando-se abaixo do arco do osso zigomático, à frente e inferiormente ao meato acústico externo, adiante do processo mastoide, sobre o músculo masseter e atrás do ramo da mandíbula. Possui forma semelhante a uma pirâmide invertida, destacando as regiões de ápice, base, face lateral, face anterior e face póstero-medial. Essa glândula é exócrina composta por células acinares serosas, que secretam a amilase salivar resultando numa saliva mais fluida, contendo principalmente água (COTA, 2014).

A glândula submandibular é a segunda maior entre as principais, localizada abaixo do assoalho da cavidade oral e do ângulo da mandíbula. Possui um corpo superficial maior e um processo profundo menor. As duas partes são contínuas entre si, ao redor da borda posterior do músculo milo-hioideo e encontra-se parcialmente acima e abaixo da metade posterior da base da mandíbula. Possui ação exócrina mista, composta por células acinares serosas e mucosas. Secreta uma saliva mais espessa e viscosa. Além disso, pode apresentar semiluas serosas aderidas nas células mucosas com estruturas semelhantes às porções terminais serosas (COTA, 2014).

A glândula sublingual é a menor entre os três pares das glândulas principais, localizada abaixo do assoalho da boca, próximo à linha média da mandíbula, entre a mucosa e o músculo milo-hioideo. Anteriormente, se relaciona com a face interna do corpo da mandíbula com a glândula sublingual oposta. Posteriormente, relaciona-se com o processo profundo da glândula submandibular, lateralmente com a fóvea sublingual da face interna da mandíbula, e medialmente com o

músculo genioglosso, do qual se separa pelo nervo lingual e ducto submandibular. A glândula sublingual também é exócrina e composta por células acinares predominantemente mucosas, produzindo mucina (alfa-glicoproteína) (COTA, 2014).

Sialorreia

A sialorreia é resultante da hipersecreção das glândulas salivares e tem múltiplas causas, dentre elas destacam-se: causas anatômicas, como incontinência labial; problemas ortodônticos, má oclusão dentária; obstrução nasal, respiração oral; alterações nas posturas de cabeça e pescoço, com hiperflexão cervical. Existem também causas decorrentes de disfunções neuromusculares e/ou sensoriais e quadros neurológicos crônico-degenerativos. A hipersecreção salivar também pode ser causada pela utilização de fármacos durante o tratamento para determinadas afecções, tais como os antipsicóticos, em especial a clozapina e agonistas colinérgicos, os quais provocam a superprodução salivar (COTA, 2014).

A acetilcolina tem um papel essencial na secreção salivar, exercendo um efeito nas células salivares secretoras. Em condições normais, a acetilcolina liga-se a receptores muscarínicos e aumenta a concentração de cálcio intracelular, possibilitando que as vesículas das células se fundam com a membrana apical com secreção de água, proteínas e eletrólitos. Com o aumento da acetilcolina, estes mecanismos ocorrem de forma exacerbada, provocando a hipersalivação da boca. Deste modo, a função das glândulas salivares pode ser afetada por muitos medicamentos que alteram este sistema, como por exemplo, a classe dos antipsicóticos (DOUGLAS, 2006).

A sialorreia divide-se em anterior e posterior, ambas podem ocorrer isoladamente ou simultaneamente. A anterior é a perda não intencional de saliva a partir da cavidade oral para a região externa. Já a posterior é o deslizamento de saliva a partir da cavidade oral para a região da orofaringe. Este último tipo de sialorreia pode levar a penetração laríngea e aspiração, ocorrendo principalmente em desordens neurológicas, já que nestes casos, ocorrem alterações no controle neuromuscular da deglutição, aumentando o risco de pneumonia aspirativa (ISAACSON *et al.*, 2020).

Impactos biopsicossociais

Os indivíduos sofrem de várias maneiras os impactos da sialorreia, sejam eles sociais, emocionais, físicos e educacionais. O isolamento social pode acontecer causando efeitos negativos sobre a vida desses sujeitos e impactando diretamente na autoestima. O odor que exala do excesso salivar, que muitas vezes é desagradável, causa a repulsa das pessoas nos círculos sociais. Os indivíduos podem ser percebidos negativamente com subestima da sua capacidade intelectual (DIAS, 2016). A extensão desses impactos varia de acordo com características socioculturais, em função da idade, da capacidade individual e causa da sialorreia. Em casos graves, é requerido mudanças frequentes de roupas e comumente pode causar danos aos materiais usados no quotidiano, a exemplo dos livros, computadores e teclados, ferramentas importantes para a educação e a comunicação. Podem também ocorrer infecções periorais e prejuízo para a dentição. Essas consequências atingem diretamente a qualidade de vida do indivíduo sialorreico e cuidadores (DIAS, 2016).

Fonoterapia X Sialorreia

De acordo com a Lei n° 6. 965, de 09 de dezembro de 1981, que regulamenta a profissão

da Fonoaudiologia, este profissional possui capacidade de atuar na prevenção, avaliação e terapia fonoaudiológicas na área da comunicação oral e escrita, voz e audição, bem como em aperfeiçoamento dos padrões comunicativos (BRASIL, 1981).

A Fonoaudiologia, especialmente em sua especialidade de Motricidade Orofacial, trabalha com a manutenção das funções do Sistema Estomatognático. Pode-se considerar que um transtorno das funções do Sistema Estomatognático é tido como consequência de alguma alteração neurológica, cognitiva ou fisiológica. Desta forma, o fonoaudiólogo fornece os estímulos necessários para que o SNC possa interpretar as informações provenientes dos aspectos periféricos do corpo, processando e integrando com as outras áreas, de modo que seja possível produzir uma reorganização de aferências (POMBO, 2008).

Pode-se realizar a terapia motora oral, onde se irá estimular e propor a manutenção da musculatura de tal região, justamente com atividades que são realizadas pelo sistema estomatognático, como por exemplo: estímulos de sucção, mobilidade e tonicidade dos lábios e mandíbula, dentre outros. Também associados a técnicas que favoreçam a estomatognosia e ajuste da sensibilidade oral (POMBO, 2008).

O profissional Fonoaudiólogo pode tratar da sialorreia com o auxílio de recursos como: fotobiomodulação, bandagem elástica terapêutica, além dos recursos citados anteriormente, a exemplo da terapêutica manual (CANESCHI *et al.*, 2014).

Visto que a Fonoaudiologia oferece formas de gerenciamento e controle da sialorreia, e que alguns fármacos podem auxiliar na reversão desta afecção, o presente capítulo foi desenvolvido com o objetivo de compreender a associação entre as intervenções fonoaudiológicas e o tratamento farmacológico da sialorreia.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura, realizada no período de agosto a outubro de 2021. Com abordagem qualitativa, por buscar produções já escritas e disponibilizada sobre a temática.

Mediante busca online realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) indexadas nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, buscou-se por produções científicas nacionais e internacionais que abordassem a temática.

Foram utilizados os descritores ciências da saúde (DeCS): Sialorreia; fármaco; toxina botulínica; e tratamento, interligados entre si pelo operador booleano “AND”. Desta busca foram encontrados 352 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em todos os idiomas; publicados no período de 2016 a 2021; e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados; disponibilizados na forma de resumo; que não abordavam diretamente a proposta estudada; e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção restaram 33 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Sendo selecionados depois dessa fase, 11 estudos. Esses estudos se tornaram base para a fundamentação teórica do capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Toxina Botulínica é constituída por cepas de bactérias anaeróbicas do gênero Clostridium Gram negativa, responsável pelo botulismo. Seu mecanismo de ação ocorre na junção neuromuscular pré-sináptica impossibilitando a liberação de vesículas de acetilcolina na junção nervosa (FILHO; SILVA; ALMEIDA, 2016; FRANCK *et al.*, 2018). A *C. botulinum* possui relevância clínica mencionada desde 1897, identificada como agente etiológico do botulismo. No entanto, a primeira proposta de aplicação da toxina nas glândulas submandibulares e parótidas para o tratamento da sialorreia ocorreu em 1997, por Bushara (FILHO; SILVA; ALMEIDA, 2016).

Em sua constituição há duas cadeias, uma leve e outra pesada. Na cadeia pesada estão dois domínios funcionais, onde o domínio C se liga aos receptores terminais dos nervos periféricos e, o domínio N participa da translocação, permitindo que a cadeia leve passe pelo citoplasma da célula nervosa. Já a cadeia leve, possui capacidade de metaloproteinases de zinco que bloqueiam o neurotransmissor acetilcolina nas regiões de sinapses colinérgicas através do processo de clivagem da proteína SNARE (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment receptor) fazendo com que ocorra o bloqueio do neurotransmissor parassimpático (FRANCK *et al.*, 2018).

São identificados até o momento sete sorotipos da toxina botulínica (A, B, C, D, E, F e G) e vários subtipos dentro de cada sorotipo. Apesar da diversidade e propriedades farmacológicas em cada tipo, apenas os sorotipos A e B estão disponíveis e recomendados para uso clínico. O sorotipo A é o principal meio de tratamento utilizado para afecções geradas pela hiperatividade dos terminais nervosos colinérgicos periféricos. Apesar dos sorotipos E e F apresentarem efeitos similares à toxina botulínica A, a curta duração dos efeitos torna seu uso inviável, já que para alcançar o mesmo efeito promovida pelo sorotipo A, necessita de alta dosagem, podendo comprometer o sistema imunológico (FRANCK *et al.*, 2018; ISSACSON, 2020).

Atualmente a toxina botulínica tem sido muito utilizada em diversas patologias para o controle e tratamento da sialorreia, sejam elas de origem neurodegenerativa, estrutural, psicológica, dentre outras (FRANCK *et al.*, 2018).

Cabe salientar que o uso de determinados fármacos para o tratamento de afecções pode desencadear sialorreia. Como por exemplo, clozapina, medicação da classe dos antipsicóticos, apresenta ação agonista e antagonista dos receptores muscarínicos M4 e M3, respectivamente. Sua utilização provoca a sialorreia, principalmente à noite. Já que ocorre aumento seletivo da secreção da saliva das glândulas submandibulares em comparação com as glândulas parótidas. Além disso, ocorre a hiperestimulação dos canais colinérgicos e das vias do sistema nervoso central envolvidas no mecanismo de produção da sialorreia (NAYOK *et al.*, 2021; PARACKA *et al.*, 2019).

O que mais diferencia o tratamento com a toxina botulínica é a dosagem aplicada nas glândulas e o intervalo entre cada injeção, mesmo em indivíduos com mesma patologia e/ou alteração, leva-se em consideração o grau de comprometimento que cada indivíduo possui e condições clínicas. Assim, mesmo havendo inúmeros estudos científicos sobre a eficácia e segurança da toxina botulínica A e B, ainda não há um consenso na comunidade científica sobre a dosagem que deve ser utilizada, tornando um cenário amplo e heterogêneo (NAYOK *et al.*, 2021).

Na aplicação da toxina nas glândulas parótidas e submandibulares, a utilização do ultrassom permite guiar em tempo real, através da colocação da sonda sob a glândula enquanto a toxina é injetada, permitindo a visualização dos tecidos musculares, estruturas circundantes e glândulas, otimizando a segurança do tratamento com sialorreia (FILHO; SILVA; ALMEIDA, 2016).

Tratamento não farmacológico da sialorreia

Considerando todo o processo de desenvolvimento tecnológico e científico que possibilitam maneiras distintas de tratar a sialorreia de forma segura, na prática clínica, as medidas não invasivas precisam ser cada vez mais implementadas, como a reabilitação fonoaudiológica. Podendo essa ser utilizada de maneira coadjuvante ou isolada, nos casos de impossibilidade de tratamento com fármacos, cirúrgicos ou outros procedimentos (ISSACSON, 2020).

A sialorreia provoca dificuldades na deglutição, pela necessidade de deglutir mais vezes ao longo do dia podendo causar fadiga na musculatura, aumenta o risco de broncoaspiração, morbidade e mortalidade em decorrência da pneumonia aspirativa, principalmente em doenças neurodegenerativas. Uma vez que a deglutição é um processo voluntário (fase oral) e involuntário (fases faríngea e esofágica) necessitando da coordenação muscular adequada e do bom funcionamento do sistema nervoso (ISAACSON *et al*., 2020).

Além disso, a sialorreia provoca problemas de pele, aumento da sobrecarga dos cuidadores e influencia negativamente na qualidade de vida.

O Fonoaudiólogo especialista em Motricidade Orofacial, especialização esta reconhecida pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia na Resolução n° 320, de 17 de fevereiro de 2006, dispõe que este profissional possui conhecimentos anatomofuncionais da região orofacial e cervical, dominando as funções relacionadas ao sistema estomatognático e problemas relacionados às disfunções mecânicas e neurológicas da deglutição e suas consequências, sendo portanto, capacitado para atuar na reabilitação de sujeitos com sialorreia (CFFa, 2006).

No entanto, é importante lembrar que em doenças neurodegenerativas ocorre o comprometimento de estruturas e regiões cerebrais importantes para o entendimento de comandos e controle neuromuscular, principalmente nas doenças em estágios avançados. Dessa maneira, o processo de reabilitação pode apresentar algumas limitações, uma vez que, a terapia fonoaudiológica necessita da participação colaborativa do paciente (ISAACSON *et al.*, 2020).

Todavia, o fonoaudiólogo pode se utilizar de estratégias para possibilitar que o paciente consiga ser beneficiado pela intervenção fonoaudiológica, como através da neuroplasticidade cerebral e orientando os cuidadores. Além disso, o fonoaudiólogo pode se utilizar de recursos terapêuticos para alcançar seus objetivos na terapia. Por exemplo, fazendo uso da bandagem elástica terapêutica, que promove aumento da perfusão sanguínea e linfática, estimula o sistema proprioceptivo e melhora a coordenação muscular. Além da terapêutica utilizando a fotobiomodulação, possibilitando ganhos expressivos e essenciais (SORDI *et al.*,2017).

CONCLUSÃO

A farmacologia tem se apresentado como uma das alternativas mais benéficas na

atualidade para o tratamento da sialorreia. A inclusão de fármacos anticolinérgicos diminui a atividade parassimpática e, consequentemente, diminui a produção de saliva. A injeção de toxina botulínica (tipo A e B) nas glândulas submandibulares e parótidas apresenta resultados satisfatórios no controle e tratamento da sialorreia. No entanto, é necessário destacar a importância da atuação fonoaudiológica associada a este tratamento, que objetiva o pleno funcionamento dos órgãos e estruturas que compõem o sistema estomatognático, garantindo as integridades sensoriais e motoras orofaciais e, consequentemente, promovendo uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Lei n. 6.965/1981, de dezembro de 1981. Dispõe sobre a regulamentação da profissão de Fonoaudiólogo, e determina outras providências. Casa Civil. Presidência da República. Disponível em: L6965 planalto.gov.br. Acesso em: 28 out. 2021.

CANESCHI, W. F. *et al*. Uso da bandagem elástica associada ao tratamento fonoaudiológico no controle da sialorreia. Revista CEFAC [online]. v. 16, n. 5., pp. 1558, 2014.

CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA (CFFa). Resolução n. 320/2006, de 17 de fevereiro de 2006. Dispõe sobre as especialidades reconhecidas pelo Conselho Federal de Fonoaudiologia, e dá outras providências. Disponível em: https://www.fonoaudiologia.org.br/resolucoes/resolucoes_html/CFFa_N_320_06.htm. Acesso em: 28 out. 2021.

COTA, A. M.. Injúrias causadas às glândulas salivares pós-radioterapia. Universidade Federal De Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, 2014.

DOUGLAS CR. Tratado de Fisiologia Aplicada as Ciências Médicas. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

FILHO, A. F. O; SILVA, M. G. A; ALMEIDA, D. M. Aplicação da toxina botulínica no tratamento da sialorreia em pacientes com esclerose lateral amiotrófica: Revisão da literatura. Revendo Ciências Básicas. Einstein (São Paulo). v. 14, n. 03. Jul-Sep. 2016. Doi: https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3594

FRANCK, J. B. *et al*. Toxina Botulínica para tratamento da sialorreia nos pacientes com doença de parkinson. Revista Brasileira de Neurologia. v. 54, n.3, p. 16. 2018.

ISAACSON, S.H. *et al*. Safety and Efficacy of RimabotulinumtoxinB for Treatment of Sialorrhea in Adults A Randomized Clinical Tria. JAMA Neurology. v. 77 n.4. p.461. 2020.

JOST, W. H. *et al*. Therapy of sialorrhea with botulinum toxin. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie. v. 87. n. 10. p. 554, 2019.

NAYOK, S. B. *et al*. Insights into the pathophysiology of aripiprazole induced sialorrhoea: A case report. Elsevier. V. 228, p. 227, 2021.

PARACKA, L. *et al*. IncobotulinumtoxinA for hypersalivation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an open-label single-centre study. Journal of Neural Transmission. v.126. n.10. p.1341, 2019.

POMBO, A. de M. O tratamento da sialorreia na clínica fonoaudiológica: articulações entre o corpo e o psiquismo [Dissertação]. São Paulo: Pontificia Universidade Católica de São Paulo, 2008.

SORDI, C. *et al.* A bandagem elástica como recurso terapêutico para o controle da sialorreia: análise de sua eficácia. Distúrb. comun ; v.29 n.4. p.663, 2017.

REZENDE MCM. Saliva: Composição química, funções e importância para abordagem fonoaudiológica, especialmente nas disfagias [tese]. Goiás: Pontifícia Universidade Católica de Goiás. 2016.

Capítulo 14

DESENVOLVIMENTO DE CHOCOLATE MEDICAMENTOSO COM ÁCIDO FÓLICO PARA TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA

Ana Flávia Viana de Vasconcelos (1)
David Willian Beraldo Pereira (1)
Samira Verdelho Cardoso (1)
Silmara Lucchesi Novachi (1)
Ana Carolina Antunes Naime (2)
(1) Discente-Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta.
(2) Docente–Departamento de Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta.

PALAVRAS-CHAVE*:*
Ácido fólico; Pediatria; Chocolate medicamentoso.

INTRODUÇÃO

O ácido fólico é uma vitamina formada pelo 2-amino-4-hidroxi-pteridina ligada à uma porção p-aminobenzoilglutamato ao longo de um grupo metileno. As reações do folato em células ocorrem através da redução de seu anel de pirazina para a forma ativa chamada tetrahidrofolato. Em alguns casos, o tetrahidrofolato pode ser regenerado para sua reutilização, e quando isto não ocorre, pode ser obtido a partir da dieta ou administração medicamentosa (BITTERNCOURT, 2017).

A redução do ácido fólico, é catalisada pela di-hidrofolato redutase em dois estágios, dando origem a di-hidrofolato (FH2) e tetra-hidrofolato (FH4 - Esse metil é a forma na qual o folato geralmente é transportado no sangue e entra nas células), cofatores que transferem grupamentos metil (transferências de um carbono) em várias vias metabólicas importantes. O FH4 é essencial para a síntese do DNA devido ao seu papel como cofator na síntese de purinas e pirimidinas (BATTISTON, 2016).

Após a hidrólise, o folato atravessa a membrana basolateral das células da mucosa intestinal, que contêm PCFT (Proteína transportadora de folato), e, devido ao seu caráter ácido, é responsável por transportar o ácido fólico para o sistema nervoso, visto que o pH é ácido nas células da mucosa. O ácido fólico é transportado a taxas mais altas como monoglutamatos de folato reduzidos, por meio desta proteína (BITTENCOURT, 2017).

O folato é necessário para a síntese de purinas e pirimidinas e, portanto, é considerado importante para a proliferação celular adequada. Esse micronutriente também é necessário para a síntese da S-Adenosilmetionina, principal doador de grupos metil promovendo a regulação epigenética adequada (KATZUNG, 2017). O ácido fólico é solúvel em água e é composto por três estruturas químicas, em uma das extremidades há um anel pteridina, na parte central o ácido para-aminobenzóico (PABA) e na outra extremidade o ácido glutamato (RAMÍREZ-CHEYNE, 2020).

Os folatos estão envolvidos em vias complexas e em um grande número de processos bioquímicos que são essenciais para a vida, e desempenham um papel importante na biossíntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) (KATZUNG, 2017). Sua carência afeta todas as células onde transcorrem replicação e divisão dos cromossomos, portanto os tecidos com maior renovação celular são os mais prejudicados, em especial o epitélio do tubo digestivo, podendo levar à diarreia, glossite (vermelhidão e ardência na língua), queilite (inflamação no tubo digestivo) e perda do apetite, problemas que geralmente acometem pacientes em tratamento oncológico (BRUNTON & CHABNER, 2012).

Diante disso, possui a função fundamental no processo de multiplicação celular, sendo, portanto, indispensável durante a gravidez, pois interfere no aumento dos eritrócitos, no alargamento do útero e no crescimento da placenta e do feto, desta maneira é requisito para o crescimento normal na fase reprodutiva (gestação e lactação) e na formação de anticorpos (ZAGO; FALCÃO; PASQUINI, 2013).

O uso do ácido fólico durante a gestação serve para diminuir em até 95% os problemas de malformação fetal. Utilizado como prevenção na ocorrência de defeitos abertos do tubo neural (DATN) e outras anomalias, é recomendado que seja ingerido nos três meses pré-concepcionais e até 14 semanas pós-concepção. Estudos mostram que iniciar a suplementação de ácido fólico 1 mês antes da

gravidez reduz mais de 70% dos defeitos do tubo neural. Portanto, é recomendado que todas as mulheres que podem engravidar, planejam engravidar ou estão grávidas, façam uso de um suplemento diário de 0,4 mg a 0,8 mg (400-800 µg) desta vitamina (RANG & DALE. *et al*., 2016; ZAGO, 2013).

A diminuição da formação dos ácidos tetraidrofólicos, pela deficiência de folatos, causa sérios danos na síntese de proteínas, levando a um quadro específico de anemia, além da diminuição no número de células brancas e plaquetas. Sua ingestão inadequada influência no desenvolvimento e aumento de determinadas neoplasias malignas (Manual Farmacêutico, 2021).

De acordo com um estudo publicado na Indian Pediatrics, foi observado um declínio consistente e significativo dos níveis de ácido fólico em pacientes pediátricos que estavam recebendo tratamento quimioterápico. Assim, no dado contexto, podemos concluir que o tratamento oncológico influencia diretamente na deficiência de ácido fólico, resultando na recuperação incompleta da medula óssea (HOFFBRAND & MOSS, 2008).

Logo, podemos concluir que o ácido fólico é de suma importância para auxiliar no tratamento oncológico para crianças, porém, a farmacoterapia das crianças difere seus aspectos, em relação à farmacoterapia dos adultos. As crianças possuem necessidades e requisitos diferentes, portanto, é essencial que as formulações pediátricas sejam adaptadas para otimizar a farmacoterapia e a adesão ao tratamento, de forma adequada de acordo com a idade, tamanho e condição fisiológica (TANDON & MOULINK, 2015).

Atualmente existem no mercado diversas formas farmacêuticas para serem administradas por via oral ou parenteral; por via oral temos em gotas, na dosagem de 0,2mg/ml, em solução oral, 0,4mg/ml (as versões gotas e solução geralmente são para uso pediátrico, podendo ser utilizado por adultos), em comprimidos nas dosagens de 2mg, 5mg e 7,5mg, e em cápsulas gelatinosas ou comprimidos associados a outras vitaminas como vitamina E, ferro, ômega 3, e/ou vitaminas do complexo B, nessas associações o ácido fólico é encontrado em concentrações menores do que na suplementação isolada. Na forma parenteral temos os injetáveis por via intramuscular, intravenosa e subcutânea profunda, na concentração de 10 mg/ml, para uso adulto e pediátrico, em ambiente hospitalar (MEDEIROS & NÓBREGA, 2021).

O uso de formas farmacêuticas contemporâneas para crianças pode evitar problemas como dificuldade de deglutição, problemas de adesão com medicações desagradáveis, problemas com excipiente e toxicidade, o que dificilmente ocorre com adultos. Com isso, muitos medicamentos para uso adulto, são administrados *off-label* em crianças, gerando sérios riscos e complicações para sua saúde (THABET & KLINGMANN, 2018).

