

TÓPICOS INTERDISCIPLINARES DA SAÚDE HUMANA

PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS

VOLUME II



ORGANIZAÇÃO
GISLEI FROTA ARAGÃO



2023 - Editora Ampla

Copyright da Edição © Editora Ampla

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

Tópicos interdisciplinares da saúde humana: perspectivas translacionais está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito aos criadores. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Ampla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Ampla.

ISBN: 978-65-5381-127-0

DOI: 10.51859/ampla.tis270.2123-0

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@amplaeditora.com.br

www.amplaeditora.com.br



2023

CONSELHO EDITORIAL

Alexander Josef Sá Tobias da Costa – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Antonele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará

Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará

Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará

Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia

Caio Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe

Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista

Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande

Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires

Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas

Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará

Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí

Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande

Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba

Denilson Paulo Souza dos Santos – Universidade Estadual Paulista

Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais

Dinara das Graças Carvalho Costa – Universidade Estadual da Paraíba

Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande

Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano

Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí

Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará

Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador

Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará

Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas

Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará

Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura

Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Hugo José Coelho Corrêa de Azevedo – Fundação Oswaldo Cruz

Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande

Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso

Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas

Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará

Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas

João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina

João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas

João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo

Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba

Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro

Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife

Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará

Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis

Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia

Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos

Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador

Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lisiane Silva das Neves – Universidade Federal do Rio Grande

Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará

Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário

Luciana de Jesus Botelho Sodrê dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão

Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central

Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande

Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa

Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará

Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz

Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia

Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí

Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas

Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas

Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Michele Antunes – Universidade Feevale

Michele Aparecida Cerqueira Rodrigues – Logos University International

Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais

Natan Galves Santana – Universidade Paranaense

Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso

Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia

Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão

Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos

Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará

Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras

Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns

Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília

Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará

Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande

Rubia Katia Azevedo Montenegro – Universidade Estadual Vale do Acaraú

Sabryna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais

Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará

Selma Maria da Silva Andrade – Universidade Norte do Paraná

Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia

Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria

Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca

Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus

Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Tiago Silveira Machado – Universidade de Pernambuco

Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba

Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras

Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology

Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande

Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima

William Roslindo Paranhos – Universidade Federal de Santa Catarina

Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz

Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2023 - Editora Ampla

Copyright da Edição © Editora Ampla

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

T674

Tópicos interdisciplinares da saúde humana: perspectivas translacionais -
Volume 2 / Gislei Frota Aragão (Organizador). – Campina Grande/PB: Ampla,
2023.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-127-0

DOI 10.51859/ampla.tis270.2123-0

1. Saúde. 2. Medicina. 3. Doenças. 4. Pesquisa. I. Aragão, Gislei Frota
(Organizador). II. Título.

CDD 613

Índice para catálogo sistemático

I. Saúde

Editora Ampla
Campina Grande – PB – Brasil
contato@amplaeditora.com.br
www.amplaeditora.com.br

PREFÁCIO

A medicina translacional, também conhecida como medicina translacional, pesquisa pré-clínica, pesquisa baseada em evidências ou pesquisa dirigida a doenças é um campo de pesquisa destinado a melhorar a saúde e a longevidade humana, determinando a relevância de novas descobertas nas ciências biológicas para doenças humanas. A pesquisa translacional atua como uma ponte entre diferentes áreas de pesquisa, conectando suas descobertas umas às outras e, finalmente, à comunidade em geral.

Foi com muito prazer que organizei o segundo volume do livro “Tópicos interdisciplinares da saúde humana: perspectivas translacionais – Volume 2”. Este projeto foi idealizado a partir da ministração da disciplina “Escrita Científica” para os alunos do Programa de Pós-graduação em Medicina Translacional do Núcleo de Pesquisa Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará, onde tive a oportunidade de conhecer vários projetos que estarão sendo desenvolvidos em várias áreas diferentes.

A ideia de compartilhar os temas relacionados aos projetos em uma produção textual e publicada na forma de e-book surgiu no ano passado quando de forma exitosa publicamos o primeiro volume desta obra. Esta foi a motivação para que pudéssemos organizar este ano este novo volume seguindo a mesma concepção anterior.

Eu, como organizador e todos os autores participantes desta obra acreditamos que, muito mais que um simples livro, esta obra tem um forte caráter científico e explora dentro de uma perspectiva atual a necessidade de compreensão, estudo e pesquisa dos assuntos abordados nesta coletânea.

Por isso é que consideramos uma leitura interessante para todos aqueles que tenham interesse em aprofundar conhecimentos em temas específicos, mas com grande demanda social.