A aceitabilidade da formulação facilita a adesão do tratamento e é considerado um fator de suma importância para alcançar os resultados pretendidos durante a farmacoterapia. Estudos mostram que a principal razão para recusa de tratamento em pacientes pediátricos, é aversão ao paladar, e dessa forma, produtos relacionados ao cacau, podem ser utilizados como intensificadores de palatabilidade, devido a sua maior aceitação pela população pediátrica, podendo ser considerada uma forma alternativa de formulações contemporâneas (GERRARD & BOWERS, 2019).

Portanto o objetivo do presente estudo, é criar uma forma farmacêutica contemporânea,

com base de chocolate incorporada com ácido fólico, que dará origem a um chocolate medicamentoso, para uso pediátrico em pacientes que fazem tratamento oncológico, visando facilitar a adesão e a qualidade do tratamento desses pacientes.

MÉTODO

Desenvolvimento do chocolate medicamentoso

Para o desenvolvimento do chocolate medicamentoso foi feita uma pesquisa sobre a formulação em livros de Farmácia Magistral e artigos publicados entre os anos de 2016 a 2021, nas bases de dados SciELO e PubMed. A primeira fórmula desenvolvida não apresentou aparência e textura esperadas, foram feitos ajustes nos componentes até obter unidades posológicas em conformidade com as especificações farmacopeicas para formas farmacêuticas sólidas de dose unitária (RAMIREZ, 2020). O desenvolvimento da formulação foi realizado nos laboratórios de química e laboratório de nutrição e dietética, conforme RDC 67/2007. O ácido fólico foi utilizado como princípio ativo da formulação, que foi incorporado na base de chocolate, produzida com chocolate ao leite e chocolate 54% cacau, a mesma sofreu um processo de temperagem através de um choque térmico, e após a incorporação, foi obtido o tablete de chocolate medicamentoso através dos processos de derretimento, homogeneização, temperagem e moldagem, conforme **Tabela 14.1**.

Tabela 14.1: Descrição dos ingredientes utilizados em cada teste até a formulação final escolhida, onde "X" indica que o ingrediente foi utilizado na formulação e "---" item não foi utilizado na formulação; * Houve alteração na quantidade utilizada

INGREDIENTES PROCESSOS	TESTE 1	TESTE 2	TESTE 3	TESTE 4	TESTE 5	TESTE 6
Ácido fólico	X	X *	X	X	---	---
Óleo de milho	X	X	---	---	---	---
Sorbitol	X	X	X	X	---	---
Goma xantana	X	X *	--	---	---	---
Hidróxido de sódio	X	X	---	---	---	---
Chocolate 54%	X	X	X	X	X	X
Carbonato de sódio	---	---	X	---	---	---
Chocolate ao leite	---	---	---	---	---	---
Óleo de coco	---	---	X	---	---	---
Glucose de milho	---	---	---	---	---	X
Sucralose	---	---	---	---	X	---
Água	X	X *	---	---	---	---
Temperagem	---	---	---	---	---	---
Resultados	Oleoso	Gelatinoso	Bom	Sabor desagradável	Alteração estrutural	

Tabela 14.2: Descrição dos ingredientes utilizados em cada teste até a formulação final escolhida, onde "X" indica que o ingrediente foi utilizado na formulação e "---" item não foi utilizado na formulação; * Houve alteração na quantidade utilizada

INGREDIENTES PROCESSOS	TESTE 7	TESTE 8	TESTE 9	TESTE 10	TESTE 11	TESTE 12
Ácido fólico	---	---	---	---	---	X
Óleo de milho	---	---	---	---	---	---
Sorbitol	---	---	---	X	---	---
Goma xantana	---	---	---	---	---	---
Hidróxido de sódio	---	---	---	---	---	---
Chocolate 54%	X	X	---	X	X	X
Carbonato de sódio	---	---	---	---	---	---
Chocolate ao leite	---	---	X	---	X	X
Óleo de coco	---	---	---	---	---	---
Glucose de milho	X	X	---	---	---	---
Sucralose	---	---	---	---	---	---
Água	---	---	---	---	---	---
Temperagem	X	X	X	X	X	X
Resultados	Alteração estrutural		Sabor doce	Alteração estrutural	Bom	ESCOLHIDO

Ensaios realizados

Os ensaios realizados para avaliação da qualidade do produto foram: análises organolépticas, onde foram avaliados, cor, consistência, odor, aspecto e forma; análises físico-química, nestas foram avaliados cinzas, umidade e pH; testes como desintegração e peso médio, além de análise microbiológica, onde foram feitas pesquisas de enterobactérias como *Salmonella sp.* e coliformes totais. Todos os testes foram realizados em triplicata (Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desenvolvimento da formulação

A formulação foi feita de acordo com a **Tabela 14.1**. O ácido fólico foi solubilizado em água à temperatura ambiente, com sorbitol e goma xantana, depois da solubilização foi adicionado o agente alcalinizante, porém o pH foi a 14, mesmo utilizando pequena quantidade (2 gotas). Essa solução alcalina foi incorporada ao chocolate derretido em banho-maria a uma temperatura de 50 ºC, o chocolate incorporado foi acondicionado em forma de silicone e armazenado em geladeira por 15 minutos, mas o tablete apresentou uma consistência pastosa e gelatinosa (Teste 1); desta forma, no teste 2, foram reduzidos o ácido fólico e a goma xantana, e utilizado a mesma metodologia, porém o resultado final ainda ficou espesso e desagradável. Seguindo para o teste 3, houveram algumas mudanças significativas, onde o óleo de milho foi substituído por óleo de coco, o agente alcalinizante hidróxido de sódio foi substituído pelo carbonato de sódio, onde o pH chegou a 8. A água e a goma xantana foram retiradas, o ácido fólico foi solubilizado no sorbitol e incorporado ao chocolate, da mesma forma dos testes anteriores. O resultado final

ainda ficou pouco firme e oleoso ao toque, ficando com aspecto de massa de modelar.

Chegando ao teste 4 foram retirados da formulação o óleo de coco, carbonato de sódio e o sorbitol, no qual obteve-se o aspecto desejável, como de uma barra de chocolate, sem estar aerada ou oleosa. A partir do teste 5, o desenvolvimento da formulação foi realizado no laboratório de nutrição e dietética, tendo como foco o teste sensorial realizado pelos integrantes do grupo. Como a quantidade de princípio ativo é pequena, não altera o pH da solução, então os testes que seguiram foram para ajustar o sabor do chocolate medicamentoso 54%, com o objetivo de torná-lo mais doce e agradável para uma criança. Para isso foi testado o sucralose, mas após o envase da forma o tablete apresentou um sabor levemente amargo e um "*after tast*" (gosto residual) acentuado, a consistência permaneceu igual ao último teste.

No teste 6 a sucralose foi substituída por glucose de milho, a incorporação foi feita com o chocolate derretido em temperatura de 30 ºC e a glucose em temperatura ambiente, porém ainda não mascarava totalmente o amargo e o tablete ficou com aspecto arenoso na boca, notando-se alteração na estrutura do chocolate, que foi observada no teste sensorial realizado pelos integrantes do grupo. Para o teste 7 a concentração da glucose foi mantida, mas a incorporação foi feita durante o derretimento do chocolate, com os dois produtos aquecidos juntos, contudo, foi obtido o mesmo resultado da formulação anterior e o chocolate ficou opaco. No teste seguinte, conforme **Tabela 14.2**, teste 8, foi iniciado o teste de temperagem. A glucose foi incorporada junto com o chocolate no banho maria, mas a água foi aquecida a 92 ºC no fogão, e a panela foi retirada do fogo. O chocolate já apresentava estrutura consistente durante o aquecimento com a glucose, o choque térmico foi feito com água a temperatura fria com 18,5 ºC. Com o choque o chocolate começou a solidificar ainda na tigela, a perda foi de 33% do conteúdo nos utensílios e houve dificuldade para moldar na forma. Os testes seguintes além de ajustes no sabor sofreram ajustes na temperagem, o chocolate precisava ficar firme ao toque, com brilho, e macio ao contato com a boca.

No teste 9 o chocolate utilizado foi ao leite, para verificar se a estrutura do chocolate puro era prejudicada após temperagem. A temperatura da água quente foi de 87 ºC e a da água fria 18 ºC. A aparência do chocolate derretido foi mais líquido do que no teste anterior, após o choque térmico o chocolate foi vertido na forma em uma temperatura de 21,5 ºC. A estrutura atingiu o aspecto desejado, porém o sabor ficou muito adocicado e enjoativo. No teste seguinte foram utilizados o chocolate 54% e o sorbitol líquido, as temperaturas das águas utilizadas foram as mesmas, porém o aspecto arenoso voltou com a adição do sorbitol, que alterou a estrutura do chocolate, e o sabor ficou amargo.

O teste 11 foi realizado com uma mistura de 50% do chocolate a 54% cacau e 50% do chocolate ao leite, foi feito a temperagem como nos últimos testes. O resultado foi uma base de chocolate doce, não enjoativo, brilhante, com a dureza e palatabilidade desejáveis. No teste seguinte, que foi o escolhido, foi incorporado o ácido fólico na base de chocolate, na qual não houve nenhuma mudança na estrutura do chocolate, onde se manteve com as mesmas características do teste realizado anteriormente. Foi utilizado uma seringa de 60ml para padronizar a quantidade em cada poço da forma, onde 5 ml do chocolate derretido atingiu peso aproximado de 6g.

O lote para testes foi realizado conforme o último teste, onde todos os ingredientes foram

pesados separadamente, os chocolates foram colocados em uma tigela e deixados em banho-maria com água a 80°C até total derretimento. O chocolate derretido atingiu temperatura de 42°C, foi retirado do banho quente, acrescido o ácido fólico, e colocado em banho-maria frio, com água a 18°C para o choque, ao atingir 30°C foi vertido para uma forma e levado ao refrigerador por 10 minutos.

No teste de número 12 o chocolate medicamentoso foi vertido a duas formas de silicone, uma contendo poços redondos medindo 3,7 cm de largura e 3 cm de altura, e outra com poços retangulares com medidas de 1,5 cm largura, 3 cm comprimento e 1,5 cm de altura. Foram preparados 213, 569g de chocolate, considerando que a perda do produto durante o preparo é por volta de 10%. Cada tablete medicamentoso deve conter 0,4mg de ácido fólico, portanto 0,0667mg em cada g do produto, seguindo o cálculo para determinação da quantidade de ácido fólico a ser utilizado, foram feitos cálculos usando regra de 3 simples.

Cálculo 1

O **Cálculo 1** foi realizado para 6g de chocolate com 0,4mg de ácido fólico, afim de definir a quantidade de ácido fólico em cada grama do chocolate. Através do cálculo pela regra de três, foi obtido o valor de 0,0667mg de ácido fólico em cada grama de chocolate.

Cálculo 2

Para o **Cálculo 2**, foi utilizada 1 g de chocolate para 0,0667mg de ácido fólico, quantidade definida pelo **Cálculo 1** anteriormente, para obter a quantidade em miligramas de ácido fólico em 213,569 gramas de chocolate que foi preparado anteriormente. Através do cálculo pela regra de três foi obtido o valor de 14,245mg de ácido fólico total utilizado, resultado posteriormente convertido em g para ser pesado em balança analítica, sendo dividido por 1000, obtendo resultado de 0,014245g.

Foram feitos 32 tabletes de chocolate medicamentoso e houve uma perda de 21,538g, que equivale a 10% do total preparado. Todos os dados foram anotados em tabelas para seguir o padrão durante o preparo. O **Quadro 14.3** foi feita com as informações da preparação para os testes.

Testes organolépticos

O teste organoléptico é o primeiro empregado no controle de qualidade, nesse ensaio é possível avaliar os aspectos físicos e estéticos do produto (GIL, 2010), porém não descarta a necessidade de que sejam feitos outros testes. Foram feitas avaliações nos dias 1, 8 e 15 com a finalidade de acompanhar o produto durante o armazenamento, a fim de identificar qualquer alteração no produto após o seu preparo, conforme **Quadro 14.4**.

Determinação de pH

Para determinação de pH, em cada teste foram utilizadas 2 amostras de chocolate, com peso de ≃ 6g cada, a primeira armazenada em temperatura ambiente (≃ 25ºC) e a segunda em refrigerador (8ºC). O chocolate foi submetido à diluição em água deionizada aquecida a 35°C em placa aquecedora de bancada, na proporção de 1:10, o pHmetro de bancada foi calibrado com as soluções tampão pH 4 e pH 7. Com a amostra na temperatura ambiente, o eletrodo foi inserido no béquer para a avaliação do pH. Foram feitos testes nos dias 1, 8 e 15 após o preparo para acompanhamento da estabilidade do pH, conforme **Tabela 14.5.**

Testes organolépticos

O teste organoléptico é o primeiro empregado no controle de qualidade, nesse ensaio é possível avaliar os aspectos físicos e estéticos do produto (GIL, 2010), porém não descarta a necessidade de que sejam feitos outros testes. Foram feitas avaliações nos dias 1, 8 e 15 com a finalidade de acompanhar o produto durante o armazenamento, a fim de identificar qualquer alteração no produto após o seu preparo, conforme **Quadro 14.4**.

Determinação de pH

Para determinação de pH, em cada teste foram utilizadas 2 amostras de chocolate, com peso de ≃ 6g cada, a primeira armazenada em temperatura ambiente (≃ 25ºC) e a segunda em refrigerador (8ºC). O chocolate foi submetido à diluição em água deionizada aquecida a 35°C em placa aquecedora de bancada, na proporção de 1:10, o pHmetro de bancada foi calibrado com as soluções tampão pH 4 e pH 7. Com a amostra na temperatura ambiente, o eletrodo foi inserido no béquer para a avaliação do pH. Foram feitos testes nos dias 1, 8 e 15 após o preparo para acompanhamento da estabilidade do pH, conforme **Tabela 14.5.**

Quadro 14.3 Informações necessárias para o desenvolvimento da formulação utilizada nos testes

Ingredientes:	**Quantidade:**	**Peso limpo tigela e talheres:**	146,497 g
Chocolate 54%	106,820 g		
Chocolate ao leite	106,748 g	**Peso com resíduo tigela e talheres:**	192,043 g
Ácido fólico	0,014245 g		
Total	213,5822 g	**Peso tabletes prontos:**	6,17 g Peso médio
Aprovado X	**Conclusão:** Houve perda esperada de 21,5385 g valor equivalente a 10% do total preparado.		
Reprovado			

Quadro 14.4 Desenvolvimento e resultados dos testes organolépticos realizados com a formulação

Testes Organolépticos	**Temperatura Ambiente (25ºC)**			**Armazenado em Refrigerador (8ºC)**		
	Dia 1	**Dia 8**	**Dia 15**	**Dia 1**	**Dia 8**	**Dia 15**
Cor	Característico	Característico	Característico	Característico	Característico	Característico
Consistência	Derretimento	Firme	Firme	Firme	Firme	Firme
Odor	Característico	Característico	Característico	Característico	Característico	Característico
Aspecto	Com brilho	Com brilho	Com brilho	Com brilho	Com brilho	Com brilho
Forma	Regular	Regular	Com brilho	Regular	Regular	Com brilho

Tabela 14.5 Descrição da determinação de pH realizadas com a formulação. O resultado foi expresso através da média de pH 6,09 seguido do cálculo do desvio - padrão de ± 0,081

Determinação de pH	Amostra Ambiente	Amostra Refrigerada
Dia 1	pH 6,00	pH 6,00
Dia 8	pH 6,09	pH 6,09
Dia 15	pH 6,20	pH 6,16

Desintegração

O teste de desintegração foi realizado no desintegrador de comprimidos de 1 prova modelo, utilizando 6 tabletes do chocolate medicamentoso enriquecido com ácido fólico, porém com o peso de ≃ 6g, sendo 3 deles em temperatura ambiente (25°C) e os outros 3 em temperatura de geladeira (8°C).

Para que o teste fosse realizado com o pH salivar mais próximo ao de uma criança em tratamento oncológico, que varia entre pH 8,1 e pH 8,34, a saliva artificial preparada, precisou de uma correção com o trietanolamina para atingir o pH 8, a temperatura da saliva artificial foi de 37°C que demorou em média 3 minutos (min) 49 segundos (seg) para a desintegração total do chocolate, como demonstrado no **Quadro 14.6**.

Teor por espectrofotometria

O teste de teor seria feito por aparelho de espectrofotômetro, mas como o branco (chocolate sem ácido fólico), após diluição na proporção 1:10, apresentou aspecto muito turvo, não foi possível fazer a medição. Seriam necessárias muitas diluições até se obter uma solução límpida, capaz de verificar a interação do material com a luz, através da absorbância, mas como a dosagem do ácido fólico é baixa (0,4mg/tablete), o espectrofotômetro não seria sensível com tantas diluições. Sugere-se às pesquisas futuras que sejam feitas dosagem de teor através de métodos mais sensíveis, como HPLC.

Quadro 14.6 Resultados obtidos no teste de desintegração realizado com a amostra. O resultado foi expresso através da média de tempo de desintegração de 3 minutos e 49 segundos, seguido do cálculo do desvio - padrão de ± 0,005

TEMPERATURA AMBIENTE (25°C)			TEMPERATURA DE GELADEIRA (8°C)		
Poço 01	Poço 02	Poço 03	Poço 04	Poço 05	Poço 06
3 min 30 seg	3 min 30 seg	3 min 30 seg	3 min 49 seg	3 min 49 seg	3 min 49 seg

Desvio padrão

Para obter o peso médio foram pesados, em balança semi analítica da marca Shimadzu, 18 tabletes de chocolate enriquecido com ácido fólico e anotados. Foi determinado o peso médio através do quociente da somatória dos pesos individuais dividida pelo número de amostras. O resultado deve ser o menor possível para que se atinja maior uniformidade do envase. O valor obtido foi de 6,174g, apresentando um desvio de 2,9% em relação ao peso esperado de 6 g, como demonstrado no **Quadro 14.7**, demonstrando uma boa uniformidade.

Quadro 14.7 Valores obtidos na determinação do peso médio da formulação**.** O resultado foi expresso através da média do peso médio de 6,186 seguido do cálculo do desvio - padrão de ± 0,175

PESO DE CADA TABLETE			
6,275 g	6,419 g	6,493 g	6,184 g
6,397 g	6,071 g	5,904 g	6,110 g
6,247 g	6,025 g	6,000 g	6,156 g
5,880 g	6,210 g	6,187 g	6,237 g

Determinação de umidade e cinzas

Para determinação de umidade foram feitas 3 amostras contendo 2g do chocolate medicamentoso ralado em cada placa de petri de vidro, as amostras foram submetidas em estufa a temperatura de 105ºC por 3 horas, após esse período as amostras ficaram em dissecador até atingir temperatura ambiente, para serem pesados, esse procedimento foi repetido até atingir peso constante, conforme (IAL, 2008), o resultado foi expresso através da média de umidade de 1,21%, seguido do cálculo do desvio - padrão de ± 0,185.

Para determinação de cinzas o teste foi realizado com 3 amostras contendo 5 g de chocolate medicamentoso ralado e pesados, colocados em cadinhos, queimados em bico de bunsen e posteriormente levados à estufa com temperatura de 550ºC por 3 horas, após esse período as amostras ficaram em dessecador até atingir temperatura ambiente, foram pesados e novamente levados à estufa, esse procedimento foi repetido até ser atingido o peso constante, conforme (IAL,2008), O resultado foi expresso através da média de cinzas de 1,443% seguido do cálculo do desvio - padrão de ± 0,328.

Análises microbiológicas

O preparo da formulação de bancada utilizado para todos os testes, inclusive os microbiológicos, foi realizado seguindo as normas da Cartilha de Boas Práticas para Serviços de Alimentação, seguiu-se todos os cuidados com higiene tanto do ambiente quanto dos utensílios e pessoal envolvidos. Foram separadas 2 amostras de 1g cada para pesquisa de *Salmonella sp*. e coliformes totais (enterobactéria), como proposto na legislação. Após o preparo do chocolate medicamentoso com ácido fólico, as amostras para pesquisa de contaminação foram levadas ao laboratório microbiológico do Centro Universitário. As amostras foram diluídas na proporção de 1:10; para pesquisa de Salmonella 1g da amostra foi transferida para um tubo contendo 9ml de Caldo Tetrationato, já para Coliformes a amostra foi transferida para um tubo com Caldo BHI, toda a transferência foi feita com o bico de bunsen aceso, com pinça e equipamentos esterilizados. As amostras ficaram em estufa a uma temperatura de 37ºC por um período de 24 horas. Após esse período, a amostra diluída no Tetrationato foi cultivada em placas contendo Ágar SS, já a diluída no Caldo BHI foi cultivada em placas contendo Ágar MacConkey, ambas amostras foram cultivadas ao lado do bico de bunsen com alça de semeadura descartável de 10µl para cada placa, as duas pesquisas foram feitas em triplicata. As 6 placas (3 para cada pesquisa) ficaram acondicionadas em estufa na mesma temperatura do enriquecimento, foram feitas avaliações a cada 24 horas, mas em um período de 48 horas não houve crescimento bacteriano em nenhuma das placas cultivadas, conforme **Tabela 14.8**.

Tabela 14.8: Resultados obtidos nas Análises microbiológicas realizadas com a formulação

Testes Microbiológicos			
Meio de Cultura	**Espécie**	**Resultado**	**Valor de Referência**
Caldo tetrationato + Ágar SS	*Salmonella spp.*	**Negativo**	**Ausência em 25g**
Caldo BHI+Ágar McConkey	*Coliformes totais*	**Negativo**	**Máximo 102/g**

Fonte: BRASIL, Ministério da saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução nº 12 de 02 de janeiro de 2001. Regulamento Técnico Sobre Os Padrões Microbiológicos para Alimentos. Diário Oficial. Brasília, DF.

Discussão

Segundo o estudo de Batchelor *et al* (2015)., por volta dos 4 anos de idade, fatores como odor, textura e palatabilidade de medicamentos tornam - se relevantes para a aceitação ou recusa de determinadas formas farmacêuticas para o público pediátrico (BRASIL, 2001). Dito isso, a boa aceitação do tratamento farmacoterapêutico pediátrico está diretamente relacionada à disponibilidade de novas formulações adaptadas a este público infantil, uma vez que, estes pacientes costumam recusar formulações que apresentem sabor desagradável (BATCHELOR & MARRIOT, 2015). Neste sentido, o chocolate foi utilizado como base para a formulação, com o objetivo de trazer uma melhor palatabilidade e aceitação do medicamento.

A formulação, com a goma e sucralose, diferente do resultado descrito no livro Guia Prático da Farmácia Magistral, não apresentou resultado esperado, necessitando de ajustes para a obtenção de aspecto e sabor desejáveis.

Do início ao fim dos testes, foi constatada a importância do sabor e textura da base e também a relevância de alguns componentes utilizados. Como não foi obtido o resultado descrito no primeiro ensaio, houve a necessidade de realizar alterações, sendo essas, essenciais para determinação da base final, chegando-se a uma formulação firme e consistente e que não utilizou muitos dos componentes testados nas fases anteriores.

No teste de bancada, buscou-se avaliar a compatibilidade da base de chocolate com o princípio ativo e os demais coadjuvantes, a fim de definir as respectivas concentrações empregadas na formulação. A princípio não houve alteração física e o sabor prevaleceu o mesmo.

A partir dos resultados obtidos por meio das análises realizadas, foi feita a comparação com resultados descritos na literatura. Em relação ao pH, a média dos valores obtidos das amostras em temperatura ambiente e refrigeradas no 1º, 8º e 15º dia foi de 6,09, valor aproximado do obtido no estudo de Battiston *et al*. (2016), e dentro dos parâmetros determinados pela legislação. Por outro lado, valores superiores foram encontrados quando comparados ao estudo de Da Cruz *et al*. (2020) com chocolate diet e amargo. Diante disso, percebemos que a análise do pH dos alimentos é muito importante, pois a maior parte dos microrganismos crescem em valores de pH de acima de 7,0 e abaixo de 4,0.

Para determinar o tempo de desintegração, foi utilizada uma saliva artificial preparada com pH 8,0, compatível com o estudo de Gonçalves *et al*. (2017), onde foram analisadas as

alterações da saliva de pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia. O tempo de desintegração variou entre 3 minutos e 30 segundos e 3 minutos e 49 segundos, na amostra em temperatura ambiente e refrigerada, respectivamente.

Em relação a determinação de umidade, obteve-se uma média de 1,21%, valor aproximado do encontrado no estudo de Marques *et al.* (2018), com chocolate amargo. Além de que, conforme legislação está dentro do padrão, que é no máximo de 3% de umidade. Os chocolates podem absorver umidade durante o preparo, transporte ou armazenamento, resultando em excesso e ao consumidor pode causar uma percepção desagradável.

Após o teste de determinação de cinzas, obteve-se uma média de 1,44% de cinzas e segundo a resolução CNNPA nº 12, de 1978, a referência de cinzas para chocolates é de 2,5%, ou seja, o valor encontrado está de acordo com a legislação.

O controle microbiológico em alimentos é realizado, principalmente, através da pesquisa de micro-organismos indicadores que, quando presentes, podem fornecer informações sobre as condições sanitárias da produção, do processamento, ou armazenamento, assim como a possível presença de patógenos e estimativa da vida de prateleira do produto (FRANCO,1996 & TAMANINE, 2007).

Levantamentos epidemiológicos realizados em vários países situam as *Salmonellas spp.* entre os agentes patogênicos mais frequentemente encontrados em surtos de toxinfecção de origem alimentar, tanto em países desenvolvidos, como em desenvolvimento. De acordo com os resultados, a formulação apresentou ausência de *Salmonella sp*., ou seja, o mesmo estava dentro dos limites recomendados pela legislação (ANVISA, 2001), o que em comparação com o estudo de REIS *et al.* 2015, onde foi realizada uma avaliação microbiológica de produtos à base de chocolate, está de acordo.

Quanto aos coliformes totais, a formulação também apresentou ausência dos mesmos, indicando que a formulação está dentro dos valores recomendados pela legislação, que nos mostra a referência de no máximo 102 por grama do produto (ANVISA, 2004). Sousa, *et al*.(2010), encontrou em seu estudo de análise de bombons, valores acima do recomendado pela legislação, e neste caso, este resultado indica a necessidade maior controle higiênico - sanitário na produção da amostra.

CONCLUSÃO

No presente estudo, conclui-se que o chocolate medicamentoso contendo ácido fólico, é um suplemento vitamínico, que se consumido em doses indicadas por crianças que não apresentam alergias ou intolerância a algum componente da fórmula, pode favorecer a farmacoterapia do tratamento oncológico. O chocolate medicamentoso consumido em excesso pode oferecer risco à saúde. Vale ressaltar, que houve uma melhora sensorial e na textura, em referência às formulações de ácido fólico existentes no mercado. O produto desenvolvido apresentou resultados satisfatórios no que se diz respeito aos parâmetros analisados, porém sugere-se para perspectivas futuras, novos estudos em relação à esta formulação contemporânea, como teor e estabilidade por estresse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada no 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Diário Oficial da União. 2007.

ANVISA; Resolução - CNNPA nº 12, de 1978, publicado no Diário Oficial da União de 24 de julho de 1978. Disponível em www.anvisa.gov.br: Acessado em 23 de outubro de 2021.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 12/2001. 48p. Brasil. 2001.

BATCHELOR HK & MARRIOTT JF. Formulations for children: problems and solutions. Br J Clin Pharmacol. 2015.

BATTISTON, CS. Caracterização físico-química e atividade antioxidante de chocolate branco com extrato de erva-mate. Revista virtual de Química, p. 1878-88, 2016.

BITTENCOURT, F. & AMARANTE, L., O consumo materno de ácido fólico durante a gestação e seus efeitos a longo prazo no fígado da prole: uma revisão sistemática. Revista Brasileira Materno Infantil. n. 17 v. 1, p.17, 2017.

BRASIL, Ministério da saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução nº 12 de 02 de janeiro de 2001. Regulamento Técnico Sobre Os Padrões Microbiológicos para Alimentos. Diário Oficial. Brasília, DF.

BRUNTON, L.L; CHABNER BA; KNOLLMANN BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª edição. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2012, 2112 p.

DA CRUZ, LM & GUIMARÃES, RC. Controle de qualidade de bombom funcional acrescido de biomassa de banana-verde e geleia de pitanga. Multitemas, p. 163, 2020.

FRANCO, B.D. & LANGRAF, M. Microbiologia dos Alimentos. São Paulo: Atheneu, 1996.

GERRARD, S.E, WALSH, J, BOWERS, N, SALUNKE, S, Innovations in Pediatric Drug Formulations and Administration Technologies for Low Resource Settings. Pharmaceutics. n.8, v.10, p:518, 2019.

GIL, ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. In: Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. p.511, 2010.

GONÇALVES, LM. Avaliação do pH salivar em pacientes submetidos a radioterapia à região de cabeça e pescoço [Tese]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2015.

HOFFBRAND, A.V. Fundamentos em Hematologia/5º Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008 .

INSTITUTO ADOLFO LUTZ, IAL. Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz. Métodos físicos e químicos para análise de alimentos. 4º ed., v. 1, 2008.

KATZUNG, BG. & TREVOR, AJ., Farmacologia Básica e Clínica, 13 ed., McGraw-Hill/Artmed, Porto Alegre, 2017.

MANUAL FARMACÊUTICO - Disponível em: https://aplicacoes.einstein.br/manualfarmaceutico/Paginas/RelacaoMedicamentos.aspx? Consultado em 21 de março de 2021.

MARQUES, JH. Determinação da composição centesimal de chocolate meio amargo. Revista Destaques Acadêmicos, v. 10, n. 4, 2018.

MEDEIROS RRS, NÓBREGA MM, SANTOS MLL, VIEIRA TG. Percepção de gestantes acerca da importância do uso do ácido fólico e sulfato ferroso e o papel assistencial da enfermagem na atenção primária. Revista Temas em Saúde. v.16, n.4, 2016.

ANVISA. Resolução RDC nº 216 de 15 de setembro de 2004. Dispõe sobre Regulamento Técnico de Boas Práticas para Serviço de Alimentação.

NAGAO T & HIROKAWA M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. Journal of General and Family Medicine. v.13, n..18, p. 200, 2017.

RAMÍREZ & CHEYNE. Charaterization of prenatal exposure variables in a group of children aged 0-5 years with congenital heart defect treated in Cali, Colombia. The importance of folic acid. Revista de la Facultad de Medicina Humana. v. 68, n. 1, p. 34-43, 2020.

RANG, H. P.; DALE M.M.; RITTER J. M.; Farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016.808 p.

REIS, VR. Avaliação da qualidade microbiológica de produtos a base de chocolates artesanais. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl. Campinas: NEPA-UNICAMP, 2011. 161 p.

TAMANINI, R.; SILVA, L. C. C. da; MONTEIRO, A. A.; MAGNANI, D. F.; BARROS, M. A. F.; BELOTI, V. Avaliação da qualidade microbiológica e dos parâmetros enzimáticos da pasteurização de leite tipo “C” produzido na região norte do Paraná. Semina: Ciências Agrárias, Londrina, v. 28, n. 3, p. 449-454, 2007.

TANDON S, MOULIK NR, KUMAR A, MAHDI AA, KUMAR A. Effect of Pre-treatment Nutritional Status, Folate and Vitamin B12 Levels on Induction Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Indian Journal of Pediatrics .v. 52 n. 5, p.385-389, 2015.

THABET Y, KLINGMANN V, BREITKREUTZ J. Drug Formulations: Standards and Novel Strategies for Drug Administration in Pediatrics. The Journal of Clinical Pharmacology. v.58, n.10, p.26-35, 2018.

ZAGO, MA; FALCÃO, RP; PASQUINI, R. Tratado de Hematologia. 1a ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013. 1064 p.

Capítulo 15

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA SUBMETIDOS AO TRATRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

Lediana Iagalo Miguel Teles (1)
Samira Verdelho Cardoso (2)
(1) Docente–Departamento de Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta.
(2) Discente-Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta.

PALAVRAS-CHAVE:
Leucemia; Hematologia; Bioquímica.

INTRODUÇÃO

As neoplasias ou hemopatias malignas, também conhecidas como câncer, são doenças clonais que derivam de uma única célula na medula óssea ou no tecido linfoide periférico, que tenha sofrido alguma alteração, por ativação aumentada da oncogênese ou diminuição de atividade de genes supressores de tumor. Fatores como herança genética, estilo de vida e a interferência ambiental influenciam para um possível risco de desenvolvimento de uma neoplasia maligna (HOFFBRAND, 2017).

Dentre os tipos de neoplasia maligna, encontram-se as leucemias, que tem início nas células-tronco da medula óssea, onde uma célula sanguínea que ainda não atingiu a maturidade sofre mutação genética se transformando em uma célula cancerígena, que se multiplica rapidamente substituindo as células saudáveis. As leucemias podem ser agrupadas de acordo com a velocidade em que a doença evolui, sendo classificadas em agudas ou crônicas. Existem quatro tipos mais comuns de leucemia: leucemia linfoide crônica, que afeta as células linfoides e se desenvolve de forma lenta; leucemia linfoide aguda, que afeta células linfoides e se agrava de forma rápida; leucemia mieloide crônica que afeta as células mieloides e se desenvolve de forma lenta; e leucemia mieloide aguda que afeta as células mieloides e se desenvolve rapidamente (INCA, 2018).

Atualmente, as principais alternativas para o tratamento de neoplasias malignas incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo essa a que resulta em aumento de sobrevida para a maioria dos pacientes (BONASSA & GATO, 2012).

A quimioterapia consiste no tratamento com substâncias químicas isoladas ou em combinação, e tem como objetivo principal a destruição total das células malignas através de diferentes mecanismos. Apesar de aumentar a sobrevida dos pacientes, ela pode causar efeitos tóxicos que são reversíveis ou não, o que pode limitar o próprio tratamento. Os efeitos colaterais provocados pela quimioterapia estão relacionados com o fato dessas drogas não serem específicas, e afetarem as células normais e sadias. Esses efeitos podem surgir de forma aguda, tardia ou durar meses após o tratamento (BONASSA & GATO, 2012; HESPANHOL, 2010).

Preconiza-se o uso de quimioterápicos em associação, o que é chamado de poliquimioterapia, ou seja, a utilização de duas ou mais drogas que combinadas agem de forma complementar trazendo vantagens consideráveis ao tratamento. A superioridade da poliquimioterapia sobre a monoquimioterapia é justificada pela diminuição da resistência tumoral à ação dos fármacos e ao efeito sinérgico e aditivo advindo da combinação das drogas (JHONSTON, 2000).

O tratamento antineoplásico, por não ser específico, pode desencadear efeitos tóxicos que interferem no tecido hematopoiético, quando afetam células normais e saudáveis. A hematopoiese é um processo de alta atividade mitótica e rápida proliferação celular, característica que faz com que a medula óssea seja extremamente suscetível aos efeitos destas drogas (OLIVEIRA & ALVES, 2002).

Diante disso, os pacientes que são submetidos ao tratamento antineoplásico devem ser monitorados constantemente através de exames que incluem hemograma completo, onde são observadas as seguintes determinações: Contagem de eritrócitos (CE); Dosagem da hemoglobina (Hb); Hematócrito (Ht); Volume Corpuscular Médio (VCM); Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) e

Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e Amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW). A série branca, por sua vez, é analisada por meio dos seguintes índices: Contagem total de leucócitos (CTL); Contagem diferencial de leucócitos (CDL) Neutrófilos (Blastos, Promielócito, Mielócito, Metamielócito Bastonetes e Segmentados); Eosinófilos; Basófilos; Linfócitos e Monócitos. As plaquetas são analisadas de forma quantitativa e qualitativa, além da avaliação através da automação da amplitude da superfície das plaquetas quantificadas (índice PDW) e o volume médio plaquetário (MPV) (NAOUM, 2008).

Além dos exames hematológicos, devem ser realizados exames bioquímicos que determinam o índice de creatinina, ureia, bilirrubina, transaminases (alanina e aspartato aminotransferases - ALT e AST, respectivamente) e eletrólitos levando em consideração o protocolo utilizado para cada paciente. Existem exames complementares que vão proporcionar maior clareza e efetividade para o tratamento como biopsia para análise laboratorial, mielograma, citogenética para avaliar estrutura, comportamento e função dos cromossomos e o método fish (*Fluorescent In Situ Hybridization*) através de estudos moleculares de análise dos cromossomos, por hibridização molecular marcada por fluorescência. Essas técnicas possuem grande valor para avaliação e caracterização das doenças hematológicas, bem como sua toxicidade e alteração, contribuindo para o diagnóstico, prognóstico e futuro tratamento (CHAUFFAILLE, 2005).

Os antineoplásicos, quando afetam a medula óssea, deixam o tecido hematopoiético vulnerável, onde um dos efeitos mais evidentes é a discrasia sanguínea, induzidas pela supressão da medula óssea. A neutropenia, a anemia e a trombocitopenia são uma das principais alterações encontradas nos exames, decorrentes do uso de antineoplásicos (NAOUM, 2008).

A neutropenia é definida pela diminuição da contagem de neutrófilos em relação aos valores de referência para idade e raça, essa alteração é a primeira e mais importante a ser observada, devido à diminuição do período de vida dos neutrófilos que passa a ser de 6 a 10 horas ao invés de 4 a 6 dias. A trombocitopenia é a alteração seguinte, já que as plaquetas apresentam meia vida abaixo de 7 dias (normal: 7 a 10 dias), e a última alteração evidente é a anemia devido ao fato de os eritrócitos serem destruídos antes de 120 dias (FERREIRA, 2013).

Paralelamente, os antineoplásicos podem causar distúrbios na bioquímica sérica destes pacientes, sendo as mais comuns alterações nos níveis de ureia, creatinina, bilirrubina, transaminases e eletrólitos. Diante disso, os pacientes devem ser monitorados em relação à função renal e hepática, para evitar casos graves que podem ser irreversíveis para estes pacientes (DICKENS & AHMED, 2018).

O objetivo do presente estudo foi avaliar e caracterizar as alterações hematológicas e bioquímicas de pacientes portadores de leucemia submetidos ao tratamento antineoplásico, para acompanhar e monitorar as possíveis alterações provocadas pelo uso de antineoplásicos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, analítico, transversal e com abordagem quantitativa, envolvendo pacientes portadores de leucemia que foram submetidos ao tratamento antineoplásico no período de setembro a outubro de 2021, em um hospital privado de

alta complexidade da cidade de Jundiaí-São Paulo.

Esta pesquisa atendeu aos critérios de pesquisa envolvendo seres humanos estabelecidos na Resolução 466/2012 do CNS, tendo aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Padre Anchieta/SP sob o parecer de número 4.724.275 e do Invitare Pesquisa Clínica Auditoria e Consultoria LTDA sob o parecer de número 4.779.232.

As prescrições eletrônicas, bem como os exames laboratoriais que são realizados rotineiramente no hospital foram acessadas via sistema, e os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de leucemia presentes nas unidades de internação adulta e pediátrica para acompanhamento de tratamento medicamentoso (quimioterápico). Os critérios de exclusão foram pacientes que apresentaram intercorrências, como doenças infectocontagiosas e outras, que necessitaram de tratamentos específicos, pacientes cujos exames hematológicos e bioquímicos apresentaram resultados fora dos parâmetros da normalidade antes do tratamento com o antineoplásico; e pacientes que evoluíram a óbito.

No desenvolvimento do presente estudo, foi realizada a análise dos resultados obtidos através dos exames de hemograma completo com eritograma, leucograma e plaquetograma e dos exames bioquímicos para avaliação da função renal, que foram coletados antes e após o 3º ciclo do tratamento com o antineoplásico, considerando o protocolo utilizado para cada paciente.

Os resultados foram apresentados em tabelas e gráficos de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: casuística e aspectos éticos de pesquisa; alterações hematológicas – eritrograma, leucograma e plaquetograma; alterações bioquímicas – função renal e alterações hematológicas e bioquímicas com o tratamento monoquimioterápico e poliquimioterápico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Casuística e aspectos éticos de pesquisa

Participaram do estudo 52 pacientes portadores de leucemia, dos quais 29 do sexo masculino e 23 do sexo feminino, que foram submetidos ao tratamento antineoplásico no período de setembro a outubro de 2021. Contudo, cinco destes pacientes foram excluídos do estudo, pois evoluíram para óbito.

Vale ressaltar que os exames hematológicos e bioquímicos prévios ao tratamento com o antineoplásico dos 47 pacientes analisados em questão, apresentaram resultados dentro dos parâmetros da normalidade.

No presente estudo, a idade variou entre 14 e 75 anos, sendo a média de idade de 25,2 anos com desvio padrão ± 24,27. Em relação à patologia onco-hematológica, dos 47 pacientes, 22 (46,8%) eram portadores de leucemia linfoide aguda, 18 (38,2%) eram portadores de leucemia mieloide aguda, 5 (10,6%) eram portadores de leucemia linfoide crônica e 2 (4,25%) eram portadores de leucemia promielocítica aguda.

O protocolo de terapia antineoplásica aplicado variou de acordo com a patologia oncohematológica, onde 21 pacientes receberam poliquimioterapia, estes foram distribuídos da seguinte forma: nove (19,1%) pacientes receberam vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e rituxumabe (VCDR); quatro (8,5%) pacientes receberam citarabina e idarrubicina (CI); três (6,3%) pacientes receberam metotrexato, oncovin e PEG asparaginase (MOPEG); dois (4,2%) pacientes receberam paclitaxel e carboplatina

(PC); dois (4,2%) pacientes receberam doxorrubicina e cisplatina (DC) e um (2,1%) paciente recebeu vincristina e metotrexato (VM).

Dos 47 pacientes avaliados, vinte e seis (55,3%) receberam monoquimioterapia, sendo oito (17%) pacientes com citarabina; dez (21,7%) com ciclofosfamida; quatro (8,5%) com granulokine e quatro (8,5%) com doxorrubicina.

Alterações hematológicas – eritrograma, leucograma e plaquetograma

Após análise dos resultados dos hemogramas, verificou-se que no eritrograma, dos 47 pacientes portadores de leucemias, houve uma diminuição da contagem de eritrócitos em 93,61% dos pacientes; 82,97% dos pacientes tiveram diminuição de hemoglobina e 74,40% diminuição de hematócrito; 57,45% dos pacientes tiveram aumento nos níveis de RDW, sendo que os níveis de VCM, HCM e CHCM se mantiveram dentro dos parâmetros de referência, como mostra as médias dos índices hematimétricos da **Tabela 15.1**.

Em relação ao leucograma, apresentado na **Tabela 15.2**, houve diminuição no número total de leucócitos em 70,21% dos 47 pacientes portadores de leucemias, indicando leucopenia com linfopenia, e no plaquetograma, demonstrado na **Tabela 15.3**, 94,57% dos pacientes avaliados apresentavam plaquetopenia.

Tabela 15.1 Análise do Eritrograma de pacientes portadores de leucemias após o 3º ciclo do tratamento com antineoplásico. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão

EXAMES	RESULTADOS	VALOR DE REFERÊNCIA
	ERITROGRAMA	
Eritrócitos (/mm2)	$3,0 \times 10^6 \pm 0,693$	$4,0$ a $5,6 \times 10^6$ (mulheres) $4,5$ a $6,5 \times 10^6$ (homens)
Hemoglobina (g/dL)	11,50 ± 2,027	12 a 16,5(mulheres) 13,5 a 18 (homens)
Hematócrito (%)	27,50 ± 6,775	35 a 47 (mulheres) 40 a 54(homens)
VCM (fL)	87,10 ± 7,226	81 a 101 (mulheres) 82 a 101 (homens)
HCM (pg)	30,10 ± 5,770	27 a 34 (mulheres) 27 a 34 (homens)
CHCM (g/dL)	35,30 ± 4,110	32 a 36
RDW (%)	17,95 ± 4,286	11 a 15

Tabela 15.2 Análise do Leucograma de pacientes portadores de leucemias após o 3º ciclo do tratamento com antineoplásico. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão

EXAMES	RESULTADOS	VALOR DE REFERÊNCIA
LEUCOGRAMA		
Leucócitos (/mm^3)	3.650 ± 1655	4.000 a 10.500
Linfócitos (/mm^3)	809 ± 383	1.000 a 5.000
Monócitos (/mm^3)	230,5 ± 1186	80 a 1.200
Eosinófilos (/mm^3)	21,5 ± 874,5	20 a 600
Neutrófilos (/mm^3)	2673 ± 4590	1.600 a 7.500

Tabela 15.3 Análise do Plaquetograma de pacientes portadores de leucemias após o 3º ciclo do tratamento com antineoplásico. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão

EXAMES	RESULTADOS	VALOR DE REFERÊNCIA
Plaquetas (/mm^3)	51.000 ± 219.069	130.000 a 500.000

Alterações bioquímicas – função renal

Com relação ao perfil bioquímico relacionado à função renal, verificou - se que 25,53% dos 47 pacientes tiveram os níveis de ureia aumentados e 19,14% tiveram os níveis de ureia diminuídos, mantendo a média deste parâmetro dentro dos valores de referência. a média dos níveis de creatinina se manteve dentro dos valores de referência, pois apenas 13,65% tiveram aumento deste parâmetro, conforme **Tabela 15.4.**

Tabela 15.4 Análise dos parâmetros bioquímicos para a função renal de 47 pacientes portadores de leucemia após o 3º ciclo do tratamento com antineoplásico. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão

EXAMES	RESULTADOS	VALOR DE REFERÊNCIA
Ureia (mg/dL)	33 ± 34,96	20 a 40
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,5483	0,4 a 1,3

Alterações hematológicas e bioquímicas com o tratamento monoquimioterápico e poliquimioterápico

Através dos resultados obtidos, observou - se que a Citarabina utilizada como monoquimioterapia foi o antineoplásico que mais causou toxicidade em relação aos dois parâmetros avaliados, hematológicos e bioquímicos, com média de alteração de 54,53% do leucograma, eritrograma e plaquetograma, indicando diminuição dos três parâmetros e com média de 4,35% de alteração de ureia e creatinina, ambos se apresentaram aumentados, conforme **Figura 15.1** e **Figura 15.2**.

Figura 15.1 Alterações hematológicas de pacientes portadores de leucemia submetidos ao tratamento antineoplásico com monoquimioterapia. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão.

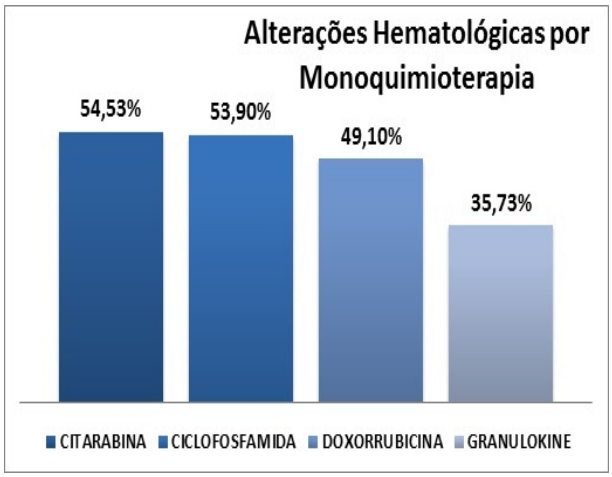
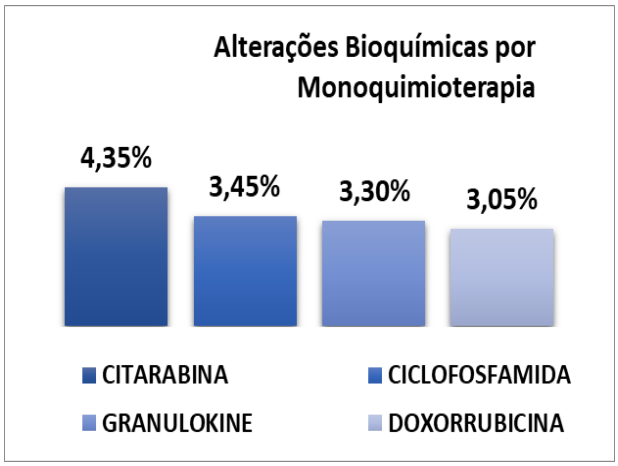


Figura 15.2 Alterações bioquímicas de pacientes portadores de leucemia submetidos ao tratamento antineoplásico com monoquimioterapia. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão.