Gislei Frota Aragão

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - EFEITO DA ROMÃ (<i>PUNICA GRANATUM L.</i>) SOBRE AS ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS PRESENTES EM DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	9
CAPÍTULO II - USO DA PELE DE TILÁPIA COMO CURATIVO BIOLÓGICO NA MEDICINA HUMANA E VETERINÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	23
CAPÍTULO III - COMBATE A DEPRESSÃO COM O USO DO CHÁ DA <i>MIMOSA TENUIFLORA</i> (WILLD.) POIR., POPULARMENTE CONHECIDA COMO “JUREMA-PRETA”	35
CAPÍTULO IV - HÁBITOS PRESCRICIONAIS NA ODONTOLOGIA PARA CONDUÇÃO DA DOR E INFLAMAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA	43
CAPÍTULO V - AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DA CASTANHA DE CAJU NA MELHORA DO PERFIL LIPÍDICO E ÍNDICES GLICÊMICOS EM DIABÉTICOS DO TIPO II.....	53
CAPÍTULO VI - PERSPECTIVAS ATUAIS DE NOVOS BIOMARCADORES PARA INJÚRIA RENAL AGUDA NAS FORMAS GRAVES DA LEPTOSPIROSE	63
CAPÍTULO VII - INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE GÊNERO EM ACIDENTES DE TRÂNSITO: REVISÃO NARRATIVA	72
CAPÍTULO VIII - INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES DE CÂNCER GÁSTRICO.....	84
CAPÍTULO IX - A PELE DE TILÁPIA E O POTENCIAL DESENVOLVIMENTO DE BIOMATERIAIS PARA MEDICINA REGENERATIVA DE TECIDO: UMA REVISÃO NARRATIVA.....	92
CAPÍTULO X - EFEITOS DA TERAPIA PROBIÓTICA COM KEFIR DE LEITE NA OSTEOPOROSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA....	103

CAPÍTULO I

EFEITO DA ROMÃ (*PUNICA GRANATUM L.*) SOBRE AS ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS PRESENTES EM DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EFFECT OF THE POMEGRANATE (*PUNICA GRANATUM L.*) ON INFLAMMATORY CHANGES PRESENT IN DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

DOI: 10.51859/AMPLLA.TIS270.2123-1

Nayrene Amorin Carvalho de Oliveira ¹
Gislei Frota Aragão ²

¹ Nutricionista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

² Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

Introdução: A romã (*Punica granatum L.*) possui atividades anti-inflamatória, antibacteriana, antidiarreica, imunomoduladora, antitumoral, cicatrizante e antifúngica. **Objetivo:** analisar o uso da romã e seus metabólitos secundários nas alterações presentes em doenças do sistema nervoso central com presença de neuroinflamação. **Metodologia:** A pesquisa foi feita no mês de novembro de 2022, compreendendo o período de 2017 a 2022 com os seguintes descritores (MeSH), *pomegranate, neuroinflammation, autism spectrum disorder, autistic spectrum disorder*) n seguintes bases de dados: Pubmed, Science Direct, Scopus, Embase. **Resultados:** Foram discutidos neste trabalho os principais estudos envolvendo o uso da romã em doenças do sistema nervoso central, seja na forma de suco, extrato da casca, óleo da semente ou de seus metabólitos secundários como o ácido elágico, punicalaginas, elagitaninos, urolitinas. Estes metabólitos apresentaram efeitos positivos na neuroinflamação e no estresse oxidativo causados por doenças como Parkinson, Alzheimer, Esclerose Múltipla, Depressão e Lesão Isquêmica Cerebral. **Conclusão:** Foi verificado que os componentes do extrato da romã possuem atividade anti-inflamatória, antioxidante, neuroprotetora, agindo principalmente na diminuição de fatores pró-inflamatórios (IL-6, IL-1, IL-17, TNF- α , SIRT-1) e na apoptose de células microgliais.

Palavras-chave: Romã. Metabólitos Secundários. Neuroinflamação. Atividade Neuroprotetora.

ABSTRACT

Introduction: Pomegranate (*Punica granatum L.*) has anti-inflammatory, antibacterial, antidiarrheal, immunomodulatory, antitumor, healing and antifungal activities. **Objective:** to analyze the use of pomegranate and its secondary metabolites in the alterations present in diseases of the central nervous system with the presence of neuroinflammation. **Methodology:** The research was carried out in November 2022, covering the period from 2017 to 2022 with the following descriptors (MeSH), *pomegranate, neuroinflammation, autism spectrum disorder, autistic spectrum disorder*) in the following databases: Pubmed, Science Direct, Scopus, Embase. **Results:** This paper discusses the main studies involving the use of pomegranate in central nervous system diseases, either in the form of juice, bark extract, seed oil or its secondary metabolites such as ellagic acid, punicalagins, ellagitannins, urolitins. These metabolites showed positive effects on neuroinflammation and oxidative stress caused by diseases such as Parkinson's, Alzheimer's, Multiple Sclerosis, Depression and Ischemic Cerebral Injury. **Conclusion:** It was verified that the pomegranate extract components have anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective activity, acting mainly in the reduction of pro-inflammatory factors (IL-6, IL-1, IL-17, TNF- α , SIRT-1) and in apoptosis of microglial cells.