O estudo de Gundog & Cols (2020) compara a dose acumulativa de Citarabina em pacientes que receberam este tratamento, mostrando que este protocolo monoquimioterápico com Citarabina confere maior grau ao desenvolvimento de depressão da medula óssea (GUNDOG & COLS, 2020). Além disso, no presente estudo, foi possível observar um aumento significativo da ureia e creatinina sérica no tratamento com Citarabina, caracterizando nefrotoxicidade.

Os resultados obtidos foram compatíveis com o estudo de Teles, onde foi descrita a rotina de administração de Ciclofosfamida e foram observadas alterações que levaram a toxicidade hematológica, com intensa leucopenia e plaquetopenia, além de aumento nos níveis bioquímicos de ureia e creatinina, indicando possível insuficiência renal (TELES, 2017).

No presente estudo, foi possível observar 53,9% de alteração nos índices hematológicos, através de plaquetopenia e leucopenia em pacientes que foram submetidos a monoquimioterapia com Ciclofosfamida, bem como aumento de 3,45% de ureia e creatinina.

As alterações encontradas nos parâmetros avaliados em pacientes que receberam a monoquimioterapia com doxorrubicina demonstram uma média de 49,1% de alteração nos parâmetros do eritrograma, leucograma e plaquetograma, indicando uma diminuição dos três parâmetros. Além de uma discreta diminuição nos níveis de ureia e creatinina, com 3,7% e 2,4%, respectivamente. Para Wang, além de alterações nestes parâmetros hematológico e bioquímicos, a doxorrubicina pode induzir a toxicidade cardíaca através da promoção do stress oxidativo do miocárdio (WANG, 2021).

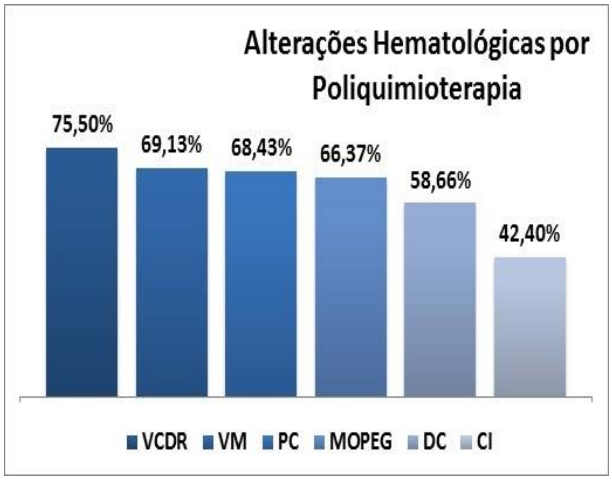
O Granulokine, que contém r-metHuG-CSF (filgrastim), é uma glicoproteína que regula a produção e liberação dos neutrófilos funcionais da medula óssea, promovendo um aumento discreto do número de neutrófilos e uma elevação mínima dos monócitos, como demonstrado nos resultados obtidos neste presente estudo, com 35,73% de aumento nos níveis hematológicos. (CRAWFORD, 2016).

Em relação ao tratamento com poliquimoterapia, os antineoplásicos

Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina e Rituxumabe administrados juntos, tiveram o maior resultado em relação á toxicidade nos parâmetros hematológicos, com média de alteração de 75,5% no leucograma, eritrograma e plaquetograma, onde os três parâmetros analisados estavam diminuídos.

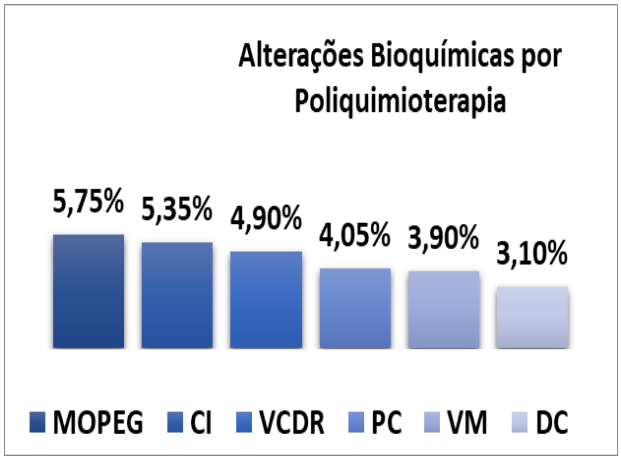
Por outro lado, a poliquimioterapia com Metotrexato, Oncovin e PEG Asparaginase causou alteração de 5,75% nos parâmetros bioquímicos, em relação á ureia e a creatinina, com intensa diminuição destes parâmetros, conforme **Figura 15.3** e **Figura 15.4**.

Figura 15.3 Alterações hematológicas de pacientes portadores de leucemia submetidos ao tratamento antineoplásico com poliquimioterapia. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão.



Legenda VCDR: Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina e Rituxumabe; VM: Vincristina e Metotrexato; PC: Paclitaxel e Carboplatina; MOPEG: Metotrexato, Oncovin e PEG Asparaginase; DC: Doxorrubicina e Cisplatina; CI: Citarabina e Idarrubicina.

Figura 15.4 Alterações bioquímicas de pacientes portadores de leucemia submetidos ao tratamento antineoplásico com poliquimioterapia. Os resultados estão expressos em média seguidos do cálculo do desvio de padrão.



Legenda MOPEG: Metotrexato, Oncovin e PEG Asparaginase; CI: Citarabina e Idarrubicina; VCDR: Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorrubicina e Rituxumabe; PC: Paclitaxel e Carboplatina; VM: Vincristina e Metotrexato; DC: Doxorrubicina e Cisplatina.

Dados da literatura sugerem que a terapia combinada, ou seja, a poliquimioterapia aumenta o risco de desenvolvimento de toxicidade hematológica (NOGUEDA, 2020). O estudo realizado por Smith *et al.* avaliou ferramentas utilizadas para identificação e monitorização de alterações causadas pelo uso de Vincristina, sendo elas, neuropatia periférica e diminuição dos índices hematológicos. (SMITH & BURNETTE, 2015). Os resultados obtidos neste presente estudo são compatíveis aos do estudo de Fuste, onde concluiu que a associação de Rituxumabe com Vincristina e Doxorrubicina causa intensa leucopenia e plaquetopenia, durante o tratamento para linfoma não – Hodgkin (FUSTE, 2016).

Segundo Xavier, anemia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia e trombocitopenia são decorrentes da mielossupressão provocada

pelo Metotrexato. Esses efeitos são observados em cerca de 25% dos pacientes em terapia com Metotrexato (XAVIER, 2020). Além disso, a revisão de literatura feita por Nobuko e Sluis, a mileosupressão está relacionada ao uso de PEG – Asparaginase associada à Metotrexato (NOBUKO & SLUIS, 2016).

De acordo com o estudo realizado por Garces, a toxicidade mais comum em pacientes que recebem tratamento poliquimioterápico com Paclitaxel e Carboplatina é a mielosupressão, onde 43% dos pacientes tiveram anemia de grau 3 e 4, com plaquetopenia e leucopenia intensa (GARCES, 2016).

Atualmente existem diversos tratamentos para leucemia, a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes, visando a possível cura, sendo a quimioterapia com antineoplásicos o tratamento mais acessível a qualquer portador de leucemia, tendo como finalidade a destruição de células cancerígenas através de seu contato direto com a circulação sanguínea.

Muitos antineoplásicos são utilizados no tratamento para leucemia, como agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos e os inibidores mitóticos, porém alguns medicamentos quimioterápicos agem de maneira ligeiramente diferente e não se encaixam em nenhuma das categorias anteriores. Alguns exemplos incluem: ácido transretinóico, trióxido de arsênio, eribulin, hidroxiureia, mitotano, omacetaxina, procarbazina e vorinostat. (INCA, 2018).

De acordo com a literatura, em relação à toxicidade dos antineoplásicos quando em contato com as células sanguíneas, eles geram determinado desconforto hemodinâmico ao paciente. Os estudos têm demonstrado que as discrasias relacionadas às plaquetopenias são as alterações mais comuns pelos efeitos tóxicos dos medicamentos, que podem ser utilizados de forma isolada ou combinada (FERREIRA, 2013).

As toxicidades dos antineoplásicos tem provocado depressão da medula óssea, fazendo com que as células sanguíneas tenham dificuldade de maturação ou no desenvolvimento, fazendo com que seja necessária uma constante avaliação dos níveis dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. Para Andrade, essa toxicidade ainda traz outras complicações que não sejam hematológicas e bioquímicas, como reações alérgicas, dermatológicas, cardíacas, gastrointestinais e entre outros (ANDRADE, 2012).

Diante disso, as alterações que não são consideradas hematológicas, nos mostram de forma indireta que o funcionamento hemodinâmico e hematopoiético pode estar prejudicado, uma vez que a formação de novas células sanguíneas depende do metabolismo do paciente e seus sistemas renal e hepático (HOFFBRAND, 2013).

Quanto às alterações nos resultados do hemograma, podemos observar algumas características que se repetem constantemente nos resultados, como leucopenia, trombocitopenia/plaquetopenia e indicativos de anemia. A leucopenia é caracterizada como a diminuição dos leucócitos circulantes, sendo a manifestação mais grave da mielodepressão, tornado o paciente submetido ao tratamento com antineoplásico susceptível a infecções graves devido à supressão da imunidade celular e humoral, além de ser a primeira alteração a acontecer (CRAWFORD, 2017).

A trombocitopenia/plaquetopenia é uma diminuição do número de plaquetas que estão circulantes, podendo ser responsável por hemorragias gastrointestinais ou do trato respiratório, sua manifestação ocorre em um período de oito a dez dias, sendo a segunda

queda hematológica percebida no hemograma (ABOTALEB & KUBATKA, 2018).

Além destas alterações, a queda das hemácias, hemoglobina e hematócrito é a mais tardia das manifestações da mielodepressão, isso pode levar a anemia, caracterizada a quadros de fadiga e astenia nos pacientes que são submetidos à quimioterapia antineoplásica, por destruição dos eritrócitos e inadequação da produção de eritropoetina (JHONSTON, 2000).

Dito isso, os resultados demonstraram um declínio expressivo nos índices do hemograma, independente do protocolo utilizado, devido à toxicidade hematológica induzida pela quimioterapia, o que alerta para a necessidade de acompanhamento e possíveis mudanças na escolha da terapia.

Cabe ressaltar que, é de suma importância à análise de critérios como tipo de neoplasia e seu estadiamento, condições clínicas e hematológicas para a indicação do tratamento com o antineoplásico, bem como a toxicidade causada por cada quimioterápico, sendo essa uma das mais importantes a ser observada.

CONCLUSÃO

Este estudo indica que o tratamento com antineoplásico, seja por monoquimioterapia ou poliquimioterapia, causa toxicidade hematológica através de depressão da medula óssea, com diminuição mínima ou significativa, dependendo do protocolo, dos três parâmetros, eritrocitário, leucocitário e plaquetário.

Em relação aos parâmetros bioquímicos para avaliar a função renal, foi observada uma alteração mínima, porém, novos estudos devem ser realizados em relação a este parâmetro bioquímico para melhor avaliação. A Farmacovigilância é de suma importância durante e após o tratamento com antineoplásico, para monitorar as alterações laboratoriais e realizar possíveis mudanças na farmacoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOTALEB, M. & KUBATKA P. Chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic breast cancer: an update. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018.

ANDRADE, MR. Hematologia Básica: fisiopatologia e diagnóstico laboratorial. Thieme Revinter Publicações LTDA, 2019.

BONASSA, EM. & GATO, MI. Esquemas antineoplásicos. In: Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, p. 531-624, 2012.

CHAUFFAILLE, ML. Citogenética e biologia molecular em leucemia linfocítica crônica. Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia, v.27, n.4, p.247.

CRAWFORD, J. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine, v. 325, n. 3, p. 164, 2016.

SILVA, PH. Hematologia laboratorial: teoria e procedimentos. Artmed Editora, 2015.

DICKENS, E. & AHMED, S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. Surgery, v.36, n.3, p: 134, 2018.

FERREIRA, A. L. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. Revista Brasileira de Farmacologia, v. 94, n. 2, p. 94, 2013.

FUSTE, P. *et al*. Avaliação do efeito da associação do Rituximab ao protocolo de quimioterapia ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona (CHOP) no tratamento de linfomas Não-Hodgkin. 2016.

GUNDOG M, BASARAN H, BOZKURT O, EROGLU C. A comparison of cisplatin cumulative dose and cisplatin schedule in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. Brazilian Journal of Otorhinolaryngol, v.86, p.676, 2020.

HESPANHOL, FL. "Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. Ciência & Saúde Coletiva 15, 2010.

HOFFBRAND, AV. Fundamentos em Hematologia. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Recomendações para redução da mortalidade por câncer de mama no Brasil: balanço 2012. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2018.

JOHNSTON PG, SPANCE RA. Oncologia. Rio de Janeiro. 2º ed. São Paulo: Atheneu; 2000.

NAOUM, PC. Hematologia Laboratorial-Eritrócitos. Segunda Edição da Academia de Ciência e Tecnologia. São José do Rio Preto-SP, 2008.

NOBUKO, H; SLUIS V., INGE M. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leukemia & lymphoma, v. 57, n. 4, p. 748, 2016.

NOGUEDA JC, PORRAS GOR, CHACÓN AP. Chemotherapy and molecular therapy in cervical cancer. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy.v.23, n.6, p: 533, 2018.

OLIVEIRA, R.B. & ALVES, R.J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. Química Nova, v. 25, 2002.

SMITH, EM. Measuring vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. Cancer nursing, v. 36, n. 5, p. E49, 2015.

TELES, KA. Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, n. 6, p. 596, 2017.

WANG, Z. *et al*. Os efeitos da doxorrubicina na biossíntese e no metabolismo do heme em cardiomiócitos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 315, 2021.

XAVIER, MM. Monitoramento da Toxicidade do Metotrexato em Esquemas de Altas Doses no Tratamento de Osteossarcoma. Trabalho apresentado para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Universidade do Estado da Bahia, Salvador, 202

Capítulo 16

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Guilherme Castello Branco de Sá (1)
Pedro de Moraes Reis e Silva (1)
Thiago Cury Cardoso de Pádua (1)
Thiago Ferreira e Cunha (1)
Wagner Scalabrini Neto (1)
(1) Acadêmico do curso de medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG – Brasil.

Palavras-chave:
Polifarmácia; Interações; Hospitalização.

INTRODUÇÃO

Inicialmente, interação medicamentosa é de grande preocupação naqueles submetidos à polifarmácia, como internados, idosos e pacientes oncológicos. Sendo assim, variabilidade interindividual (ambiente e estilo de vida) deve ser considerada como uma das variáveis envolvidas nas interações medicamentosas (PMI, 2015). Principais fatores de variabilidade interindividual podem afetar farmacocinética (FC) e farmacodinâmica (FD) inclui ambiente (doenças e polifarmácia) e estilo de vida (dieta e produtos naturais [PN]). Outros, como idade, sexo e outras diferenças fisiológicas também afetam FC e FD (MANGONI & JACKSON, 2004; BARTELINK; RADEMAKER; SCHOBBEN, 2006). Cada fator isoladamente pode alterar FC e FD. Há interações multifatoriais envolvendo combinação de 2 ou mais fatores com efeitos aditivos, sinérgicos ou opostos na FC. Magnitude e direção dos efeitos multifatoriais dependem do contexto baseado na taxa-limite dos processos da FC para cada droga. Processos envolvem vias funcionais redundante e/ou sequencial em que mais de uma enzima metabólica ou transportador metaboliza ou transporta mesma droga (SHITARA; HORIE; SUGIYAMA, 2006; WILLIAMS; HYLAND; JONES, 2004).

Ademais, processos de FC funcionalmente redundante e/ou sequencial consistem em 1 enzima ou transportador (mediadores da FC) que determinam Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção da droga (ADME). Mudança de 1 mediador da FC é menos provável de alterar FC da droga. Alterar mais de 1 mediador da FC em processo redundante ou sequencial pode ter grande impacto na FC (BECHTOLD & CLARKE, 2020).

Logo, Interação Droga-Droga (IDD) é a principal preocupação em polifarmácia, uso de múltiplas drogas pode levar a reações adversas (IYER; HARPAZ; LEPENDU, 2014) Antivirais e quimioterápicos são as mais comuns IDD, e essas pessoas estão particularmente em polifarmácia (YU; ZHOU; TAY-SONTHEIMER, 2018).

Há IDD mediada por enzimas metabolizadoras (GUENGERICH, 1999; CICALI; SMITH; DUONG, 2020) Superfamília citocromo P450 (CYP) de enzimas metabolizadoras tem ampla especificidade por substrato e são principais alvos da IDD (HOLLENBERG, 2002). Família CY3A é expressa no fígado e intestino (YU; ZHOU; TAY-SONTHEIMER, 2018). Muitos antifúngicos azóis são metabolizados pela e inibem CY3A, e coadministração do benzodiazepínico midazolam com fluconazol, aumenta os níveis de midazolam plasmático, aumentando significantemente efeitos FD (AHONEN; OLKKOLA; NEUVONEN, 1997). Isto é, pacientes oncológicos são, em sua maioria, imunossuprimidos, estando, portanto, mais vulneráveis a infecções fúngicas. Então, podem ter quadros de intoxicação ou de subterapia com quimioterápicos que também podem ser metabolizados por essa enzima. UDP-glucoronosiltransferases (UGTs) envolvidas em IDD, entretanto, têm interações menos comuns pelo menor número de inibidores seletivos e inibidores, menor afinidade do inibidor e redundância funcional da isoforma (WILLIAMS; HYLAND; JONES, 2004; YOSHIDA; ZHAO; ZHANG, 2017).

Sabe-se que IDD mediada por transportador pode afetar distribuição e excreção. Assim sendo, sabe-se que esses transportadores incluem polipeptídeos transportadores de ânion orgânico (PTAOs), transportadores de ânions orgânicos (TAOs), transportadores de cátions

orgânicos (TCOs), proteína de resistência de câncer de mama (BCRP), glicoproteína-P (gp-P) e proteínas de extrusão de toxinas e multidrogas (PETM) (YOSHIDA; ZHAO; ZHANG, 2017; HILLGREN; KEPPLER; ZUR, 2013). A Rifampicina é um inibidor canônico da OATP1B1 hepática e da captação de transportadores OATP1B3. Rifampicina intravenoso e atorvastina oral para saudáveis leva ao aumento de atorvastina e seu metabólito (LAU; HUANG; FRASSETO, 2007). Lembrando que pacientes oncológicos são, em grande parte, imunossuprimidos, e mais susceptíveis a infecções por *Mycobacterium* e, como rifampicina é um dos antibióticos para tratamento da tuberculose, esses pacientes podem ter maiores efeitos adversos de estatinas, como miopatias.

Como drogas entram no corpo e são distribuídas, podem ser substrato de múltiplos transportadores antes de alcançar o seu sítio farmacológico e/ou de metabolismo. Droga e seus metabólitos podem ser metabolizados por múltiplas enzimas antes de ser excretados. O mecanismo molecular da IDD pode envolver diferentes tipos de inibição (competitiva, não competitiva, baseada em mecanismo) e/ou indução gênica. Isso é importante em polifarmácia, porque a complexidade de IDD pode criar riscos para reações adversas e/ou interações medicamentosas que podem melhorar a farmacoterapia (BECHTOLD & CLARKE, 2020).

Considerando que muitos pacientes oncológicos são idosos, ou seja, podem ser portadores de doença crônica, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), e que podem ter transtornos depressivos ou de ansiedade, pela situação em que se encontram, podem ter IDD entre tiramina e inibidores de monoaminoxidase (iMAO). Mecanismo de ação da tiramina é indiretamente simpatomimética: no neurônio pré-sináptico (pela bomba de recaptação de epinefrina), ela precipita norepinefrina liberada, aumentando, potencialmente, pressão arterial (PA). O efeito de liberadores é maior do que agonistas diretos, como epinefrina (GRIESEMER *et al..*, 1953; CORNE & GRAHAM, 1957). Liberadores como tirosina podem aumentar resposta pressórica, mas agonistas diretamente, como epinefrina, ou agonistas diretamente no receptor alfa1 pós-sináptico, como midodrina, têm interação mínima emelevar a pressão arterial (PA), quando combinado com iMAO (GILLMAN, 2017).

Diante do exposto, tivemos como objetivo avaliar as interações medicamentosas presentes nos pacientes hospitalizados. Devido ao fato de que esses pacientes se encontram em diversos quadros clínicos, escolhemos aqueles que acreditamos ser mais relevantes, os idosos, oncológicos e em tratamento psiquiátrico.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de setembro até outubro por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, SciELO e LILACS. Foram utilizados os descritores: "*drug interactions*", "*drug interactions hospitalized patients*" e "*drug interactions mechanisms*". Desta busca foram encontrados 6598 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês; publicados no período de 1999 a 2021 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, no caso, as interações medicamentosas em pacientes hospitalizados. Os critérios de exclusão foram: artigos disponibilizados na forma de resumo; e que não abordavam adequadamente a proposta

desejada além de fugir dos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, foram selecionados 40 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Após a leitura dos 40, 30 compuseram a amostra para a confecção do estudo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando as interações medicamentosas presentes nos pacientes idosos hospitalizados, oncológicos hospitalizados e em uso de benzodiazepínicos, também hospitalizados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Interações medicamentosas em pacientes idosos hospitalizados

A prevalência de doenças crônicas é maior em pessoas idosas, o que aumenta a possibilidade de hospitalização. Isso, somado ao fato que indivíduos dessa faixa etária frequentemente fazem uso de medicamento de uso contínuo, intensifica o risco de ocorrerem diferentes interações medicamentosas, as quais podem não ter repercussões clínicas ou cursar com reações adversas, sejam elas brandas ou perigosas para os pacientes. O risco de reações adversas à medicamentos aumenta com a idade, e é estimado em cerca de 40% em pacientes com mais de 85 anos, sendo que aquelas derivadas de interações medicamentosas podem ser prevenidas com uma prescrição correta (GALLO *et al*., 2019), evidenciando a sua importância na prática médica.

Interações medicamentosas podem ocorrer com pacientes de qualquer idade internados devido às alterações na farmacocinética ou farmacodinâmica dos medicamentos. Algumas interações recorrentes são, por exemplo, entre aspirina e heparina, ou entre clopidogrel e enoxaparina, as quais podem aumentar o risco de sangramento. Pessoas com idade avançada, no entanto, possuem mudanças fisiológicas que tem consequências farmacocinéticas (KLOTZ, 2009). Uma dessas consequências é a alteração no volume de distribuição dos medicamentos pelo aumento da gordura e diminuição da quantidade de água corporal. Com isso, o volume aparente de distribuição de drogas polares (lítio e digoxina) irá aumentar, enquanto o de drogas lipofílicas (diazepam) irá diminuir (KLOTZ, 2009). Assim, essa e outras alterações, como a diminuição do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, podem alterar, por exemplo, o metabolismo e a concentração plasmática de diversos medicamentos, aumentando sua propensão a sofrer interações medicamentosas.

Além das possíveis consequências farmacológicas dessas mudanças estruturais, o fator mais importante para o desenvolvimento de interações medicamentosas em idosos hospitalizados é a utilização de polifármacos para tratar comorbidades, que são muito frequentes nessa faixa etária. Um estudo conduzido com 237 pessoas em um hospital que fornece atendimento de média e alta complexidade em Belo Horizonte, identificou que o número médio de problemas de saúde em idosos internados era 3, sendo que as doenças do sistema circulatório eram as mais prevalentes (VELOSO *et al.*, 2019).

Além disso, durante o período de internação, o número médio de drogas utilizadas foi 14, e 34 das reações adversas a medicamentos foram relacionadas a interações medicamentosas. Entre elas, as mais prevalentes foram intoxicação por digitálicos, hipercalemia e hipoglicemia, mas também houve casos de hematêmese, melena e hepatotoxicidade, por exemplo, o que demonstra o desafio e a importância da prescrição correta e cuidadosa para tratar

pacientes que precisem utilizar tantos fármacos quanto aqueles mais velhos.

Um grupo de fármacos utilizados no tratamento de doenças cardíacas, que são muito frequentes em idosos, são os digitálicos, como é o caso da digoxina. Eles são glicosídeos que que podem ser classificados como esteróides cardiotônicos e possuem atividade ionotrópica positiva e cronotrópica negativa, as quais são úteis em casos de insuficiência cardíaca e fibrilação atrial (ZIFF OJ & KOTECHA D, 2016), respectivamente.