Keywords: Pomegranate. Secondary metabolites. Neuroinflammation. Neuroprotective activity.

1. INTRODUÇÃO

A romã (*Punica granatum L.*) é um arbusto principalmente disponível na região do Mar Mediterrâneo. Os frutos possuem atividades anti-inflamatória, antibacteriana, antidiarreica, imunomoduladora, antitumoral, cicatrizante e antifúngica, que foram atribuídas a vários constituintes de sementes, casca, suco, pericarpo e folha desta árvore em todo o mundo (SAEED, et al., 2018).

A casca da romã é caracterizada pela presença de diferentes compostos fenólicos de alto peso molecular, como elagitaninos e proanocianidinas, flavonóides que conferem efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, entre outras atividades biológicas (DIKMEN, OZTURK, OZTURK, 2011; ISMAIL, SESTILI, AKHTAR, 2012; LI et al., 2006). Extratos da casca da romã possui múltiplas bioatividades, entre estas destacam-se atividades antioxidantes, anti-inflamatória, e imunomoduladora, indicando seu potencial para o tratamento de doenças autoimunes ou inflamação crônica (NEYRINCK, et al., 2013).

O ácido elágico, um metabólito secundário da romã, é um derivado do ácido tânico que ocorre naturalmente em frutas como a romã, principalmente como componentes de moléculas poliméricas chamadas elagitaninos (BUSTO et al., 2018). O ácido elágico é um agente antioxidante e anti-inflamatório, observado em vários estudos em tecidos e células de mamíferos, como fígado, células endoteliais, células imunes, rim e pulmão (GARCÍA-NIÑO, ZAZUETA, 2015; YU, et al., 2007; KHANDUJA, et al., 2006; EL-GARHY, et al., 2014; SABA, et al., 2013). Além disso, o ácido elágico age como uma molécula neuroprotetora (OLIVEIRA, 2016).

As elagitaninas, que são metabólitos secundários da romã, não são absorvidas em humanos, mas são primeiramente hidrolisadas no sistema digestivo em ácido elágico, que é posteriormente metabolizado pela microflora colônica para produzir vários tipos de compostos, principalmente urolitinas A e B (CERDA et al., 2004). As urolitinas têm muito menos atividade antioxidante, mas uma biodisponibilidade muito maior do que seus precursores e eles próprios ou seus derivados glicosilados foram detectados na circulação sistêmica após a administração oral de elagitaninos, ácido elágico e urolitinas (GILGUN-SHERKI et al., 2004).

A punicalagina, um metabólito secundário da romã, é o principal polifenol encontrado na romã. A punicalagina desempenha um papel notável na proteção contra uma variedade de patologias cerebrais caracterizadas por estresse oxidativo (YAIKAR et al., 2014). A punicalagina é capaz de mitigar a lesão de isquemia/reperfusão cerebral ao inibir citocinas pró-inflamatórias (YAIKAR, THAKUR 2015). O estresse oxidativo é um evento crucial subjacente a várias doenças neurológicas. A terapia neuroprotetora com compostos naturais usados como

antioxidantes têm o potencial de retardar, melhorar ou prevenir várias doenças neurológicas (ALVAREZ-ARELLANO, et al., 2020).

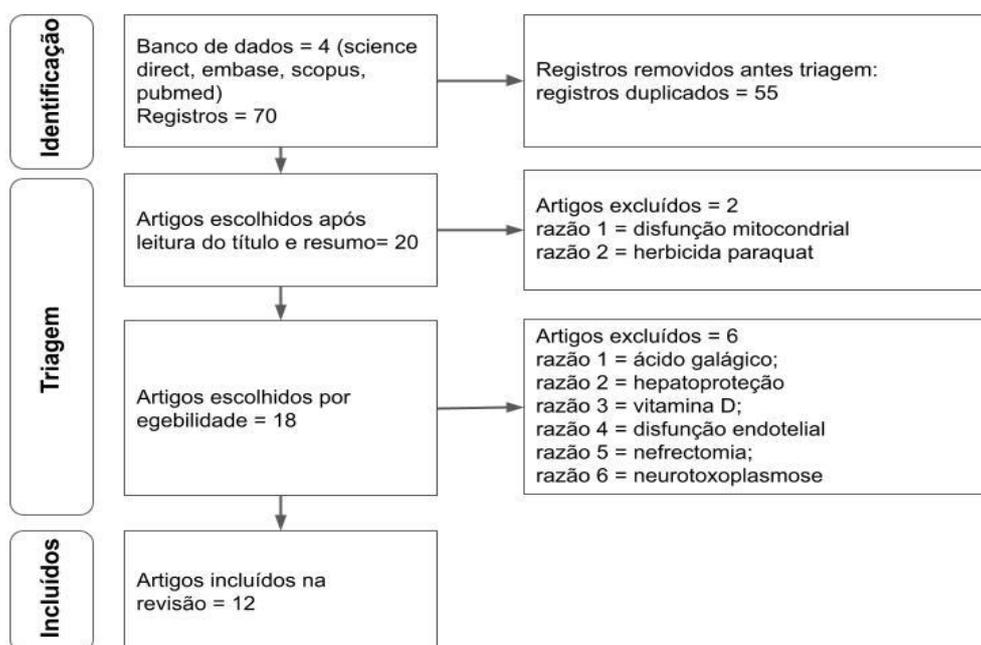
Este trabalho tem o objetivo de analisar o uso da romã e seus metabólitos nas alterações presentes em doenças do sistema nervoso central com presença de neuroinflamação, através de uma revisão de literatura do tipo narrativa.