Para alcançar seu resultado, os digitálicos possuem três mecanismos de ação: hemodinâmico, que aumenta a concentração de cálcio intracelular e a força de contração do miocárdio, elevando a função sistólica do ventrículo esquerdo; neurohormonal, induzindo a ativação vagal e aumentando o componente parassimpático do sistema nervoso autônomo; e eletrofisiológico, que resulta na diminuição da frequência cardíaca por meio da inibição da bomba de sódio-potássio. A sua alta frequência de utilização, somada aos possíveis problemas de saúde crônico que predispõe a utilização de outros medicamentos, aumentam a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas nesses pacientes. Essas interações, por sua vez, são divididas em cinco classes (ZIFF & KOTECHA, 2016).

1) Inibidores dos transportadores de efluxo de glicoproteína P, como amiodarona e verapamil, aumentam a concentração sérica de digoxina (SDC).

2) Indutores da glicoproteína P, como rifampicina e fenitoína, reduzem a SDC.

3) Absorção intestinal reduzida, causada, por exemplo, por antiácidos.

4) Inibição da hidrólise da digoxina, responsável por cerca de 15% do seu metabolismo, pela ação de macrolídeos.

5) Distúrbios eletrolíticos que sensibilizam o coração, especialmente nos casos de hipocalemia e hipomagnesemia.

Dessa forma, fica claro que os idosos possuem um risco aumentado de sofrerem interações medicamentosas e suas reações adversas por diversos fatores, como mudanças fisiológicas próprias da idade, maior utilização de fármacos com ações variadas e internações hospitalares mais frequentes. Portanto, a prescrição correta de medicamentos tem uma importância ainda maior no tratamento das doenças de pessoas desse grupo, podendo reduzir a ocorrência de eventos maléficos aos pacientes e, assim, aumentar sua qualidade de vida.

Interações medicamentosas entre benzodiazepínicos em pacientes hospitalizados

A classe dos benzodiazepínicos (BZDs) está entre os medicamentos mais consumidos no Brasil e no mundo. Desenvolvidos acidentalmente nos anos 60, esses medicamentos tiveram boa aceitação por seus efeitos satisfatórios no controle de distúrbios do sono e da ansiedade (RANG, 2016).

Os benzodiazepínicos ligam-se aos receptores GABA, proteínas transmembrana ionotrópicas localizadas nas membranas neuronais do sistema nervoso central (SNC). O receptor GABA consiste em uma estrutura pentamérica com múltiplas subunidades que são necessárias para a função fisiológica normal (RISS *et al*., 2008). A ligação de BZDs à subunidade γ do receptor é importante na potencialização da inibição gabaérgica (MIHIC, 1994) A diferenciação entre BZDs e GABA é importante. Os benzodiazepínicos não substituem o GABA, mas, em vez disso, aumentam os efeitos inibitórios do GABA, se ligando em um sítio alostérico, aumentando a

condutância e a frequência de abertura do canal de cloreto (RISS *et al*., 2008).

Muitos benzodiazepínicos são decompostos no fígado através da P450 (OLKKOLA & AHONEN, 2008) e podem interagir com medicamentos que também atuam no fígado. Por exemplo, os inibidores 3A4 ou inibidores CYP2C19 podem levar a interações com benzodiazepínicos (TANAKA, 2003). Alguns benzodiazepínicos (BZPs), como alprazolam, clonazepam e diazepam, são substratos completos ou parciais do CYP3A4 ou CYP2C19, o que significa que são metabolizados (decompostos) em algum grau por uma ou ambas as enzimas hepáticas (DRUGS, 2020). Exemplos de fármacos que são degradados também por essas enzimas, portanto sujeito á interações com a classe dos benzodiazepínicos, são o cetoconazol e a claritromicina (TANAKA, 2003).

Os antimicóticos cetoconazol e itraconazol interagem marcadamente com alguns dos substratos do CYP3A4, aumentando consideravelmente a biodisponibilidade de alguns BZD como tricazolam e alprazolam (VARHE, 1994) A prescrição de BZPs para pacientes recebendo cetoconazol ou itraconazol deve ser evitada. Entretanto, o diazepam em doses alternada é bem tolerado (AHONEN; OLKKOLA; NEUVONEN, 1996).

Os inibidores da bomba de prótons (PPIs) são os agentes anti-secretores mais eficazes usados para tratar distúrbios relacionados ao ácido (MORSCHEL; MAFRA; EDUARDO, 2016). Como tal, eles são frequentemente prescritos para pacientes que estão usando outros medicamentos simultaneamente. Os IBP's interagem com outros fármacos por causa da inibição competitiva das enzimas hepáticas do citocromo P (CYP) 450 que estão envolvidas no metabolismo de fármacos como o diazepam, que leva a redução do seu *clearence* (GERSON & TRIADAFILOPOULOS, 2001). Num estudo farmacogenético, o efeito do tratamento com omeprazol nos níveis plasmáticos do diazepam foi estudado em quatro metabolizadores lentos e seis rápidos do omeprazol. Doses intravenosas únicas de diazepam (0,1 mg/kg) foram administradas após 1 semana de tratamento oral com omeprazol (20 mg). Os metabolizadores lentos do omeprazol também metabolizaram o diazepam lentamente, exibindo apenas metade da depuração plasmática do diazepam dos outros (TANAKA, 2003).

Deve-se dar atenção com a utilização de antidepressivos com benzodiazepínicos. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), como paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, norfluoxetina e citalopram, são usados concomitantemente devido à alta prevalência de sintomas psicóticos e depressivos comórbidos (VIEL, 2014).

Muitos ISRSs são metabolizados pelo CYP2D6 e há potencial para interações com os BZPs (TANAKA, 2003). Em pacientes com uso de Diazepam, foi observado um aumento da concentração sérica desse medicamento (SCHENKEL *et al*., 2015). Isto porque o diazepam é substrato da isoenzima do citocromo P450 (CYP) 2C19, e muitos antidepressivos inibem essa isoforma (SANTOS, 2009), colocando em risco a saúde cardiorrespiratória do paciente.

Adicionalmente, a administração combinada de alprazolam e fluoxetina resultou em um aumento de aproximadamente 30% nas concentrações plasmáticas de alprazolam em relação às concentrações plasmáticas após a administração de alprazolam isoladamente (TANAKA, 2003). Isso tem que ser observado por partes dos profissionais de saúde, já que muitos prescrevem indiscriminadamente os benzodiazepínicos em sintonia com os

antidepressivos, muitas vezes de forma crônica, inapropriada e irracional (NALOTO, 2016).

Uma outra interação descrita é entre os BZD e antipsicóticos. Os antipsicóticos são medicamento prescritos visando ajudar no tratamento de transtornos psicóticos como a esquizofrenia. Os antipsicóticos de uma maneira geral, são antagonistas da dopamina e, por efeito aditivo, potencializam a depressão do SNC (RISS *et al*., 2008) promovida pelos benzodiazepínicos, exacerbando os efeitos de sedação, reduzindo a atividade motora e aumentando o risco de depressão respiratória (VIEL, 2014) Já os anticonvulsivantes, como a difenilhidantoína, afetam de forma considerável no metabolismo dos BZDs. Após o pré-tratamento com fenobarbital, a concentração plasmática média de clonazepam também foi reduzida em uma média de 11%. O fenobarbital reduziu a meia-vida média do clonazepam em 11% e aumentou a depuração do clonazepam em 19% a 24%, mas apenas o aumento na depuração foi estatisticamente significativo (TANAKA, 2003).

Interações medicamentosas em pacientes oncológicos hospitalizados

Atualmente, vivemos um cenário em que a incidência de câncer cresce cada vez mais, tendo em vista fatores como fumo, poluição ambiental, obesidade, alimentação inadequada, sedentarismo e infecções (JEMAL *et al.*, 2011). Trata-se de uma doença igualmente prevalente em todo mundo, entretanto diferenças em seu padrão histológico e na sua terapia mudam ao redor do globo, sendo que a taxa de sobrevivência é maior nos países desenvolvidos (FERLAY *et al.*, 2008).

O tratamento do câncer evoluiu bastante ao longo dos anos, hoje em dia conta-se com opções como radioterapia, cirurgia, terapia com anticorpos monoclonais e a quimioterapia, que se fundamentam geralmente em fármacos citotóxicos. Tais agentes são comumente administrados em combinação de duas ou mais drogas citotóxicas, tendo como alvo a malignidade, concomitantemente com outras medidas farmacológicas para se atingir o melhor benefício terapêutico possível, contrapor efeitos indesejáveis da quimioterapia, como náuseas e vômitos, e tratar doenças já preexistentes, como diabetes, hipertensão e dislipidemia (NUSSBAUMER *et al.*, 2011)

Com tantos fármacos sendo administrados ao mesmo tempo, a chance de interações medicamentosas aumenta. Aproximadamente 4% dos pacientes oncológicos morrem em decorrência dessas interações (BUAJORDET *et al.*, 2001), entretanto, geralmente elas são previsíveis e evitáveis (JANCHAWEE *et al.*, 2005) Fatores como idade avançada, tempo de internação prolongado e aumento no número de drogas prescritas bem como o tipo de quimioterápico aumentam o risco de interações (VAN LEEUWEN *et al.*, 2015).

Tais interações são bem descritas nos países bem desenvolvidos, entretanto, carecem de dados nos países emergentes ou subdesenvolvidos (DEL GIGLIO *et al.*, 2009). Deve-se levar em consideração que não é possível generalizar os achados dos países mais prósperos para os menos favorecidos, uma vez que os tipos de cânceres são diferentes, bem como as drogas prescritas e o acesso à recursos (ISMAIL *et al.*, 2020).

Um estudo transversal realizado no Paquistão com pacientes oncológicos hospitalizados em hospitais públicos e privados identificou que de 678 indivíduos, 529 (78%) estavam expostos a pelo menos uma interação medicamentosa, sendo que a prevalência de interações nesses pacientes é maior que em outras áreas da medicina, como a psiquiatria, pediatria, pneumologia e a medicina interna.

Além disso, aqueles que estavam em regime de mais de 7 drogas ou então 3 ou mais fármacos antineoplásicos apresentavam maior chance de interações (ISMAIL *et al.*, 2020). Foram descritas algumas interações, das quais separamos as de melhor evidência que estão representadas na **Tabela 16.1**.

Tabela 16.1 Principais interações notadas em pacientes oncológicos

INTERAÇÃO	GRAVIDADE	CONSEQUÊNCIA
Ciprofloxacino + Dexametasona	Moderada	Aumenta o risco de ruptura do tendão
Ciclofosfamida + Ondansetrona	Moderada	Diminui a exposição sistêmica da ciclofosfamida
Alopurinol + Ciclofosfamida	Grave	Toxicidade da ciclofosfamida (supressão da medula óssea, náuseas e vômitos)
Cloreto de cálcio + Ciclofosfamida	Moderada	Diminui a eficácia da ciclofosfamida
Ondansetrona + Tramadol	Moderada	Diminui a eficácia do tramadol
Fluorouracil + Leucovorina	Moderada	Aumenta as concentrações de fluoracil e sua toxicidade (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatite e vômitos)
Cisplatina + Docetaxel	Moderada	Aumenta o risco de neuropatia
Metotrexato + Omeprazol	Grave	Aumenta a concentração e toxicidade do metotrexato
Cisplatina + Doxorrubicina	Grave	Aumenta o risco de malignidade secundária como leucemia

Legenda: Ciprofloxacino: Antibiótico do grupo das quinolonas; Dexametasona: Corticoesteroide; Ciclofosfamida: Mostarda nitrogenada utilizada no tratamento de câncer; Ondansetrona: Fármaco antiemético utilizado no tratamento de náuseas causadas por quimioterapia e radioterapia; Alopurinol: Fármaco antigotoso Inibidor seletivo das etapas terminais da biossíntese do ácido úrico; Tramadol: Analgésico opioide; Fluorouracil: Antimetabólito; Leucovorina: Antídoto dos antagonistas do ácido fólico, como o metotrexato; Cisplatina: Agente alquilante usado no tratamento de câncer; Docetaxel: Alcaloide usado no tratamento de câncer; Metotrexato: Antimetabólito usado no tratamento de câncer; Omeprazol: Inibidor de bomba de prótons; Doxorrubicina: Antibiótico antitumoral. **Fonte**: (ISMAIL *et al.*, 2020).

Nota-se, ao analisar a Tabela, que são interações moderadas a graves, portanto são capazes de causar deterioração clínica do estado do paciente, prolongamento do período de internação bem como danos permanentes ou até mesmo ameaça à vida do enfermo (TATRO, 1999). Classificar a gravidade das interações é de suma importância, uma vez que auxilia a tomada de melhores condutas, como monitoração minuciosa do paciente, ajuste de dose, retirada de um fármaco, reavaliação da terapia regularmente e até mesmo considerar intervenções não farmacológicas.

Diante do exposto acima, percebe-se o quanto a terapêutica polifarmacológica é prevalente nos pacientes oncológicos e até mesmo inevitável, uma vez que eles necessitam de drogas para o tratamento do próprio câncer,

que causam diversos efeitos colaterais e, portanto, necessitam de fármacos para sua atenuação, além de medicamentos para terapia de condições preexistentes. Nesse sentido, faz-se necessário cautela nas prescrições afim de prevenir ou minimizar reações indesejadas, bem como monitoração criteriosa dos pacientes, especialmente naqueles que estão recebendo mais de 7 medicamentos ou 3 ou mais antineoplásicos, principalmente agentes citotóxicos.

CONCLUSÃO

Prevalência alta da intoxicação por digitálicos é devida à interação, estreita janela terapêutica da droga e por ser usada principalmente por idosos, que possuem, entre outras características, diminuição da água corporal, aumentando distribuição de drogas hidrofílicas, mostrando como o cuidado na prescrição para essa população deve ser feita com bastante cautela. O contrário ocorre com benzodiazepínicos, que são lipofílicos, podendo o idoso se intoxicar ao aumentar a dose, por não perceber o efeito da droga, já que sua distribuição é diminuída.

Em pacientes oncológicos, interações são mais comuns ainda, já que muitos utilizam drogas para atenuar colaterais dos antineoplásicos. Porém, já é um risco calculado, porque muitos protocolos já são consagrados tanto para prescrição, tanto do que fazer para reverter a interação.

O Brasil, como um país em desenvolvimento, comparado com os desenvolvidos, tem menor "know-how", sobre essas interações, já que os melhores resultados são alcançados por estes, pois já passaram por transição demográfica, tendo mais contato com doenças crônicas não transmissíveis, como câncer. E, sabendo que certa porcentagem dos pacientes oncológicos vai a óbito por interações medicamentosas, isso reforça a importância de pesquisa nacional na área, pois a população está envelhecendo e a prevalência oncológica, consequentemente, aumentando. Assim sendo, as prescrições também precisam ser mais precisas e cautelosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHONEN, J.; OLKKOLA, K.; NEUVONEN, P. O efeito do itraconazol antimicótico na farmacocinética e farmacodinâmica do diazepam. Fundamental and Clinical Pharmacology, v. 10 , p. 314, 1996.

AHONEN, J.; OLKKOLA, K.; NEUVONEN, P. Effect of route of administration of fluconazole on the interaction between fluconazole and midazolam. European journal of clinical pharmacology, v. 51, p. 415, 1997.

BARTELINK, I.; RADEMAKER, C.; SCHOBBEN, A. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clinical Pharmacokinetics, v. 45, p. 1077, 2006.

BECHTOLD, B. & CLARKE, J. Multi-factorial pharmacokinetic interactions: unraveling complexities in precision drug therapy. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, Spokane, dez 2020.

BUAJORDET, I. *et al*. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. Journal of Internal Medicine, v. 250, n. 4, p. 327, 2001.

CICALI, E.; SMITH, D.; DUONG, B. A Scoping Review of the Evidence Behind Cytochrome P450 2D6 Isoenzyme Inhibitor Classifications. Clinical Pharmacology Therapeutics, v. 108, p. 116, 2020.

CORNE, S. & GRAHAM, J. The effect of inhibition of amine oxidase in vivo on administered adrenaline, noradrenaline, tyramine and serotonin. The Journal of Physiology, v. 135, n. 2, p. 339, 1957.

DEL GIGLIO, A. *et al*. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. Journal of Clinical Oncology, v. 27, n. 15_suppl, p. e20656-e20656, 2009.

DRUGS.com [Internet]. 1996-2018 [Atualizado: 05 de fevereiro de 2019, citado: 22 de setembro de 2021].

FERLAY, J. *et al.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. International Journal of Cancer, v. 127, n. 12, p. 2893, 2010.

GALLO, P. *et al*. Drug–drug interactions involving CYP3A4 and p-glycoprotein in hospitalized elderly patients. European Journal of Internal Medicine, v. 65, p. 51, 2019.

GERSON L.B. & TRIADAFILOPOULOS G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: an evidence-based approach. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, v. 13,n.5, p. 611, 2001.

GILLMAN, K. “Much ado about nothing”: monoamine oxidase inhibitors, drug interactions, and dietary tyramine. CNS Spectrums, p. 1, 2017.

GRIESEMER, E. *et al.* Potentiating effect of iproniazid on the pharmacological action of sympathomimetic amines. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, v. 84, n. 3, p. 699, 1953.

GUENGERICH, F. Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, v. 39, p. 1–17, 1999.

HILLGREN, K.; KEPPLER, D.; ZUR, A. Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 94, p. 52–63, 2013.

HOLLENBERG, P. Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes. Drug Metabolism Review, v. 34, p. 17–35, 2002.

ISMAIL, M. *et al.* Prevalence and significance of potential drug-drug interactions among cancer patients receiving chemotherapy. BMC cancer, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2020.

IYER, S.; HARPAZ, R.; LEPENDU, P. Mining clinical text for signals of adverse drug-drug interactions. Journal of the American Medical Informatics Association, v. 21, p. 353–362, 2014.

JANCHAWEE, B. *et al.* Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, v. 30, n. 1, p. 13-20, 2005.

KLOTZ, U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. Drug Metabolism Reviews, v. 41, n. 2, p. 67, 2009.

LAU, Y.; HUANG, Y.; FRASSETTO, L. Effect of OATP1B transporter inhibition on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers. Clinical Pharmacology, v. 81, p. 194, 2007.

MANGONI, A.; JACKSON, S. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. British Journal of Clinical Pharmacology, v. 57, p. 6, 2004.

MORSCHEL, C.F.; MAFRA, D.; EDUARDO, J.C.C. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. Brazilian Journal of Nephrology,, p. 1, 2018.

MIHIC, S. J. *et al*. A single amino acid of the human gamma-aminobutyric acid type A receptor gamma 2 subunit determines benzodiazepine efficacy. Journal Of Biology Chemistry, 1994 p 1.

NALOTO, D.C.C. *et al.* Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. Ciência & Saúde. v. 1267, p. 1, 2016.

NUSSBAUMER, S. *et al*. Analysis of anticancer drugs: a review. Talanta, v. 85, n. 5, p. 2265, 2011.

OLKKOLA, K.T & AHONEN, J. Midazolam and Other Benzodiazepines. Em: Schüttler J., Schwilden H (eds) Modern Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology, v. 182, p. 335, 2008.

PMI, P.M.I.W.G. The precision medicine initiative cohort program – building a research foundation for 21st century medicine, 2015.

RANG, H.P & DALE, M.M. Editora Elsevier, 8ªedição, Farmacologia Clínica. Fuchs, F.D.; Wannmacher, Lç 2016.

RISS J. *et al.*. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurologica Scandinavica, v.118, n.2, p.69, 2008.

SANTOS, H C. *et al.* Possíveis interações medicamentosas com psicotrópicos encontradas em pacientes da Zona Leste de São Paulo. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. v.30, n.3, p.1, 2009.

SCHENKEL, M. *et al*. Interação medicamentosa em usuários de antidepressivos do sistema público de um município do sul do Brasil. Ciência & Saúde, [s. l.], 2015.

SEHN, R. *et al.* Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. Infarma, v. 15, n. 9-10, p. 77, 2003.

SHITARA, Y.; HORIE, T.; SUGIYAMA, Y. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 27, p. 425, 2006.

TANAKA, E. Interações medicamentosas farmacocinéticas clinicamente significativas com benzodiazepínicos. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, [s. l.], 2003.

TATRO, D.S. Drug Interaction Facts 1999. St.Louis: Facts and Comparisons, 1999.

VAN LEEUWEN, R. W.F. *et al*. Drug–drug interactions in patients treated for cancer: a prospective study on clinical interventions. Annals of Oncology, v. 26, n. 5, p. 992, 2015.

VARHE A.; OLKKOLA KT.; NEUVONEN P.J. O triazolam oral é potencialmente perigoso para pacientes que recebem antimicóticos sistêmicos: cetoconazol ou itraconazol. Clinical Pharmacology and Therapeutics, v. 56 (6 Parte 1), p. 601, 1994.

VELOSO, R.C.S.G. *et al.* Factors associated with drug interactions in elderly hospitalized in high complexity hospital. Ciência & Saúde Coletiva, v. 24, p. 17, 2019.

VIEL, A. M. *et al*. Interações medicamentosas potenciais com benzodiazepínicos em prescrições médicas de pacientes hospitalizados. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, p.1, 2018..

WILLIAMS, J.; HYLAND, R.; JONES, B. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: A pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC 1/AUC) ratios. Drug Metabolism & Disposition, v. 32, p. 1201, 2004.

YOSHIDA, K.; ZHAO, P.; ZHANG, L. In Vitro–In Vivo Extrapolation of Metabolism- and Transporter-Mediated Drug–Drug Interactions—Overview of Basic Prediction Methods. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 106, p. 2209, 2017.

YU, J.; ZHOU, Z.; TAY-SONTHEIMER, J. Risk of Clinically Relevant Pharmacokinetic-Based Drug-Drug Interactions with Drugs Approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016. Drug Metabolism & Disposition, v. 46, p. 835, 2018.

ZIFF, O.J.; KOTECHA, D. Digoxin: The good and the bad. Trends in Cardiovascular Medicine, v. 26, n. 7, p. 585, 2016.

Capítulo 17

EXTRATO DE *Persea americana mill* COMO ALTERNATIVA PARA A SÍNDROME METABÓLICA

Kátia Magaly Pires Ricarte (1)
Wermerson Assunção Barroso (2)
Cláudia Quintino Rocha (3)
Marilene Oliveira Da Rocha Borges (4)
Antônio Carlos Romão Borges (4)

(1) Docente – Doutora Educação Física da Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Teresina-PI.
(2) Docente – Doutor do Departamento de Farmácia da Universidade CEUMA de Imperatriz, MA.
(3) Docente – Doutora do Departamento de Química e Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA.
(4) Docente – Doutor(a) do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA.

PALAVRAS-CHAVE:

Produtos Naturais; Persea Americana Mill; Síndrome Metabólica.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) se caracteriza pelo aglomerado de fatores que mantém relação com os riscos cardiovasculares ocasionados, especialmente, pela concentração central de gordura, resistência insulínica, hipertensão arterial e dislipidemias (MARCARINI & MENDES, 2013).

No que tange encontrar métodos alternativos que vislumbram a busca por terapias não medicamentosas e naturais para atuar no controle dos fatores de riscos que alteram as condições metabólicas, estão diferentes pesquisas, cujos principais objetivos são novos tratamentos para a SM e suas complicações, entre elas, isolamentos e estudos dos extratos mais concentrados de metabólicos secundários ativos presentes em plantas medicinais. Desde as observações populares sobre o uso e a eficácia dos constituintes das plantas medicinais, até representações significativas das fontes farmacológicas que concentram variedades de estruturas químicas e diferentes mecanismos de ação, favorecendo as doses com menores riscos e maior eficiência terapêutica (HOSTETTMANN *et al.*, 2003; ALI *et al*., 2006).

"O abacate foi inserido no gênero *Persea* e considerado nativo do Brasil". Embora, *Persea americana mill* (Abacate) seja um fruto cuja origem ocorreu na América Central e que pertence à família Lauraceae, considerada uma das famílias mais primitivas que estão inseridas na divisão Magnoliophyta e classificada tecnicamente como carnudas, cheias de polpas (mesocarpo) circundadas por uma única semente (LEONEL & SAMPAIO, 2008). O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE (2016), apontou um consumo percapta de apenas 1 kg por ano no Brasil, enquanto no México e nos Estados Unidos o consumo fica entre 8 e 5 kg, respectivamente, com destaque para as produções de subprodutos, azeite e o óleo funcional (IBGE, 2016, *apud* OCTÁVIO, 2020).

A polpa do fruto *Persea americana mill* possui diferentes substâncias que são consideradas benéficas para a saúde, tais como proteínas e vitaminas lipossolúveis do tipo A e B, e em menos concentrações as do tipo D e E (SANTOS, 2014; DUARTE *et al*., 2016). Pesquisas recentes também encontraram substâncias antioxidantes em outras partes do fruto, que contribuem positivamente para o controle do perfil lipídico, glicêmico, pressão arterial, peso corporal e até mesmo para a inibição dos radicais livres, incluindo a semente, composta por valores superiores a 70% destes compostos antioxidantes (BAZZO, 2015). Estas partes descartadas da espécie vegetal estão sendo consideradas positivas à fisiologia do ser humano, sendo utilizadas na redução dos níveis séricos de colesterol total (CT), pressão arterial, triglicerídeos (TG), lipoproteínas de baixa densidade (colesterol-LDL-C) e na manutenção dos valores das lipoproteínas de alta densidade (colesterol-HDL-C) (CREDIDO, 2010).

Em 2014, no Brasil, 64% da produção geral de medicamentos, foram feitas pelo setor público, 20% pelo setor sem fins lucrativos e 16% pelo setor privado. Porém, o grande obstáculo está em garantir o acesso regular dos medicamentos para a comercialização no mercado interno (WHO, 2016). Nas indústrias brasileiras de fitoterápicos "os principais desafios são, na pesquisa, a regulamentação da lei de acesso ao patrimônio genético e, na produção, a harmonização da regulamentação em toda a cadeia produtiva da indústria de plantas medicinais e fitoterápicos" (HASENCLEVER *et al.*, 2017). Pelas duas vias, há dificuldades de fazer o medicamento

chegar até a população de interesse, entretanto, os fitoterápicos ainda são opções vantajosas para o consumidor final, geralmente, mais saudáveis e de menores custos. Por isso, as partes descartadas de frutos que possuem concentrações significativas de metabólitos secundários, como os flavonoides encontrados na semente e no endocarpo que reveste a semente do fruto *Persea americana mill*, podem contribuir para futuras formulações terapêuticas com maior potencial e menor toxicidade no tratamento da SM.

Diante disto, decidimos investigar a composição química e o efeito do extrato de *Persea americana mill* no controle da tolerância à glicose, da insulina e da dislipidemia induzida por dieta hiperlipídica em camundongos. Assim, poderemos elevar as chances de melhorar a qualidade de vida de indivíduos que estejam enfrentando alguma desordem metabólica que compõe a SM e fortalecer a economia proveniente deste fruto em regiões menos favorecidas.

MÉTODO

Caracterização química do extrato do endocarpo com a semente da *Persea Americana Mill* através da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de ultravioleta-visível (HPLC-UV-VIS) – λ 254 nm e da Espectrometria de Massas de Alta Eficiência por Infusão Direta (LC-MS) – até 2000 Da

O extrato foi preparado de acordo com o método de percolação com etanol 70% (hidroetnólico 7:3) (PRISTA, 1995).

Para análise em cromatografia, fez-se uso do HPLC-UV, preparando em torno de 0,060 g de cada amostra e diluindo em H_2O ionizada e/ou MeOH (1:1 v/v). Alíquotas de 20 µL foram injetadas no HPLC, DGU – 20 A_5 prominence degasser, SHITMADZU-UFLC/Coluna C-18-125A de 150 x 4.60 mm, Phenomex com comprimento de onda 260 nm. Fase móvel: H_2O e acetonitrila, fluxo: 08ml/min, gradiente: de 05%B a 10%B em5min; de 10%B a 15%B em 30min; de 16%B a 25%B em 40min; e, de 26%B a 80%B em 55min. Esse mesmo extrato foi submetido à infusão direta no espectrômetro de massas. Para elucidação das moléculas do extrato *Persea americana mill* foi utilizado a espectrometria de massas (LC-MS, Esquire 2000 Plus, Bruker Daltonics) com analisador quadrupolo íon trap em modo tandem, com ionização por eletronebulização (ESI).

Análise *in vitro* da viabilidade celular e da atividade antioxidante

Foram testadas células macrófagos Raw (linhagem de células normais), foram repicadas e mantidas em meio DMEM suplementado com soro bovino 10%, estufa com 5% de CO_2 e a 37ºC. A avaliação da toxicidade celular ocorreu por meio de um teste *in vitro*, o MTT (brometo de 3-4,5 dimetiltiazol-2-il-2,5-difenil tetrazólio), ensaio de alta precisão colorimétrico baseado no sal de tretazólio, capaz de medir apenas as células vivas e que pode ser lido num espectrofotômetro de leitura múltipla (ELISA) (ASSIS, 2015). Foram feitos nas concentrações de 75, 150, 300 e 600 µg/mL cujo meio de cultura foram as células macrófagos Raw cultivadas em meio DMEM, permaneceram nas plaquinhas de 96 poços em contato com extrato por 48h.

O DPPH (2,2- difenil-1-picril-hidrazil) consistiu em avaliar a capacidade da substância testada de capturar os radicais livres nas concentrações 150, 300, 500, 700 e 1000 µg/mL. Todas as amostras foram diluídas em 1000 µL de MeTOH e 1000 µL H_20 (1:1) (FURLAN *et al*., 2015).

Animais, dieta e tratamentos realizados

Foram utilizados camundongos machos desmamados, da espécie *Mus Musculus*, linhagem *Swiss*, obtidos do Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Foram acondicionados em gaiolas contendo cinco animais cada, à temperatura de 23 ± 2 ºC, umidade de 54 ± 9%, ciclo claro/escuro de 12 horas e acesso *ad libitum* à água e ração. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as normas do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFMA, aprovado sob o protocolo de número 23115-009199-2018-87.

A dieta padrão para roedores utilizada foi a NUVILAB® (Quimtia S/A, Colombo, Paraná, Brasil), que apresenta a seguinte composição: 22% de proteína, 55% de carboidrato, 7 g de fibras, 4,5% de lipídeos e 2,95 Kcal/g. Em contrapartida, a dieta hiperlipídica consumida continha 20% de proteína, 23% de carboidratos, 30% de lipídeos (10% de óleo de soja e 20% de óleo de côco) e 5,35 kcal/g (dieta adaptada a base da dieta padrão). Sendo esta, triturada e adicionado 100 ml de óleo de soja e 200 ml de óleo de côco, após a homogeneização foi acrescentado 70 ml de água purificada e refeitos os pellets, todos levados a estufa em temperatura média de 50ºC por até 72h, em seguida armazenados em refrigeradores. Água e ração para todos foi *Ad Libitum*.

Os animais foram desmamados e distribuídos aleatoriamente em grupos experimentais: 1) GP – grupo padrão, recebeu apenas a dieta padrão – NUVILAB até o final do experimento; 2) GS – grupo sem tratamento, controle negativo, recebeu apenas a dieta adaptada – Hiperlipídica até o final do experimento, sem nenhum tratamento; 3) GE – grupo estatina, controle positivo, recebeu a dieta hiperlipídica e foi tratado por 5 semanas com uma estatina - Rosuvastatina; 4) GDH 125 – grupo dieta hiperlipídica tratado por 5 semanas com 125 mg/mL de extrato do endocarpo com a semente *Persea Americana Mill*; 5) GDH 125 + E – grupo dieta hiperlipídica tratado por 5 semanas com 125 mg/mL de extrato do endocarpo com a semente *Persea americana mill*, associado ao exercício físico; e 6) GDH 250 – grupo dieta hiperlipídica tratado por 5 semanas com 250 mg/mL de extrato do endocarpo com a semente *Persea americana mill*.

O extrato ESP (extrato do endocarpo com a semente de *Persea americana mill*) foi administrado nos animais durante 5 semanas, por gavagem, após diluição em água purificada e sonificação por 20 min. As dosagens foram preparadas respeitando as concentrações testadas. O exercício físico foi feito 5 vezes por semana, 30 minutos depois da administração do extrato. O plano de treino levou em consideração a adaptação dos animais por 1 semana, o aquecimento, o ápice e a volta à calma do treino durante as demais quatro semanas.

Avaliação do desenvolvimento da obesidade e da síndrome metabólica

O desenvolvimento da obesidade foi avaliado, antes, durante e após a administração da dieta hiperlipídica, pelo cálculo do Índice de Lee [(peso corporal (g)$^{1/3}$/comprimento naso-anal (cm) x 1000] (BERNARDIS & PATTERSON, 1968), pelo monitoramento glicêmico e lipídico plasmático e através do Índice de Adiposidade (%) seguindo a seguinte fórmula: gordura total/peso corporal final (TAYLOR & PHILIPS, 1996).

Durante todo o período de tratamento o consumo de ração e a avaliação do desenvolvimento ponderal foram realizados três vezes por semana. O consumo alimentar dos animais foi avaliado pela diferença do peso entre a ração abastecida e sobrada na gaiola.

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e Teste de tolerância à insulina (TTI)

Os animais com hiperglicemia induzida, foram mantidos em jejum alimentar de 6h-8h, respeitando o jejum natural do animal que ocorre no turno manhã, executando o teste no turno tarde e com fornecimento de água *ad libitum*, foram submetidos, inicialmente, a coleta de uma alíquota de sangue (100µl) pela cauda para verificar os níveis basais de glicose (t zero), utilizando um glicosímetro digital (Accu-Chek Active®; Roche Diagnostic System, Branchburg, NJ, EUA). Ambas as variáveis foram analisadas em estágio inicial da hiperglicemia induzida e nos intervalos destinados conforme o protocolo de 15, 30, 60 e 120 minutos.

Para o TOTG foi realizado após administração oral de glicose (4g/kg peso corporal) por gavagem, no qual, utilizou uma sonda metálica contendo protetores esféricos nas pontas, sob uma introdução gentil, sem riscos e sem ferimentos. Esta cânula, especificamente, possui 4 cm de tamanho. A substância utilizada teve condições de PH 7,4, viscosidade aquosa e o volume calculado de acordo com o peso do animal, na proporção de 0,1 mL/10g (para camundongos) e para o TII houve administração da insulina, na dose aproximada de 30 UI/Kg de peso corpóreo, via subcutânea, em cada animal. Então, novas alíquotas de sangue foram coletadas nos tempos 15, 30, 60 e 120 minutos após a injeção de insulina.

Dosagens bioquímicas (Coleta de sangue)

Foram determinadas as concentrações de glicose (GL) pelo glicosímetro Accu-Chek, colesterol total (CT), colesterol-HDL (CT-HDL), colesterol-LDL (CT-LDL), triglicérides (TG), AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), através de método colorimétrico (espectrofotometria), utilizando kits comerciais, conforme técnica descrita pelo fabricante (Bioclin Kit test, Brasil). A coleta foi executada após jejum de 12h, o sangue centrifugado a 3000 rpm por 10min.

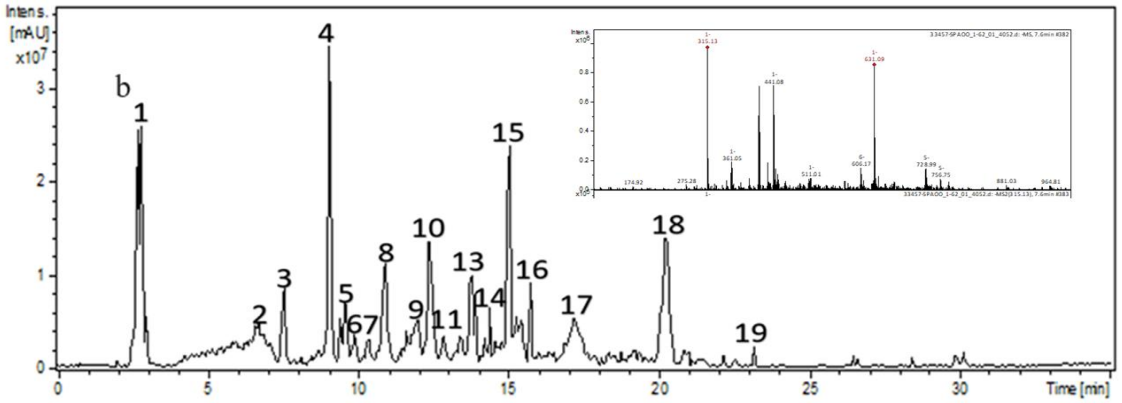
Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M). As diferenças entre os grupos experimentais foram detectadas por meio de teste *t*-Student e/ou análise de variância (ANOVA), o pós-teste aplicado em múltiplas comparações foi o Newman Keuls, usando GraphPad Prism, Inc software, versão 6.00 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$ (95% CI).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cromatografia do ESP revelou a presença de vários compostos e a espectrometria apresentou fragmentos das substâncias oriundas da análise *eletrospray* (ESI), no modo positivo, até 2000 Da e está representada na **Figura 17.1**, mostrando os picos dos diferentes compostos identificados. Encontramos a presença de derivados de polifenóis e taninos condensados pela presença de espectros com bandas características dessas classes, na amostra analisada (**Figura 17.1**). Um total de 12 compostos foi identificado no ESP (**Tabela 17.1**).

Figura 17.1 Perfil cromatográfico e espectrometria de massas $[M-H]^+$ do extrato do endocarpo com a semente *Persea americana mill* (ESP) hidroetanólico (7:3) adquirido por HPLC-UV/VIS e LC-MS-ESI



Legenda: Utilizou-se um sistema de HPLC-PDA-VIS de alta eficiência – λ 254nm, modelo Shimatdzu UFLC (Phenomex) e LC-MS por infusão direta (Esquire 2000 Plus, Bruker Daltonics), analisador quadrupolo íon trap em modo tandem, com ionização por eletronebulização (ESI).

Muitos são os fatores que prejudicam a qualidade da saúde, como alterações genéticas, hereditárias e ambientais. Muitas também são as buscas por intervenções que visam limitar esses prejuízos, especialmente, através de produtos naturais. Para este estudo, o foco foi reduzir ou controlar os fatores de riscos cardiovasculares e/ou diabetes mellitus tipo 2, desenvolvidos por fatores ambientais, e tratá-los com extrato natural das partes associadas: endocarpo com a semente de *Persea americana mill*, popularmente conhecido como abacate.

A polpa do fruto já é bastante pesquisada e comercializada, pois seus benefícios relacionados à saúde, controle do colesterol e na prevenção de doenças cardiovasculares, são reconhecidos mundialmente. Por conta disto, suas partes têm sido cada vez mais estudadas, incluindo a semente e o endocarpo, ora descartada, ora consumida pela população, sem muitos precedentes científicos (DUARTE *et al*., 2016).

Poucos estudos se arriscaram a testar as propriedades da semente em benefício da saúde cardiovascular e/ou diabetes mellitus tipo 2, e pouquíssimos foram publicados caracterizando os compostos químicos identificados no endocarpo. Nenhum, até este momento, analisou o poder da associação dessas partes para a saúde do coração e/ou diabetes tipo 2 em experimentos biológicos.

Nesta investigação foram detectados por meio da técnica de Cromatografia líquida por HPLC-UV-VIS de alta eficiência – λ 254 nm, Espectrometria de massas LC-MS-ESI até 2000 Da, compostos majoritários, os taninos condensados, provenientes dos flavonoides denominados catequinas, especificamente, os condensados de catequinas (3,2/289), proantociandinidas B_1 (3,6/1151), trímeros (3,8/863) e tetrâmeros de catequinas (3,6/1151). Entretanto, outras substâncias importantes para a saúde também foram identificadas neste extrato, entre elas, os ácidos fenólicos: Quínico (3,07/191); Cafeico (3,1/179); e Cumárico (3,5/163). Outro composto encontrado foi a Galatocatequina (6,4/441) (catequina+ácido gálico) um excelente antioxidante (**Tabela 17.1**).

Tabela 17.1 Elucidação das moléculas do extrato do endocarpo com a semente *Persea americana milll* (EPS) por LC-MS-ESI

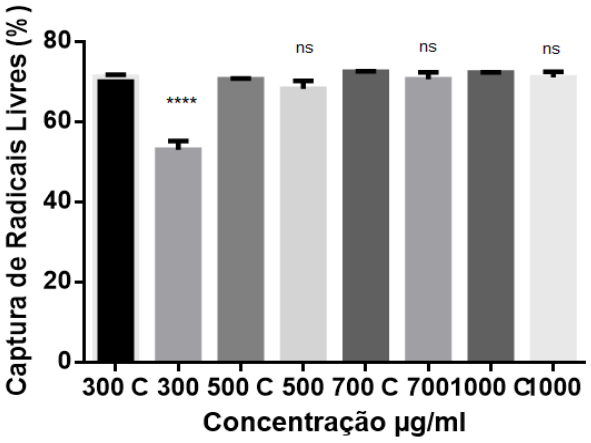
NO DE ORDEM	TR	$[M-H]^-$	MS^N	SUBSTÂNCIA
01	3,07	191	179	Ác. Quínico
02	3,1	179	161	Ác. Cafeico
03	3,2	289		Catequina
04	3,6	1151	863;577;289.	Tetrâmero de catequina (Proantocianidina B1)
05	3,5	163		Ác. Cumárico
06	3,8	863	577;289.	Trímero de catequina
07	4,6	861	575;289.	Trímero de catequina
08	4,8	1151	863;577;289.	Tetrâmero de catequina (Proantocianidina)
09	5,4	1149	861;575;289.	Tetrâmero de catequina (Proantocianidina)
10	6,4	441	289	Galatocatequina(catequina+ác.gálico)
11	6,7	433	301	Quercetina-O-deoxisosideo
12	7,0	609	301	Rutina
13	7,1	271	151	Naringenina

Legenda: Para análise foi realizado LC-MS, Esquire 2000 Plus, Bruker Daltonics, com analisador quadrupolo íon trap em modo tandem, com ionização por eletronebulização (ESI). As condições de ionização foram as seguintes: voltagem de eletro *spray* com fonte de íons a 35 V, um potencial de 4,0 kV, tensão capilar de -90V, lentes de tubo de -100 V, temperatura a 280°C e um fluxo de 5 µL/min. A dessolvatação foi facilitada utilizando uma corrente de fluxo de 7,0 L/min. As análises realizadas no modo full scan com MS2, com ionização negativa, na faixa de 100 a 2000 m/z.

Um artigo abordou a identificação de 84 compostos no endocarpo e na semente, distribuídos em oito subclasses, sendo 45 identificados pela primeira vez em sementes de abacate e utilizando uma técnica de extração semelhante a utilizada por este estudo. Três classes de metabólitos secundários, taninos condensados, ácidos fenólicos e flavonoides também foram os majoritários que tiveram destaque pelo artigo, em ambas as amostras. Ressaltando, foi a primeira vez que a literatura delineou detalhadamente o perfil fenólico utilizando uma técnica tão avançada, extração acelerada de solvente (ASE) e cromatografia líquida Q-TOF de precisão-massa de ultra definição (FIGUEROA *et al.*, 2018). E, foi a primeira vez que um estudo ousou executar experimentos *in vivo* para avaliar os efeitos do extrato (ESP) na redução ou controle da SM como este o fez.

O efeito antioxidante do extrato hidroetanólico das partes associadas do fruto *Persea americana mill* utilizando o método de captura de radicais livres nas concentrações testadas estão com valores superiores a 50% ($p < 0,0001$), sendo que a maioria está em torno de 70%, equiparando-se aos valores do controle que não foram significativos (**Figura 17.2**).

Figura 17.2 Efeito antioxidante (DPPH) do extrato do endocarpo com a semente *Persea Americana Mill* (ESP)

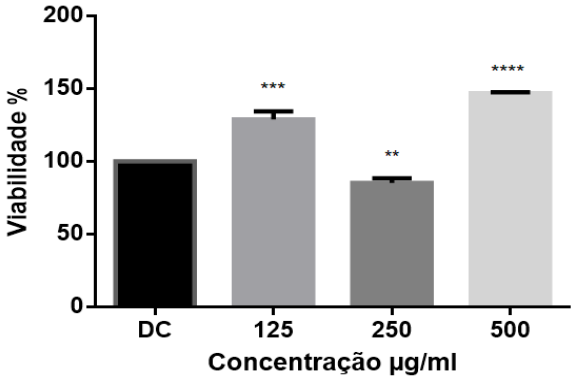


Legenda: Captura de radicais livres (%) do ESP foi determinado através de teste *in vitro*, DPPH (2,2- difenil-1-picril-hidrazil), no comprimento de onda de 515/517 nm, nas concentrações 150/300/500/700 e 1000 µg/mL. Todas as amostras foram diluídas em 1000µL de MeTOH e 1000µl H_20 (1:1), respeitando a proporção de 2 mg em 2 mL. O ácido gálico foi a substância controle. As diferenças entre os grupos foram avaliadas por análise de variância *Two-way* ANOVA Ordinary, seguido do pós-teste Newman-Keuls. *** *p*<0,0001 e ns – não significativo em comparação às concentrações controle. Foram avaliadas pelo programa GraphPadPrism 6.0 (*p*<0,5).

O nível de toxicidade celular é muito baixo nas concentrações testadas e algumas foram menos tóxicas em relação aos valores alcançados pelo controle como, por exemplo, na concentração de 500 µg/mL (*p* < 0,0001) foi 50% menos tóxico comparado a substância controle (**Figura 17.3**).

Através do acompanhamento do consumo de ração, foi confirmado por esta pesquisa que uma alimentação saudável e equilibrada favoreceu para o animal manter uma estabilidade nutricional em relação à vontade de comer, enquanto a dieta rica em lipídeos promoveu o desequilíbrio na sensação de fome, ora para mais e ora para menos. Fator que pode ter influenciado também na alteração do peso final. No entanto, nos grupos tratados com EPS a redução foi ainda maior no grupo que praticou exercício físico (p<0,05) tanto comparado ao DC (Controle) quanto ao DE (Grupo tratado com estatina) (p<0,001). Mas, todos os grupos tratados com o ESP tiveram diferenças significativas em comparação com o DE (p<0,001) e não significativa (ns) em relação ao DC, embora, o consumo de ração tenha sido menor.

Figura 17.3 Nível de toxicidade do extrato hidroetanólico do endocarpo com a semente *Persea Americana Mill* (ESP)



Legenda: Viabilidade celular (%) concluído por meio do teste *in vitro*, MTT (brometo de 3-4,5 dimetiltiazol-2-il-2,5-difenil tetrazólio), nas concentrações de 75/150/300 e 600 µg/mL. As amostras foram diluídas em 2 mL de H_20 mili-Q, utilizando células macrófagos Raw, mantidas em meio DMEM, soro bovino 10% v/v, em estufa por 5% v/v de CO_2 e 37º C. As diferenças entre os grupos foram estabelecidas com a análise de variância *Two-way* ANOVA Ordinary, seguido do pós-teste Newman-Keuls. **p*<0,05, ***p*<0,01 e *** *p*<0,0001 quando comparado ao DC (Controle). Foram avaliadas pelo programa GraphPadPrism 6.0 (*p*<0,5).

O consumo de ração deste estudo foi análogo aos identificados por outros estudos, onde o grupo experimental também teve uma ingestão alimentar inferior ao do controle. Isto pode ser explicado por que uma alimentação saudável e equilibrada é metabolizada de forma

mais rápida pelo organismo, conseguindo manter o consumo mais elevado e estável (PEREIRA *et al.*, 2018).

A dieta hiperlipídica administrada aos camundongos desenvolveu obesidade, provocando alterações metabólicas no organismo dos animais obesos, em pelo menos três dos fatores de risco para a síndrome metabólica, como obesidade central, intolerância à insulina e aumento do colesterol total (**Tabela 17.2**).