2. METODOLOGIA

A pesquisa dos dados foi feita no mês de novembro de 2022, compreendendo o período de 2017 a 2022 com os seguintes descritores (MeSH), *pomegranate, neuroinflammation, autism spectrum disorder, autistic spectrum disorder*) nas seguintes bases de dados: Pubmed, Science Direct, Scopus, Embase. Foram encontrados 70 artigos. Deste total, foram feitas a remoção de duplicatas totalizando 55 artigos. Após esta etapa foram selecionados os artigos tomando como base a leitura do título e resumo, totalizando 20 artigos. Após isso, os artigos foram considerados elegíveis para leitura completa e 6 artigos foram excluídos pelos critérios de exclusão. Finalmente, 12 artigos foram selecionados para serem incluídos neste trabalho.

Utilizamos os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra utilizando o IP (*Internet Protocol*) da Universidade Federal do Ceará para consulta das bases de dados, publicados nos últimos 5 anos e escritos em inglês. Os critérios de exclusão aplicados foram artigos publicados em outros idiomas, artigos que relacionam o uso da romã a outras doenças relacionadas a outras doenças fora do escopo deste trabalho e artigos de revisão.

Figura 1 – Descrição detalhada da seleção dos artigos (*Flow chart*)



3. RESULTADOS

Foram apresentados neste trabalho os principais estudos envolvendo o uso da romã em problemas envolvendo o sistema nervoso central, seja na forma de suco, extrato da casca, óleo da semente de romã ou metabólitos extraídos a partir desta planta, como o ácido elágico, punicalaginas, elagitaninos, urolitinas. Os metabólitos provenientes da romã apresentaram efeitos positivos na neuroinflamação e estresse oxidativo causada por doenças como Parkinson, Alzheimer, Esclerose Múltipla, Depressão e Lesão Isquêmica Cerebral.

Dentre os doze artigos analisados, a maioria utilizou como modelo experimental *in vivo*, analisando a neuroinflamação como parte do processo. A maior parte dos fitoterápicos utilizados foi a urolitina, se destacando a urolitina A e B produzida por meio dos elagitaninos. A punicalagina também teve destaque entre os estudos. A maioria dos estudos obtiveram resultados na diminuição dos níveis de Interleucina 6 e TNF- α , além da diminuição de fatores do estresse oxidativo, como o óxido nítrico.

Foi possível observar também que não há estudos com o uso de extratos e metabólitos da romã para o transtorno do espectro autista. Desta forma, pode-se pressupor como hipótese razoável a partir da análise dos artigos selecionados neste trabalho que, os metabólitos da romã poderiam interferir benéficamente na diminuição de fatores inflamatórios, oxidativos e comportamentais no transtorno do espectro autista.

As informações detalhadas dos artigos selecionados para esta revisão estão inseridas na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais informações dos artigos selecionados

Autor/Ano	Modelo Experimental	Estudo em análise	Objeto do Estudo	Principais Resultados
Da Silva et al., /2017	<i>In vivo</i> (camundongo transgênico R1.40) <i>In vitro</i> (microglia murina BV-2 e neurônios SH-SY5Y)	Neuroinflamação na doença de alzheimer	Dosagem de 100mg e 200mg de elagitanino padronizado de extrato da romã enriquecido que resultou em dois metabólitos urolitinas A e B	As urolitinas diminuíram os níveis de óxido nítrico, interleucina 6 (IL-6), PGE2 e TNF- α da microglia das células LPS-BV-2.