Tabela 17.2 Desenvolvimento da síndrome metabólica em camundongos *Swiss* com dieta hiperlipídica induzida

	Grupos de estudo		
	Dieta padrão (n=8)	**Dieta Hiperlipídica (n=8)**	***P***
Peso inicial (g)	36.33±1,62	35.35±5,48	<0,001
Peso final (g)	41.78±1.61	51,56±4,27	0,0088
Índice de Lee Antes	170.8±3.44	177,2±2.69	0,5371
Índice de Lee Início do tratamento	176,1±3.10	185,87±2.71	0,0093
Índice de lee Depois do tratamento	180.1±2,93	187,3±3,22	0,0089
IA (%)	2,85±0,003	5,24±0,004	<0,0001
Consumo total de ração (g)	56,67±0,32	50,87±7,85	0,0168
Glicose (mg/dl)	107,75±6,39	193,07±3,012	0,0057
TTI (mg/dl/11sem)	81,65±1,52	165,17±1,53	<0,0001
TOTG (mg/dl/11sem)	287,4±4,76	354,86±4,18	0,0153
CT	100.6±4.5	130±4,1	<0,001

Legenda: O peso inicial (g), peso final (g), índice de Lee antes, no início e no fim do tratamento, IA (índice de adiposidade), consumo total da ração (g), glicose, TTI (teste de tolerância à insulina), TOTG (teste de intolerância à glicose) e CT (colesterol total) tiveram seus valores representados em média ± erro padrão da média. As diferenças foram analisadas pelo teste ANOVA, seguido do pós-teste Newman-Keuls e Teste t de Student para o IA.

Neste estudo, o peso corporal médio dos camundongos foi medido ao longo de todo o experimento. Porém, teve como marco para comparação dos dados os cortes que indiciaram a indução hiperlipídica e o início do tratamento. Claramente, o peso corporal do grupo controle permaneceu abaixo dos induzidos com dieta hiperlipídica durante toda a intervenção experimental, houve diferença estatística significante (Tabela 17.2/p <0,01). Entre os demais grupos, os dois que receberam as doses de 125 mg/Kg e os que tiveram associado à dose mínima, o exercício físico, conseguiram diminuir o peso de forma mais expressiva em relação aos outros grupos hiperlipídicos.

Em outra pesquisa, houve o detalhamento dos efeitos antiobesidade obtidos com a polpa, no entanto, nada foi descrito ou discutido sobre este efeito utilizando a semente, mesmo tendo sido realizado uma revisão minuciosa sobre os estudos publicados relacionando a polpa, semente e a casca do abacate na SM (TABESHPOUR; RAZAVI; HOSSEINZA-DEH, 2017).

Nesta pesquisa, obteve-se indícios de que houve diminuição de peso em dois grupos, especialmente, quando a dose avaliada recebeu suporte do exercício físico aeróbico como parte do tratamento, evidenciando a importância de analisar diferentes doses e de associar outras intervenções naturais (TABESHPOUR; RAZAVI; HOSSEINZADEH, 2017).

Ao predizer sobre obesidade geral em indivíduos, busca-se o indicativo Índice de Massa Corpórea (IMC), este indicativo é forte para alertar quanto aos riscos cardiovasculares em pessoas não hipertrofiadas (SANTOS, *et al*., 2019). O IMC se equivale ao Índice de Lee, também um indicador de obesidade para animais. Mais uma vez, os grupos submetidos às doses mínimas do ESP de 125 mg/kg e 125 mg/kg associada ao exercício físico foram destaques, obtendo os menores valores no Índice de Lee. O ESP administrado nas menores doses, com ou sem exercício, foi eficiente em reduzir a obesidade induzida nos camundongos quando comparados ao DE ($p<0,05$). Na literatura, a obesidade foi caraterizada como uma inflamação crônica, identificando alterações significativas entre as adipocinas, IL-6, TNF-α, leptina que foram elevadas contribuindo para a inflamação, enquanto a adiponectina foi diminuída (anti-inflamatória), causando disfunções fisiológicas importantes no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e/ou diabetes mellitus tipo 2 (PRADO *et al.*, 2009). Neste estudo, observou-se que a interação ESP e exercício físico foi essencial para reduzir o índice de Lee, explicado pelo efeito de modular diretamente o processo inflamatório, obtendo respostas positivas no controle da inflamação de organismos obesos (BARROSO, 2019).

Podendo ser confirmado através do Índice de Adiposidade (%), calculado neste experimento, cuja gordura visceral e total foi levada em consideração por meio dos sítios adiposos: Retroperitoneal e Epididimal. A diferença estatística foi presente entre os grupos controle e hiperlipídico (Tabela 2/p <0,0001), principalmente, entre o DC *versus* DS (p <0,0001) e o grupo DS *versus* 125 mg/kg + Exercício físico e 250 mg/kg (p <0,05). Estes resultados foram compatíveis aos dados publicados, onde a obesidade ocorreu também elevando os níveis de gordura visceral após camundongos ingerirem a ração NUVILAB alterada e enriquecida com lipídios, mesmo método utilizado por esta pesquisa. Ambos os resultados foram confirmados pela diminuição dos níveis de HDL, elevação dos níveis de TG e LDL constatados nos respectivos estudos (BARROSO, 2019). A gordura visceral aumentada tornam os riscos cardíacos maiores, incluindo os riscos de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, porque alteram também as funções hepáticas, desordenando os níveis de glicose no organismo (BARROSO *et al.*, 2002; BARROSO, 2019). Sendo esse, outro fator que pode ser alterado em razão da elevação dos níveis de gordura visceral e verificado neste experimento. O peso do fígado não apresentou diferenças estatísticas corroborando com os dados da literatura. No entanto, embora, a diferença não tenha sido perceptível, o tecido hepático continua exercendo um papel essencial para o acompanhamento desse tipo de inflamação (PEREIRA *et al.*, 2018).

A obesidade acumula gorduras no tecido adiposo como respostas a hábitos alimentares não saudáveis, provocando desequilíbrio energético negativo. Assim, continua sendo uma preocupação mundial que cresce a cada ano, além de ser um forte fator para desencadear a SM. Por isso, tem sido muito importante perder peso, diminuir o processo inflamatório para reduzir ou controlar a síndrome (MONIKA e GRETHA, 2016). Como

o sobrepeso e a obesidade são preocupações reais em desencadear uma inflamação que podem desenvolver diferentes fatores para a SM, é interessante refletir a possibilidade de se obter um produto natural, de baixo custo com funções antiobesidade, sem descartar a necessidade de praticar o exercício físico.

O extrato hidroetanólico do endocarpo com a semente *Persea americana mill* utilizado para tratar a síndrome metabólica induzida em camundongos *Swiss* revelaram resultados promissores, principalmente quando está associado à prática regular de exercícios físicos. No entanto, embora os níveis de toxicidade não tenham sido efetivamente comprovados em testes *in vitro*, em experimentos *in vivo* não foi possível precisar os efeitos negativos e/ou positivos dos níveis de toxicidade hepática.

Os resultados do lipidograma detectados por este estudo revelaram diferenças estatísticas significantes (**Tabela 17.3**/*p* <0,001) que comprovaram o desequilíbrio no CT do DS comparado ao DC. Entre os grupos tratados, as doses mínimas testadas de 125 mg/kg com exercício físico e a maior de 250 mg/kg obtiveram as taxas com as maiores reduções (*p* <0,05) em relação DS. Mas, foi no grupo que praticou treinamento físico que houve o melhor resultado, chegando a 101,6 mg/dl, atingindo uma redução média de 22% em relação ao grupo que recebeu o tratamento padrão com a Rosuvastatina - 130 mg/dl.

Tabela 17.3 Lipidograma dos camundongos com síndrome metabólica induzida, tratados com extrato do endocarpo com a semente *Persea Americana Mill*

	GRUPOS DE ESTUDO						
	DC(n=8)	**S(n=8)**	**DE**	**125mg/kg**	**125 mg/kg + E**	**250mg/kg**	***P***
CT(mg/dl)	100,6±5,5	130±3,5	117,1±6,4	121,6±3,9	101,6±4,8	107±6,8	0,0021
TG(mg/dl)	64,85±5,8	100,4±11	73,7±5,0	77±3,2	70,7±6,6	87,3±6,4	0,0101
HDLC (mg/dl)	66,5±12	62±5,8	96,8±13	103,6±3,3	110,2±7,9	102,4±6,0	0,0073
LDLC (mg/dl)	-1,65±5,9	16,7±8,3	-11,6±2,3	-3,4±3,1	-12±5,2	-6,8±7,2	0,0219
AST(mg/dl)	240,1±33	172,3±16	106,8±7,1	109,2±7,1	195,8±49	205,5±38	0,0107
ALT(mg/dl)	38±4,1	21,6±4,6	26,6±2,1	33,7±5,2	52,8±10	29,9±9,5	0,0368
Índice AST/ALT	5,6±5,2	17,2±15	3,86±3,4	3,22±3,3	3,72±5,6	4,92±2,7	0,0007

Legenda: O CT (clesterol total), TG (triglicerídeos), Lipoproteína de alta densidade (HDL-C), Lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) foram avaliados por meio do método colorimétrico (espectrofotometria), utilizando kits comerciais, conforme técnica descrita pelo fabricante (Bioclin Diagnóstica AS, Brasil). O índice AST/ALT foi calculado com base nos dados obtidos pelo teste colorimétrico. DC: Dieta do Grupo Controle. DS: Dieta do Grupo Sem Tratamento. DE: Dieta do Grupo Estatina. 125 mg/Kg: Dieta do Grupo tratado com o extrato na dose de 125 mg/Kg. 125 mg/Kg + E: Dieta do Grupo tratado com o extrato na dose de 125 mg/Kg associado ao exercício físico. 250 mg/Kg: Dieta do Grupo tratado com o extrato na dose de 250 mg/Kg. Os resultados obtidos tiveram seus valores expressos em média ± erro padrão da média. A diferença foi analisada pelo teste ANOVA (One-way), seguido do pós-teste Newman-Keuls.

Quanto à análise dos TG, a dieta hiperlipídica foi eficiente em provocar altas taxas, verificado pela diferença significativa (Tabela 3/ *p* <0,001) encontrada entre o DS

(100,4 md/dl) e o DC (64,85 mg/dl). As doses tratadas com estatina e com 125 mg/kg complementado com o exercício físico foram significantes em relação DS (*p* <0,05), enquanto os grupos 125 mg/kg (77 mg/dl), 125 mg/kg mais o exercício físico (70,7 mg/dl) e o 250 mg/kg (87,3 mg/dl) foram ns (não significativo) em comparação ao DE (73,7 mg/dl) e ao DC (64,8 mg/dl).

Constataram que a polpa e a semente é um excelente redutor do perfil lipídico através do estudo executado em ratos induzidos por dieta hiperlipídica por 6 semanas. As reduções nos níveis séricos de CT, TG e LDL-C, bem como o aumento do HDL-C, foram significativas, principalmente, nas sementes (SHEHATA E SOLTON, 2013).

Analisando os níveis de HDL e LDL neste estudo, percebeu-se que não obteve diferenças estatísticas significantes entre os grupos tratados com o EPS. Contudo, o grupo tratado com 125 mg/kg mais o exercício físico (110,2 mg/dl - p<0,05) foram diferentes estatisticamente em comparação ao DS (62 mg/dl) e DC (66,5 mg/kg). Já comparado ao DE (96,8 mg/dl) ns (não foi significante). Os valores de LDL-C identificados com maior discrepância significativa foram nos grupos DE (-11,6 mg/dl), 125 mg/kg associado ao exercício físico (-12 mg/dl) e o 250 mg/kg (-6,9 mg/dl) em comparação ao DS (16,75 mg/dl - p<0,05). Não tendo significância entre o grupo 125 mg/kg e o DS, entretanto, os níveis foram menores para o 125 mg/kg (-3,4 mg/dl).

Um estudo publicou os efeitos antipolipemiantes da semente *Persea americana mill* nas doses de 450 e 900 mg/kg e teve uma diminuição significativa nos níveis de CT, TG e LDL-C, além dos níveis terem elevado para o HDL-C. O autor atribuiu o resultado obtido ao mecanismo de proliferação acentuado da organela conhecida por retículo endoplasmático liso, e à indução de enzimas englobadas na biossíntese lipídica por elas (EDEM, 2010).

Ao confrontar as doses testadas, os resultados dos estudos publicados e os encontrados neste, têm-se uma correlação eficiente cujas reduções de CT, TG e LDL-C também foram observadas, além da elevação dos níveis de HDL-C, favorecendo o fortalecimento do efeito hipolipemiante (TABESHPOUR; RAZAVI; HOSSEINZADEH, 2017; EDEM, 2010; SHEHATA & SOLTON, 2013). Ao analisar o índice AST/ALT, forte indicador para esteatose hepática não alcoólica (EHNA), o grupo DS (17,2 mg/dl – p<0,001) foi diferente estatisticamente em relação ao DC (5,6 mg/dl). Os resultados dos demais grupos, tratados com estatina e com o EPS, foram significativos ao comparar com o DS (p<0,0001), e não significativos em comparação com o DC.

O endocarpo com a semente *Persea americana mill* possui importantes constituintes com efeitos antioxidantes, hipolipemiantes que contribuem para controlar os riscos cardiovasculares e/ou diabetes mellitus tipo 2, pilares que desenvolvem a SM. E, esta pesquisa mostrou as potencialidades de um extrato oriundo dessas partes, na expectativa de identificar caminhos que conduzam à elaboração de bioprodutos naturais com efeitos mais potentes e menos danosos, ao organismo e à saúde cardiovascular ou diabetes mellitus tipo 2.

CONCLUSÃO

Foi a primeira vez que um estudo *in vivo* avaliou o extrato do endocarpo com a semente *Persea americana mill* (ESP), elevando a concentração das moléculas cujas ações

antioxidantes são predominantes, tornando os resultados mais potentes para reduzir significativamente os níveis de CT, TG, LDL-H e elevar HDL-C. Além de contribuir para a redução de peso, especialmente, quando associa ao tratamento, o exercício físico. Equiparou-se aos resultados obtidos pela droga comercializada no mercado e muitas vezes, aos dados encontrados no grupo controle. Entretanto, vale ressaltar, que embora, os resultados dos níveis das enzimas AST e ALT tenham atingidos níveis satisfatórios, é necessário execuções de mais testes relacionando à toxicidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI, H., Houghton P,J., SOUMYANATH A. Apha-amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; Whit particular reference to Phylanthus amarus. Journal Ethnopharmacology. v.107, p.449-55, 2006.

ASSIS, C.S. Avaliação dos efeitos tóxicos in vitro e in vivo do extrato hidroetanólico dos frutos de Genipa americana L. (Rubiaceae) em camundongos Swiss. [Dissertação] Rio Grande do Norte, Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, 2015.

BARROSO SG; DE ABREU VG; FRANCISCHETTI EA. A participação do tecido adiposo visceral na gênese da hipertensão e doença cardiovascular aterogênica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. n.78, v. 6, p.618, 2002.

BAZZO, A. Aplicação e caracterização do caroço de abacate (Persea Americana mill) como adsorvente na remoção do corante violeta cristal. [Dissertação] Rio Grande do Sul: Ciências dos Materiais da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.

BERNARDIS, L.L. & PATTERSON, B.D. Correlation between 'Lee Index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. Journal of Endocrinology, n. 4, v. 40, p. 527, 1968.

CREDIDO, E.V. Estudo do efeito do abacate nos lípideos sanguíneos em humanos. [TESE] São Paulo, Campinas: Universidade estadual de Campinas; 2010.

DUARTE, P.F. *et al*. Abacate: características, benefícios à saúde e aplicações. Ciência Rural. Santa Maria, n.4, v.46, p.747, 2016.

EDEM D. Antihyperlipidemic effects of ethanolic extracts of aligátor pear seed (Persea Americana a mill) in alloxan-induced diabetic rats. Pharmacologynoline. v.1, p. 901, 2010.

FIGUERO A, *et al.* Comprehensive characterization of phenolic and other polar compounds in the seed and seed coat of avocado by HPLC-DAD-ESI-QTO-MS. Food Research International. v.105, p.752, 2018.

FURLAN C.M., *et al*. Flavonoids and antioxidant potential of nine Argentinian species of Croton (Euphorbiaceae). Brazilian Journal Botanic. v.38, 2015.

HASENCLEVER L.; *et al*. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. Ciência&Saúde. v,22, p. 2559, 2017.

HOSTETTMANN K. *et al*. 1ª ed. Princípios ativos de plantas superiores. EDUFSCAR: São Paulo, p.152; 2003.

LEONEL S.; SAMPAIO AC. Abacate: aspectos técnicos da produção. UNESP: p. 239, 2008.

MARCARINI, M. & MENDES, K. G. Síndrome Metabólica e a sua relação com o estado nutricional em adolescentes – variabilidade de critérios diagnósticos. Scientia Médica. n 02, v. 23, p.108, 2013.

MONIKA, P. & GEETHA, A. Effect of hydroalcoholic fruit extract of Persea americana Mill. on high fat diet induced obesity: a dose response study in rats. Indian Joournal Experimental Biology. v.54, p.370, 2016.

OCTÁVIO, J. Produtores de Abacate querem conquistar o mundo. Revista Rural. v.6, 2020.

PRADO WL. *et al.*; Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. Revista Brasileira de Medicina do Esporte. v. 15, p. 378, 2009.

PEREIRA, J.L.; *et al*. Ganho de peso e alterações metabólicas em camundongos submetidos à dieta hiperlipídica. Ciência&Saúde. v.11, p.51, 2018.

PRISTA, LN *et al.* v.1, 5ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian. Tecnologia Farmacêutica. Lisboa: p. 199-478; 1995.

SANTOS, M.A.Z. *et al*. Efeito dos processos de secagem da polpa e extração do óleo de abacate no perfil de ácidos graxos. Revista Magistra, v.26, p.149, 2014.

SHEHATA, M. & SOLTAN, S.S. Effects of bioactive componente of kiwi fruit and avocado (fruit andseed) on hypercholesterolemic rats. World Journal of Dairy & Food Sciences. v. 8, p.82, 2013.

TABESHPOUR J., RAZAVI, B. M., HOSSEINZADECH, H. Effect of avocado (Persea Americana) on Metabolic Síndrome: A comprehensive Systematic Review. Phytotherapy. v. 31, p.819, 2017.

TAYLOR BA; PHILIPS SJ. Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. Genomics. v.34, p. 389, 1996.

BARROSO, W. Modulação dos parâmetros metabólicos e inflamatórios pelo extrato hidroalcóolico das cascas verdes de *Musa Cavendish* na doença do fígado gorduroso não alcóolico. [TESE] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO. World health statistics. Geneva: World Health Organization, p48; 2016

Capítulo 18

ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DAS SÍNDROMES HIPERTENSIVAS GESTACIONAIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ayana Georgia Barros de Queiroz Teixeira (1)
Brenda de Sousa Oliveira (1)
Bruna da Silva Ferreira (1)
Fernanda Sousa Silva (1)
Geórgia Gama Bonifácio (1)
Isabela Xavier Moura Oliveira 1
Isabella Alves dos Santos (1)
Júlia Oliveira da Silva (1)
Karina Diaz Leyva de Oliveira (1)
Mônica Alves Flor (1)
Paloma Vieira Bezerra (1)
Pedro Afonso Barreto Ferreira (2)
(1) Discente–Universidade Rio de Verde – Campus Formosa.
(2) Docente–Universidade Rio de Verde – Campus Formosa.

Palavras-chave:
Eclâmpsia; Pré-eclâmpsia; Hipertensão.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, resultante de diversos fatores e que pode ocasionar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Na gravidez, a HAS é considerada um fator de risco, pois a gestante pode desenvolver complicações que afetam o sistema vascular, hepático, renal e cerebral. Por sua vez, o bebê pode sofrer restrição de crescimento intrauterino, descolamento prematuro da placenta, sofrimento fetal, morte intraútero, baixo peso e prematuridade (CAPOBIANCO, 2019).

Na gestação, as síndromes hipertensivas podem ser classificadas em hipertensão crônica (HC), pré-eclâmpsia (PE), eclâmpsia (E), pré-eclâmpsia superposta à hipertensão crônica e hipertensão gestacional (HG), de acordo com o Estudo da Hipertensão Arterial na Gravidez do Programa Nacional de Hipertensão Arterial (EUA) e pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – FEBRASGO (BR) (FREIRE & TEOLDI, 2009).

As síndromes hipertensivas, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), representam a segunda maior causa de morte materna. No Brasil, no ano de 2011 representaram cerca de 20% das mortes maternas, sendo que 56% desses casos aconteceram no período gestacional (FERREIRA *et al.*, 2016).

Apesar de inúmeros fatores e teorias sugeridas para explicar as possíveis causas, a etiologia da síndrome hipertensiva gestacional (SHG) é pouco conhecida. Dentre os fatores de risco que contribuem para a sua ocorrência, destacam-se a primeira gestação com idade inferior a dezessete anos. Sabe-se, portanto, que adolescentes gestantes possuem maior tendência a apresentar SHG devido a imaturidade de órgãos e sistemas, desinformação e dificuldade de acesso ao serviço de saúde (BACELAR *et al.*, 2017). Outros fatores de risco como obesidade, doenças vasculares, alimentação inadequada e sedentarismo podem também estar presente (ARAÚJO *et al.*, 2017).

A gestação múltipla também é considerada um fator de perigo, pois há um aumento da SHG em relação à quantidade de fetos. O sofrimento psicológico, pode causar aumento de catecolaminas interferindo também na SHG. A raça negra possui forte influência para o desenvolvimento da síndrome hipertensiva e colabora com maior prevalência em gestantes negras. Além disso, história familiar de pré-eclâmpsia e eclâmpsia são determinantes para as síndromes hipertensivas gestacionais (SANTOS *et al.*, 2012).

Apesar da alta cobertura do pré-natal realizada por profissionais da saúde, a mortalidade materna por hipertensão arterial é elevada. Nesse sentido, é necessário que os profissionais de saúde conheçam suas características para evitar que as gestantes possam adquirir complicações. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi identificar as evidências disponíveis na literatura sobre as síndromes hipertensivas gestacionais.

MÉTODO

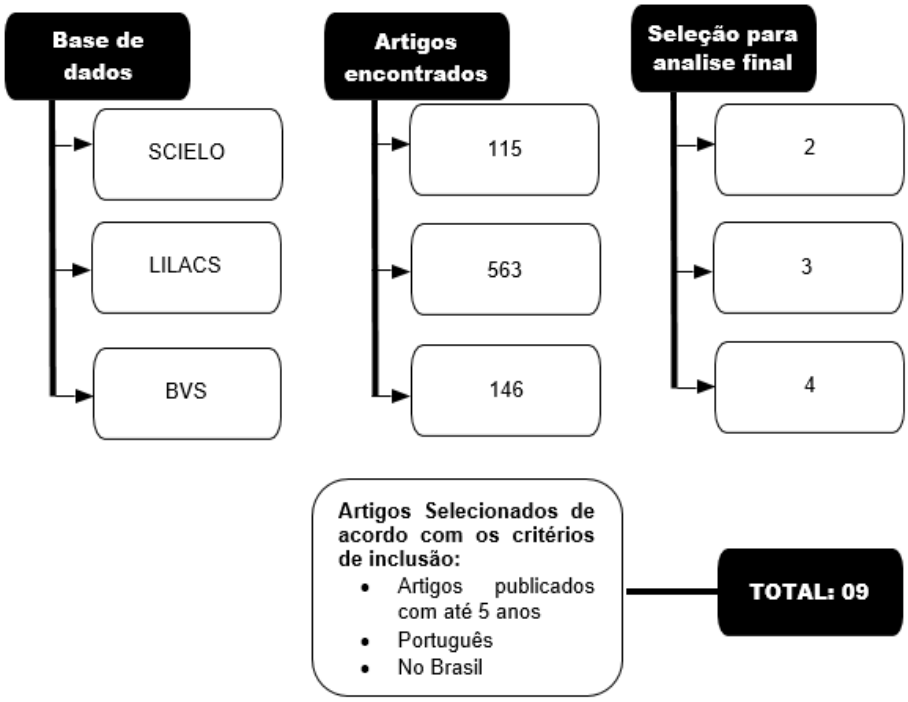
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de 2016 a maio de 2021, por meio de pesquisa nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Biblioteca virtual da saúde (BVS): Banco de Dados em Enfermagem (BDENF) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os descritores “Eclâmpsia”, “Pré Eclâmpsia” e “Hipertensão induzida pela gravidez”. Dessa forma, foram encontrados 824 artigos,

posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos cinco anos, no idioma português, disponível na íntegra gratuitamente e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: a data de publicação superior a 5 anos (contados a partir de maio de 2021); língua estrangeira; não estar relacionado com objetivo e tema desta pesquisa; e artigos não associados às ciências da saúde.