Autor/Ano	Modelo Experimental	Estudo em análise	Objeto do Estudo	Principais Resultados
Busto et al., 2018	<i>In vivo</i> (Ratos fêmeas)	Esclerose Múltipla	Ácido elágico 10mg	O tratamento com ácido elágico aparentemente não evitou o recrutamento de células inflamatórias (CD3+) para essas regiões do cérebro em nenhuma fase (aguda e remissão)
Elfotuh et al., 2022	<i>In vivo</i> (ratos machos Sprague Dawley)	Doença de Parkinson	Vinpocetina 20 mg/kg, punicalagina 30 mg/kg, niacina 85 mg/kg, vitamina E 100 mg/kg	Vinpocetina, punicalagina, niacina e vitamina E melhoram as funções motoras de ratos parkinsonianos no teste de campo aberto e atenuam os escores de catalepsia nos testes de barra e grade.
Kim et al., 2017	<i>In vitro</i> (astrócitos e células microgliais) e <i>in vivo</i> (camundongos machos)	Neuroinflamação, estresse oxidativo e comprometimento da memória via inibição do NF-kB	Dosagem de punicalagina 1,5 mg/kg	Punicalagina inibiu o estresse oxidativo, ativação de NF-kB induzido por LPS A punicalagina inibiu significativamente a IL-1, IL-6 e TNF- α em relação ao grupo LPS.
Ginsberg et al., 2018	<i>In vivo</i> (ratos fêmeas)	Neuroinflamação	Não há concentração estipulada	A suplementação de romã antes da administração de LPS reduziu os níveis cerebrais fetais de IL-6, TNF- α e quimiocina ligante 2 (CCL2) quando comparado com o grupo tratado com LPS.

Autor/Ano	Modelo Experimental	Estudo em análise	Objeto do Estudo	Principais Resultados
Abu-Taweel, Al Mutary 2021	<i>In vivo</i> (camundongos machos)	Depressão	Não há concentração estipulada	Análises comportamentais mostraram que o suco da romã inibiu os efeitos depressivos e ansiogênicos induzidos pelo cloreto de alumínio nos testes de campo aberto testes de suspensão em cauda, teste da caixa clara e escura, teste do labirinto em cruz elevada, teste do nado forçado.
Stojanovic et al., 2017	<i>In vitro</i> (células imunes), <i>In vivo</i> (ratos fêmeas e camundongos C57BL/6 machos)	Esclerose múltipla	Extrato da casca da romã 100 mg/kg	Aumento das células CD4+ na concentração de 100 ig/ml e diminuição de IL-17 em concentração dose dependente da romã e não afetou a viabilidade das células.
El-Missiry et al., 2018	<i>In vivo</i> (Camundongos albinos machos suíços)	Neuroinflamação	Punicalagina 1 mg/kg	O tratamento com punicalagina em dias alternados por 30 dias causou uma diminuição significativa nos níveis plasmáticos de amilóide- γ e TNF- α , enquanto homocisteína no plasma e níveis plasmáticos de amilóide no cérebro permaneceu inalterado.

Autor/Ano	Modelo Experimental	Estudo em análise	Objeto do Estudo	Principais Resultados
Lin et al., 2020	<i>In vivo</i> (camundongos adultos machos)	Lesão Isquêmica cerebral	Urolitina A 10mg/ml	O tratamento com urolitina A melhorou o infarto, os escores de déficit neurológico e os déficits de memória espacial após isquemia cerebral. Além disso, a urolitina A reduziu os neurônios e promoveu neurogênese após acidente vascular cerebral isquêmico. A urolitina A atenuou a apoptose regulando proteínas relacionadas à apoptose.
Xu et al., 2018	<i>In vitro</i> (células BV2)	Neuroinflamação	Urolitinas A, B, C (3, 10 e 30 μ M)	A urolitina A e B possui efeitos anti-neuroinflamatórios, com a produção das citocinas pró-inflamatórias, TNF- α , IL-6 e IL-1 em micróglia BV2. Urolitinas A e B reduzem os níveis de proteína óxido nítrico sintase e ciclooxigenase 2 (COX-2) em células BV2 Microglia. As urolitinas A e B suprimem a via de sinalização NF-kB em células BV2 Microglia.
Velagapudi et al., 2019	<i>In vitro</i> (células microgliais BV2)	Neuroinflamação	Urolitina A (2,5 – 10 mg/kg)	Urolitina A produziu redução significativa na produção de nitrito, TNF- α e IL-6. O efeito anti-inflamatório é revertido na presença de sirtuína (SIRT)-1.

Autor/Ano	Modelo Experimental	Estudo em análise	Objeto do Estudo	Principais Resultados
Qubty et al., 2022	<i>In vivo</i> (camundongos adultos machos)	Lesão Traumática Cerebral	Óleo da semente de romã (1,6% óleo/mL)	Administração do óleo da semente de romã em camundongos antes ou depois do trauma cranioencefálico aplicação previne o declínio cognitivo e comportamental. A coloração imuno-histoquímica do cérebro indica que o tratamento profilático diminuiu a morte neuronal, reduziu a gliose e preveniu o dano mitocondrial nas células afetadas.

Legenda: SIRTUINA 1 (SIRT-1), Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Ciclooxigenase 2 (COX-2), Fator nuclear kappa beta (NF-kB), Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 17 (IL-17), Linfócitos (CD4+), quimiocina ligante 2 (CCL2, Lipopolissacarídeo (LPS), prostaglandina E2 (PGE2), Linfócitos CD3 (CD3), Lipopolissacarídeos em células microgliais (LPS-BV-2), Células microgliais (BV2).

4. DISCUSSÃO

As atividades anti-inflamatórias, antibacterianas, antioxidantes, antiapoptóticas são atribuídas aos metabólitos secundários da romã. Os metabólitos secundários são altamente específicos e estão relacionados com a proteção dos vegetais à estresses externos, como exemplo, terpenos, compostos fenólicos e nitrogenados (SANTOS, 2015; RASKIN et al., 2002).

Os elagitaninos são metabólitos secundários da romã com atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. O estudo de Da Silva et al., (2017) as urolitinas, metabólitos derivados do elagitaninos, reduziram a apoptose e a liberação de caspases 3/7 e 9, além de diminuir o estresse oxidativo induzido por H₂O₂ nas células neuronais das células microgliais e uma diminuição de fatores pró-inflamatórios (IL-6, TNF- α , SIRT-1, PGE2).

Corroborando com esse resultado, o estudo de Elfotuh et al., (2022) a punicalagina, que é um elagitanino, diminuiu o teor da proteína caspase 3, além de modular cascatas inflamatórias e a atividade da enzima glicogênio sintase quinase-3 γ . Assim, os metabólitos secundários da romã mostram-se promissores como estratégias de intervenção dietética para prevenção e/ou tratamento da doença neuroinflamatórias, como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson.

Estudos confirmatórios como o de El-Missiry et al., (2018), que utilizou também a punicalagina, mostra que esta substância aumentou significativamente a concentração de glutathione redutase, superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase nos cérebros de camundongos. Além disso, regulou negativamente a expressão mitocondrial da p53, consequentemente protegeu a integridade do DNA. No estudo de Abu-Taweel, Al Mutary (2021) utilizaram o suco da romã diminuindo o nível de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e aumentando as atividades da catalase, superóxido dismutase, glutathione S-transferase e glutathione. Kim et al., (2017) observou efeito protetor da punicalagina com diminuição de GFAP e Iba-1 no córtex e hipotálamo no cérebro de camundongos. Portanto, é possível perceber o efeito neuroprotetor da punicalagina.

O ácido elágico é um composto fenólico derivado da romã com propriedades antioxidantes e antiproliferativas. Desse modo, o estudo de Busto et al., (2018) que utilizou o ácido elágico na esclerose múltipla os ratos tratados com ácido elágico aumentaram o conteúdo de esfingolípídeos e proteína básica da mielina no córtex cerebral durante a fase aguda da doença. No mesmo âmbito, Stojanovic et al., (2017) tratou camundongos com extrato da casca da romã e teve efeito inibitório sobre as células Th17. Assim, é possível perceber a ação neuroprotetora de consumo de ácido elágico na dieta, que possui os metabólitos secundários com essas ações anti-inflamatórias.

Corroborando com os resultados acima, Farbood, et al., (2015) investigaram o efeito benéfico na dose de 100 mg/kg/dia de ácido elágico em um modelo de rato com indução prévia de lesão traumática no cérebro. Os resultados deste estudo mostram que houve prevenção efetiva da memória, diminuição do déficit de retenção induzido pela lesão e melhora da função neuronal. Além de amenizar os efeitos da lesão na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1b e IL-6. Portanto, o ácido elágico mostrou-se capaz de neutralizar os efeitos da lesão cerebral diminuindo os parâmetros associados à neuroinflamação.

A suplementação materna é uma forma de prevenção de algumas doenças desenvolvidas durante a gestação. Nesse cenário, Ginsberg et al., (2018) utilizou a romã antes da indução com LPS e observou a supressão tanto o soro materno quanto o cérebro fetal nas respostas inflamatórias, conforme refletido pelo nível sérico materno de IL-6 e citocinas pró-inflamatórias cerebrais fetais, bem como atenuação de NF-kB, óxido nítrico neuronal sintase e vias apoptóticas. Assim, a suplementação profilática materna de romã suprime as respostas inflamatórias maternas e fetais e pode ser neuroprotetora em casos associados à lesão cerebral fetal induzida por inflamação materna.

A urolitina A é um metabólito derivado do elagitanino, que é um tanino hidrolisável da romã, possui atividade neuroprotetora. Urolitina A é o principal metabólito no plasma humano e pode atravessar a barreira hematoencefálica (TOMA'S-BARBERÁN et al., 2014). Lin et al., (2020) o tratamento com a urolitina A inibiu a ativação glial afetando a sinalização de vias inflamatórias, modulando múltiplos processos, como apoptose neuronal, neurogênese hipocampal, gliose reativa e sinalização inflamatória e especificamente aumentando a ativação cerebral de AMPK e IjBa enquanto diminui a ativação de Akt P65NFjB, ERK, JNK e P38MAPK. O estudo de Velagapudi et al., (2019) e Qubty et al., (2022) aumentou a atividade da sirtuina 1, que é uma proteína relacionada com os mecanismos de regulação epigenética. Assim, a romã pode modular os genes, por meio da epigenética.