Após os critérios de seleção restaram apenas 83 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados, sendo selecionados apenas 09 artigos para a leitura final (**Figura 18.1**). Os resultados foram apresentados em tabela, ou de forma descritiva, divididas em categorias temáticas abordando: complicações da gravidez e síndrome hipertensiva gestacional.

Figura 18.1 Fluxograma das publicações encontradas. Formosa, GO, 2021



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontradas 824 publicações. Após análise resultou-se na seleção inicial de 83 artigos nas plataformas, conforme os critérios de inclusão e exclusão. Para análise final, após a leitura do texto na íntegra, foram selecionados 09 trabalhos para elaboração da revisão integrativa (**Figura 18.1**).

Dos 09 trabalhos, 02 estavam disponíveis na base de dados SciELO, 04 na BVS, e 03 LILACS (**Figura 18.1**). Os estudos apresentavam os seguintes delineamentos: artigo de opinião; estudo de prevalência; guia prático; relato de caso; estudo transversal retrospectivo; estudo quantitativo de delineamento documental; revisão de literatura; estudo descritivo documental com abordagem quantitativa; e estudo observacional/pesquisa qualitativa (**Quadro 18.1**).

Quadro 18.1 Artigos encontrados na revisão sistemática

AUTOR	ANO/BASE DE DADOS	TÍTULO	OBJETIVO	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RESULTADOS
AGUEMI, A.K.	2021, SciELO	Indicadores maternos para monitorar hospitais da Rede Cegonha: uma proposta	Propor a adição de sete novos indicadores maternos para aprimorar a avaliação da assistência obstétrica no próximo ciclo de avaliação.	Artigo de opinião	Os novos indicadores propostos são: uso da classificação de Robson para monitorar as taxas de cesáreas, uso do sulfato de magnésio nos casos de pré-eclâmpsia/eclâmpsia, utilização de suplementos de cálcio pelas gestantes, transfusões de sangue e histerectomia no parto/puerpério, manejo da sepse puerperal, inserções do DIU no pós-parto/pós-abortamento e educação permanente
ANTUNES, M.B *et al.*	2017, BDENF – Enfermagem / BVS	Síndrome hipertensiva e resultados perinatais em gestação de alto risco	Analisar os resultados perinatais de gestantes de alto risco com síndrome hipertensiva.	Estudo de prevalência	Da amostra, 25,32% apresentaram síndrome hipertensiva; 14,36% foram classificadas com hipertensão arterial, 6,73% com pré-eclâmpsia; 4,02% apresentaram DHEG; e 30,65% eram normotensas. As síndromes hipertensivas na gestação relacionaram-se a resultados perinatais desfavoráveis, evidenciando a necessidade de cuidados especializados à gestante, por meio de um pré-natal especializado e de qualidade.
BORTOLOTTO, L.A. *et al.*	2018, LILACS	Crises hipertensivas: definindo a gravidade e o tratamento	Buscar o diagnóstico adequado para o melhor tratamento e desfecho clínico de situações clínicas de aumento súbito da pressão arterial (PA).	Guia de prática clínica	A avaliação clínica inicial deve conter anamnese dirigida e exame físico objetivo, devendo-se focar no órgão alvo acometido pela elevação aguda da pressão arterial. O manejo terapêutico das urgências hipertensivas deve ser feito com agentes anti-hipertensivos administrados por via oral, que tenham início de ação e tempo de duração da ação relativamente curtos (1 a 6 horas).

AUTOR	ANO/BASE DE DADOS	TÍTULO	OBJETIVO	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RESULTADOS
HENTSCHKE, M.R. *et al.*	2016, SCIELO	Caso de hemianopsia reversível no pós-parto decorrente de síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) em gestante com eclâmpsia tardia	Descrever um caso de Síndrome da Encefalopatia Reversível Posterior em gestante diagnosticada com eclâmpsia tardia, bem como seu manejo clínico.	Relato de caso	A síndrome PRES foi associada a um quadro de eclâmpsia pós-parto, apresentando evolução satisfatória com manejo adequado do quadro convulsivo e hipertensivo. O esquema terapêutico foi: enalapril 10 mg, dois comprimidos, via oral, de 12 em 12 horas, amlodipina 5 mg, dois comprimidos, via oral, de 12 em 12 horas, e clonidina, se necessário. Minutos após a nova queixa, a paciente apresentou episódio de convulsão, sendo prontamente atendida pela equipe médica: administrada hidralazina 5 ml EV, sulfato de magnésio em bomba de infusão, com melhora do quadro após 15 minutos. Após três horas, a paciente queixou-se de visão turva com perda parcial da visão do olho direito, sendo prontamente realizada uma RNM de encéfalo pela suspeita de acidente vascular encefálico. No dia seguinte, já apresentava melhora do quadro.
KERBER, G.F. & MELERE, C.	2017, BDENF Enfermagem/ BVS	Prevalência de síndromes hipertensivas gestacionais em usuárias de um hospital no sul do Brasil	Estimar a prevalência de síndromes hipertensivas gestacionais e descrever os fatores de risco maternos e fetais	Estudo transversal retrospectivo	A prevalência de síndromes hipertensivas gestacionais, na amostra estudada foi 11,1%, sendo: hipertensão gestacional (39,2%), pré-eclâmpsia (23,5%), hipertensão crônica (21,6%) e hipertensão arterial secundária (3,9%). O parto prematuro foi a complicação mais recorrente (44,4%).
MARIANO, M. S. B *et al.*	2018, BDENF – Enfermagem/ BVS	Mulheres com síndromes hipertensivas	Descrever o perfil obstétrico de mulheres com síndrome hipertensiva.	Estudo quantitativo, exploratório, descritivo, retrospectivo e de delineamento documental	A faixa etária predominante das pacientes estava entre os 16 aos 30 anos, com 68,88%; em relação ao número de partos, 55,61% eram multíparas; sobre o acompanhamento do pré-natal, 87,76% das gestantes tiveram acima de seis consultas; 89,80% das gestações eram únicas e 10,20%, gemelares; 57,27% dos recém-nascidos eram do sexo masculino e 42,73% eram do sexo feminino, apresentando 0,45% dos recém-nascidos com APGAR menor que sete no quinto minuto de vida e 99,55% com APGAR maior que sete

AUTOR	ANO/BASE DE DADOS	TÍTULO	OBJETIVO	DELINEAMENTO DO ESTUDO	RESULTADOS
POZZA, L.V. *et al.*	2016, LILACS	Crise hipertensiva gestacional	Enfatizar o diagnóstico e tratamento na urgência em frente a essas situações para diminuir desfechos desfavoráveis materno-fetais.	Revisão de literatura	Aborda definições, diagnóstico e tratamento das síndromes hipertensivas.
PATRICK, L.N. et al.	2017, BDENF Enfermagem / BVS	Cuidados pré-natais e puerperais às gestantes de um centro de saúde de Minas Gerais quanto ao risco de pré-eclâmpsia: aspectos clínicos, nutricionais e terapêuticos	Avaliar os aspectos clínicos, nutricionais e terapêuticos nos cuidados pré-natais e puerperais às gestantes de um centro de saúde de Minas Gerais quanto ao risco de pré-eclâmpsia.	Estudo descritivo, exploratório, documental, com abordagem quantitativa	Houve prevalência de gestantes jovens; idade entre 18-24 anos; primigestas; sem acompanhamento puerperal, antecedentes familiares e pessoais de doença hipertensiva. Houve predomínio de 4 refeições diárias com restrições hipersódicas. Apenas 10,8% utilizavam plantas medicinais, faziam uso de polifarmácia devido a sintomatologia múltipla da gestação, e manifestavam condutas quanto ao tratamento de modo a gerar falhas e comprometer a evolução gestacional.
VALE, E.L. *et al.*	2020, LILACS	Melhoria da qualidade do cuidado à hipertensão gestacional em terapia intensiva	Avaliar o efeito de um ciclo de melhoria da qualidade na implementação de práticas baseadas em evidências no tratamento de mulheres com doenças hipertensivas gestacionais admitidas em Unidade de Terapia Intensiva Materna (UTIM).	Estudo observacional/ pesquisa qualitativa	O nível de qualidade inicial foi alto em seis dos nove critérios (amplitude: 94-100 %), as práticas com menor adesão foram a "manutenção de sulfato de magnésio" (54 %), "solicitação de ultrassom fetal" (72 %) e "restrição hídrica intravenosa" (78 %). Houve melhoria absoluta em cinco dos nove critérios (amplitude: 2-16 %), que foi significativa para a solicitação de ultrassom fetal (melhoria absoluta: 16 %; p = 0,023) e para o total de critérios (4 %; p = 0,01).

Algumas das complicações mais importantes da gravidez e puerpério, as síndromes hipertensivas gestacionais, permanecem sendo algumas das principais causas de morbimortalidade, tanto para as gestantes quanto seus filhos. As síndromes hipertensivas classificam-se em: hipertensão arterial crônica (HC): quando sua ocorrência antecede a gravidez ou apresenta-se ante da 20ª semana; hipertensão gestacional (HG): quando a pressão sistólica é maior ou igual a 140mmHg ou a diastólica é maior ou igual a 90mmHg, diagnosticada após a 20ª semana, em no mínimo duas ocasiões, sem a presença de proteinúria ou de lesão de órgãos-alvo, que apresenta resolução espontânea em até doze semanas pós-parto; pré-eclampsia (PE): presença de hipertensão arterial e proteinúria, maior ou igual a 300mg/24horas ou índice proteinúria/creatinúria (P/C) maior ou igual a 0,3 e/ou lesão em órgão alvo após a 20ª semana gestacional; eclampsia (E): ocorrem convulsões tônico-clônicas ou coma em gestante sem epilepsia ou outras causas convulsivas; pré-eclampsia com hipertensão sobreposta: pré-eclâmpsia em hipertensa crônica ou com doença renal e hipertensão gestacional sem proteinúria (POZZA *et al.*, 2016; KERBER & MELERE, 2017; MARIANO *et al.*, 2018).

Considerada a segunda causa de morte no mundo, superada apenas pelas hemorragias, as síndromes hipertensivas podem causar sérias complicações para a saúde da mãe, tais como: falência cardíaca, encefalopatia hipertensiva, coagulopatias e comprometimento renal. No feto podem provocar: sofrimento fetal, baixo peso, prematuridade, restrição do crescimento intrauterino, aumento do risco para índice de Apgar abaixo de 7 no 1º minuto e morte intraútero. O parto normal tem-se mostrado um fator de proteção em mulheres com hipertensão arterial (ANTUNES *et al.*, 2017).

O surgimento das síndromes hipertensivas pode ser influenciado por fatores não modificáveis, como idade precoce ou elevada, cor, histórico pessoal ou familiar de pré-eclâmpsia ou eclampsia e grupo sanguíneo “AB” e fatores modificáveis, como diabetes mellitus, nefropatias, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dietas hiperproteicas e hipersódicas (SILVA *et al.*, 2017).

A pré-eclâmpsia pode complicar cerca de 5 a 7% das gestações no mundo, elevando o risco de desencadear: edema pulmonar, eclâmpsia, disfunções renal e hepática, acidente vascular encefálico e, caso não ocorram intervenções, óbito. No Brasil, atinge níveis de incidência de 7,5% (MARIANO *et al.*, 2018). Classifica-se como grave perante um ou mais dos seguintes achados: PA > 160/110mmHg; sintomas de disfunção do sistema nervoso central, como cefaleia, hiperreflexia, distúrbios visuais, alteração do estado mental; alterações hepáticas com valores das transaminases séricas maior ou igual a 2 vezes do normal, dor epigástrica persistente e severa ou no quadrante superior direito; edema pulmonar; trombocitopenia, plaquetas < 100.000/mm³ e insuficiência renal progressiva, quando não existe outra doença renal associada e a creatinina sérica > 1,1mg/dL ou sua concentração dobra (POZZA *et al.*, 2016).

Existe uma possível associação entre a pré-eclâmpsia/eclampsia e a síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES), sugerida quando a ocorrência da hipertensão grave induz vasoespasmo cerebral, que resulta em isquemia e edema citotóxico. Gestantes com eclâmpsia, a síndrome PRES apresenta maior probabilidade de manifestação no período de puerpério, devido ao maior acúmulo de fluídos e maior tendência a desenvolver edema cerebral (HENTSCHKE *et al.*, 2016).

A prevalência de mortalidade materna em gestantes com síndrome hipertensiva gestacional é de 60 a 86%, e a fetal pode atingir de 56 a 75% (KERBER & MELERE, 2017). Acometendo cerca de 5 a 17%, no Brasil, as síndromes hipertensivas são consideradas a primeira causa de morte materna. Em ambulatório de alto risco no sul do país foram identificadas 25,3% das gestantes com SH, das quais 6,7% apresentaram pré-eclâmpsia como antecedente obstétrico e 4,02%, SHG como intercorrência clínica na gestação atual (ANTUNES *et al.*, 2017).

Outro estudo, realizado na mesma região, observou uma prevalência de síndrome hipertensiva gestacional de 11,1%, sendo que 39,2% das gestantes foram classificadas com hipertensão gestacional, 23,5% com pré-eclâmpsia, 21,6% com hipertensão crônica, 3,9% com hipertensão arterial secundária, 2% com síndrome HELLP e 5,9% hipertensão crônica somada a pré-eclâmpsia, 2% hipertensão crônica somada a eclampsia e 2% com hipertensão gestacional somada a eclampsia. A maioria das gestantes (71,5%), no parto, encontrava-se obesa e 54,9% tiveram alguma complicação durante a gestação (KERBER & MELERE, 2017).

Segundo o estudo de Mariano *et al*. (2018), realizado no Ceará, a faixa etária predominante em gestante com síndromes hipertensivas tiveram está entre os 16 aos 30 anos (68,88%), divergente da literatura, que aponta os extremos de idade como fatores de risco (KERBER & MELERE, 2017; SILVA *et al.*, 2017). A pesquisa apontou que 55,61% das gestantes com SHG eram multíparas, a primiparidade tem sido relatada como fator de risco; 87,76% das gestantes tiveram acima de seis consultas; 89,80% das gestações eram únicas e 10,20%, gemelares; 0,45% dos recém-nascidos apresentaram APGAR menor que sete no quinto minuto de vida, e 99,55% com APGAR maior que sete (MARIANO *et al.*, 2018).

No Brasil, as SHG são responsáveis pela maioria das admissões em unidades de terapia intensiva maternas (UTIM), chegando a corresponder a 87% do total das internações e a ser a principal causa isolada de morbidade e mortalidade materna (13,8 mortes a cada 100.000 nascimentos). Pesquisa realizada em hospital universitário apresentou um fluxograma para atendimento de gestantes com SHG e realizou intervenção por meio de um ciclo de melhorias. Antes e depois foram avaliados nove critérios, sendo estes: manutenção do sulfato de magnésio no pós-parto; solicitação de ultrassom obstétrico para a avaliação fetal na admissão da UTIM; restrição hídrica intravenosa; utilização do sulfato de magnésio para a prevenção ou tratamento de eclampsia; uso de hidralazina para o tratamento da hipertensão grave; uso de corticoide betametasona para a maturação fetal; uso de Bloqueador do Receptor da Angiotensina (BRA) ou Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) na gestante; uso de anti-hipertensivos orais para o controle pressórico e solicitação de exames laboratoriais para avaliar órgãos-alvo. O nível de qualidade inicial foi alto em seis dos nove critérios (amplitude: 94-100%). As práticas com menor adesão foram: “restrição hídrica intravenosa” (78%), “solicitação de ultrassom fetal” (72%) e “manutenção de sulfato de magnésio” (54%). Houve melhoria absoluta em cinco dos nove critérios (amplitude: 2-16%), que foi significativa para a solicitação de ultrassom fetal (melhoria absoluta: 16%; $p = 0,023$) e para o total de critérios (4%; $p = 0,01$) (VALE *et al.*, 2020).

Com o objetivo de evitar complicações e sendo ainda a prevenção a melhor forma de tratamento, a gestante precisa sempre manter a

pressão arterial (PA) controlada, além de ter uma alimentação adequada. O acompanhamento nutricional é necessário, tendo em vista as restrições alimentares, a quantidade de refeições realizadas e permitidas, as doenças de base e o ganho de peso normal permitido, por meio da avaliação do índice de massa corporal. Recomenda-se que a gestante tenha uma alimentação balanceada com restrições de massas, açúcar, sal e gorduras e que se alimente em menor quantidade, porém mais vezes ao dia. Estudo realizado em um centro de saúde, em Minas de Gerais, encontrou que, das gestantes entrevistadas, a maioria fazia apenas quatro refeições diárias com restrições hipersódicas. Nenhuma praticava atividade física e 10,8% faziam uso de plantas medicinais (SILVA *et al.*, 2017).

Esse mesmo estudo também mostrou que 2,7% das gestantes faziam uso de metildopa 500 mg (SILVA *et al.*, 2017). De acordo com o manual técnico de gestação de alto risco do Ministério da Saúde, a metildopa é a droga de preferência usada como terapia de primeira linha nos casos de hipertensão crônica (BRASIL, 2012).

Em relação ao tratamento da crise hipertensiva gestacional, a farmacoterapia anti-hipertensiva é iniciada quando PA maior ou igual a 160x110mmHg ou quando existe evidência de lesão de órgãos alvo, principalmente para prevenção de hemorragia cerebral. No Brasil não se dispõe de labetalol, sendo recomendado preferencialmente: hidralazina; nifedipina; e nitroprussiato de sódio, para hipertensão refratária ao tratamento e se houver sinais de encefalopatia hipertensiva. No caso da hidralazina, ela é indicada principalmente na eclampsia ou iminência de eclampsia. Também deve ser iniciado anticonvulsivante, como o sulfato de magnésio, com objetivo de evitar as crises convulsivas. No caso de recorrência das convulsões, utilizam-se mais 2g (intravenoso) e aumenta-se a velocidade de infusão do sulfato de magnésio; porém se persistência ou crises subentrantes pode optar-se por: diazepam ou midazolam (POZZA *et al.*, 2016; BORTOLOTTO *et al.*, 2018).

Em 2021, foi sugerido como indicador de avaliação da Rede Cegonha, que é uma estratégia lançada pelo governo federal e tem como um dos objetivos reduzir a mortalidade materna, o uso de suplementos de cálcio durante o pré-natal, pois existe evidência de alta qualidade que indica que essa suplementação pode reduzir significativamente o risco de desenvolver pré-eclampsia na população geral de gestantes, sendo mais efetiva nas de alto risco e nas populações com baixo consumo de cálcio alimentar. Em 2014, a OMS orientou a utilização de suplemento de cálcio (1,5-2,0 g/dia a partir da 20ª semana) para todas as gestantes com dieta pobre de cálcio (< menos que 900 mg de cálcio elementar por dia) (AGUEMI, 2021).

Torna-se evidente que devido as repercussões e os desfechos negativos que as síndromes hipertensivas podem gerar tanto para a mão quanto para o bebê, o conhecimento dos aspectos clínicos e epidemiológicos desta condição é de suma importância.

CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou reunir elementos teóricos que permitem reforçar que as SHG se relacionaram a resultados perinatais desfavoráveis e que ainda há falhas no acompanhamento profissional à gestante em nível de Atenção Primária à Saúde, sobretudo no que diz respeito à terapêutica, de modo a comprometer a qualidade da evolução da gravidez.

Contudo, percebe-se que a assistência da mulher do pré-natal até o puerpério pode intervir nos fatores de risco associados às síndromes hipertensivas gestacionais, evidenciando a necessidade de cuidados especializados à gestante, com um pré-natal rigoroso, especializado e de qualidade.

É importante a realização da triagem, estratificação de risco e construção do perfil obstétrico de gestantes com SHG, permitindo que os que os profissionais fiquem mais atentos aos sinais e fatores de risco preexistente, desencadeante das doenças, para que elas possam ser identificadas e assistidas precocemente e dirigidas de forma mais específica, reduzindo ou evitando complicações materno-fetais e, sobretudo, em termos de saúde pública, contribuir para a elaboração de estratégias de cuidado, prevenção e diagnóstico eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUEMI, A.K. Indicadores maternos para monitorar hospitais da Rede Cegonha: uma proposta. Ciência & Saúde Coletiva, v. 26, n. 3, p. 781, 2021.

ANTUNES, M.B. *et al.* Síndrome hipertensiva e resultados perinatais em gestação de alto risco. Revista Mineira de Enfermagem, v. 21, p. 1, 2017.

ARAÚJO, I.F.M. *et al.* Síndromes hipertensivas e fatores de risco associados à gestação. Revista de Enfermagem da UFPE online, p. 4254, 2017.

BACELAR, E.B. *et al.* Fatores associados à Síndrome Hipertensiva Específica da Gestação em puérperas adolescentes e adultas jovens da Região Nordeste do Brasil: análise múltipla em modelos hierárquicos. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, v. 17, n. 4, p. 673, 2017.

BORTOLOTTO, L.A. *et al.* Crises hipertensivas: definindo a gravidade e o tratamento. Revista Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, v. 28, n. 3, p. 254, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2012.

CAPOBIANCO, M. Hipertensão Gestacional. Revista Científica Unilago, v.1, n.1, 2019.

FERREIRA, M.B. *et al.* Assistência de enfermagem a mulheres com pré-eclâmpsia e/ou eclâmpsia: revisão integrativa. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, v. 50, n. 2, 2016.

FREIRE, C.M. *et al.* Hipertensão arterial na gestação. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, São Paulo, v. 93, n. 6, 2009.

HENTSCHKE, M.R. *et al.* Caso de hemianopsia reversível no pós-parto decorrente de síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) em gestante com eclâmpsia tardia. ornal Brasileiro de Nefrologia, v. 38, n. 2, p. 265, 2016.

KERBER, G.F. & MELERE, C. Prevalência de síndromes hipertensivas gestacionais em usuárias de um hospital no sul do Brasil. Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental, v. 8, n. 3, p. 1899, 2017.

MARIANO, M.S.B. *et al.* Mulheres com síndromes hipertensivas. Revista de Enfermagem da UFPE online, v. 12, n. 6. p. 1618, 2018.

POZZA, L.V. *et al.* Crise hipertensiva gestacional. Acta Médica (Porto Alegre), v. 37, p. 162, 2016.

SANTOS, Z.M.S.A. *et al.* Fatores de risco para a síndrome hipertensiva específica da gravidez. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, v. 22, n. 1, p. 48, 2012.

SILVA, P.L.N. *et al.* Cuidados pré-natais e puerperais às gestantes de um centro de saúde de Minas Gerais. International Journal of Health and Biological Sciences, v. 5, n. 4, p. 346, 2017.

VALE, E.L. *et al.* Melhoria da qualidade do cuidado à hipertensão gestacional em terapia intensiva. Avances em Enfermagem, v. 38, n. 1, p. 55, 2020.

ÍNDICE REMISSIVO

Ácido fólico, 132
Ácido oleico, 109
Agranulocitose, 76
AINES, 32
Anestesia, 60
Antibióticos, 1
Anti-inflamatórios, 32
Antipsicóticos, 50, 97
Atividade Antioxidante, 8
Beta-lactâmicos, 1
Bioquímica, 137
Canabidiol, 42, 86
Cannabis sativa, 42, 86
Caryocar coriaceum, 109
Castanha-de-caju, 8
Chocolate medicamentoso, 132
Citocromo P450, 115
Depressão, 42
Desordens fóbicas, 109
Diagnóstico, 19
Dipirona, 76
Doença de Alzheimer, 19
Dor, 60
Eclâmpsia, 173
Efeitos adversos, 50
Efeitos colaterais, 50
Endodontia, 60
Epilepsia, 86
Esquizofrenia, 97
Esteroidais, 32
Fatores de risco, 19
Hematologia, 137
Hipertensão, 173
Hospitalização, 148
Interações, 148
Interações medicamentosas, 1
Leucemia, 137
Metabolismo, 115
Oxirredução, 115
Pediatria, 132
Pequi, 109
Persea Americana Mill, *159*
Polifarmácia, 148
Pré-eclâmpsia, 173
Produtos Naturais, 159
Reação adversa, 76
Sialorreia, 124
Síndrome Metabólica, 159
Suplemento nutricional, 8
Terapêutica, 19, 97
Toxina Butulínica, 124
Tratamento, 124