Os alcaloides, flavonoides, taninos, lignanas, triterpenos, fitoesteróis antocianinas são compostos fenólicos presentes na romã conferindo a esta planta um forte poder antioxidante e anti-inflamatório. Esses compostos estão concentrados na casca e no suco da romã, que respondem por 92% da atividade antioxidante associada à fruta (ZAHIN et al., 2010). Já os elagitaninos caracterizados por ácido elágico, ácido gálico e punicalagina são os compostos fenólicos predominantes do fruto (CERDA et al., 2004; LARROSA et al., 2006).

Assim, foi possível também observar por meio deste trabalho que não há estudos com o uso de extratos e metabólitos da romã para o transtorno do espectro autista. Desta forma, como perspectiva para futuras pesquisas podemos sugerir que a romã e seus metabólitos podem interferir benéficamente na diminuição de fatores inflamatórios, oxidativos e comportamentais presentes em problemas com alterações neuroinflamatórias como o transtorno do espectro autista, síndrome de Down, etc.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na presente revisão podemos constatar a atividade anti-inflamatória, antioxidante, neuroprotetora dos extratos e metabólitos da romã principalmente na diminuição de fatores pró-inflamatórios (IL-6, IL-1, IL-17, TNF- α , SIRT-1) e apoptose de células microgлияis. Assim, a suplementação profilática e/ou tratamento da romã suprime as respostas inflamatórias das cascatas de sinalização em doenças adjacentes à neuroinflamação.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ-ARELLANO, L.; MARCELA SALAZAR-GARCÍA, M.; JUAN CARLOS CORONA, J.C. Neuroprotective Effects of Quercetin in Pediatric Neurological Diseases. **Molecules**, v. 25, n. 23, p. 5597, 2020. doi:10.3390/molecules25235597.

CERDA, B.; ESPIN, J.C.; PARRA, S.; MARTINEZ, P.; TOMAS-BARBERAN, F.A. The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6-one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. **Eur. J. Nutr**, v. 43, p. 205–220, 2004.

DA SILVA, N.A.; NAHAR, P.P.; MA, H.; EID, A.; WEI, Z.; MESCHWITZ, S.; ZAWIA, N.H.; SLITT, A.L.; SEERAM, N.P. Pomegranate ellagitannin-gut microbial-derived metabolites, urolithins, inhibit neuroinflammation in vitro, **Nutritional Neuroscience**, v. 22, n.3, p. 185-195, 2017. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1360558

DIKMEN, M.; OZTURK, N.; OZTURK, Y. The antioxidant potency of Punica granatum L. fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, p. 1638–1646, 2011

EL-GARHY, A.M.; EL-RAOUF, O.M.; EL-SAYEH, B.M.; FAWZY, H.M.; ABDALLAH, D.M. Ellagic acid antiinflammatory and antiapoptotic potential mediate renoprotection in cisplatin nephrotoxic rats. **J Biochem Mol Toxicol**, v. 28, n. 10, p. 472–479, 2014. doi: 10.1002/jbt.21587

GARCÍA-NIÑO, W.R.; ZAZUETA, C. Ellagic acid: pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. **Pharmacol Res**, v. 97, p. 84–103, 2015. doi: 10.1016/j.phrs.2015.04.008

GILGUN-SHERKI, Y.; MELAMED, E.; OFFEN, D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. **J. Neurol**, v. 251, p. 261–268, 2004.

ISMAIL, T.; SESTILI, P.; AKHTAR, S. Pomegranate peel and fruit extracts: A review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, p. 397–405, 2012.

KHANDUJA, K.L.; AVTI, P.K.; KUMAR, S.; MITTAL, N.; SOHI, K.K.; PATHAK, C.M. Anti-apoptotic activity of caffeic acid, ellagic acid and ferulic acid in normal human peripheral blood mononuclear cells: a Bcl-2 independent mechanism. **Biochim Biophys Acta**, v. 2, n. 1760, p. 283-289, 2006. doi: 10.1016/j.bbagen.2005.12.017

LI, Y.; GUO, C.; YANG, J.; WEI, J.; XU, J.; CHENG, S. Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel extract in comparison with pomegranate pulp extract. **Food Chemistry**, v. 96, p. 254–260, 2006.

NEYRINCK, A.M.; VAN HEE, V.F.; BINDELS, L.B.; DE BACKER, F.; CANI, P.D.; DELZENNE, N.M. Polyphenol-rich extract of pomegranate peel alleviates tissue inflammation and hypercholesterolaemia in high-fat diet-induced obese mice: potential implication of the gut microbiota. **Br J Nutr**, v. 109, n. 5, p. 802–809. 2013. doi:10.1017/S0007114512002206.

OLIVEIRA, M.R. The Effects of Ellagic Acid upon Brain Cells: A Mechanistic View and Future Directions. **Neurochem Res**, v. 41, n. 6, p. 1219-28 2016. doi: 10.1007/s11064-016-1853-9.

Raskin, I.; Ribnicky, D.M.; Komarnytsky, S.; Ilic, N.; Poulev, A.; Borisjuk, N.; Brinker, A.; Moreno, D.A.; Ripoll, C.; Yakoby, N.; O'Neal, J.M.; Cornwell, T.; Pastor, I.; Fridlender, B.; Plants and human health in the twenty-first century. **Trends Biotechnol.** V. 20, n. 12, p. 522-531, 2002. doi: 10.1016/s0167-7799(02)02080-2.

SABA, K.S.; PARVEZ, S.; CHAUDHARI, B.; AHMAD, F.; ANJUM, S.; RAISUDDIN, S.; Ellagic acid attenuates bleomycin and cyclophosphamide-induced pulmonary toxicity in Wistar rats. **Food Chem Toxicol**, v. 58, p. 210–219, 2013. doi: 10.1016/j.fct.2013.03.046

SAEED, M.; NAVEED, M.; BIBI, J.; KAMBOH, A.A.; ARAIN, M, A.; SHAH, Q.A.; ALAGAWANY, M.; HACK, M.E.E.; LATIF, M.A.A.; YATOO, M, I.; TIWARI, R.; CHACKABORTY, S.; DHAMA, K. Terapêuticas/Medicinais de Punica Granatum L. (Romã) como Alimento Funcional em Humanos e Animais. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**, v. 12, n.1, p. 24-38, 2018. doi: 10.2174/1872213X12666180221154713.

SANTOS, D. Y. A. C. Botânica aplicada: metabólicos secundários na interação planta-ambiente. **Tese** (Doutorado em Botânica). Universidade de São Paulo. São Paulo, p. 124. 2015.

YAIDIKAR, L.; BYNA, B.; THAKUR, S.R. Neuroprotective effect of punicalagin against cerebral ischemia reperfusion-induced oxidative brain injury in rats, **J. Stroke Cerebrovasc. Dis**, v. 23, n. 10, p. 2869–2878, 2014.

YAIDIKAR, L.; THAKUR, S. Punicalagin attenuated cerebral ischemia-reperfusion insult via inhibition of proinflammatory cytokines, up-regulation of Bcl-2, down-regulation of Bax, and caspase-3, **Mol. Cell Biochem**, v. 402, n. 1, p. 141–14, 2015.

YU, Y.M.; WANG, Z.H.; LIU, C.H.; CHEN, C.S. Ellagic acid inhibits IL-1beta-induced cell adhesion molecule expression in human umbilical vein endothelial cells. **Br J Nutr**, v. 97, p. 692–698, 2007.

BUSTO, R.; SERNAC, J.; PERIANES-CACHEROD, A.; QUINTANA-PORTILLOA, R.; GARCÍA-SEISDEDOS, D.; CANFRÁN-DUQUEA, A.; PAINOE, C.L.; LERMAA, M.; CASADO, M.E.; MARTÍN-HIDALGO, A.; ARILLA-FERREIRO, E.; LASUNCIÓN, M.A.; PASTOR, O. Ellagic acid protects from myelin-associated sphingolipid loss in experimental autoimmune encephalomyelitis. **Molecular and Cell Biology of Lipids**, v.1863, p. 958–967, 2018.

STOJANOVIC´, I.; ŠAVIKIN, K.; ĐEDOVIC´, N.; Ž'IVKOVIC´, N.; SAKSIDA, T.; MOMC´ILOVIC´, M.; KOPRIVICA, I.; VUJIC´IC´, M.; STANISAVLJEVIC´, S.; MILJKOVIC´ D.; MENKOVIC´ N. Pomegranate peel extract ameliorates autoimmunity in animal models of multiple sclerosis and type 1 diabetes. **Journal of Functional Foods**, v. 35, p. 522-530, 2017.

KIM, Y.E.; HWANG, C.J.; LEE, H. P.; KIM, C.S.; SON, D.J.; HAM, Y.W.; HELLSTROM, M.; HAN, S.B.; KIM, H.S.; PARK, E.K.; JIN TAE HONG, J.T. Inhibitory effect of punicalagin on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, oxidative stress and memory impairment via inhibition of nuclear factor-kappaB. **Neuropharmacology**, v. 117, p. 21-32, 2017.

GINSBERG, Y.; KHATIB, N.; SAADI, N.; ROSS, M.G.; WEINER, Z.; BELOOSESKY, R. Maternal pomegranate juice attenuates maternal inflammation-induced fetal brain injury by inhibition of apoptosis, neuronal nitric oxide synthase, and NF- κ B in a rat model. **OBSTETRICS**, v. 19, n.1, p.113-122, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.040>

Mohammed A. El-Missiry^{a,b,*}, Magda A. ElKomya^a, Azza I. Othmana^a, Ali M. AbouEl-ezza^a. Punicalagin ameliorates the elevation of plasma homocysteine, amyloid- β , TNF- α and apoptosis by advocating antioxidants and modulating apoptotic mediator proteins in brain. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p.472-480, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.096>

XU, J.; YUAN, C.; WANG, G.; LUO, J.; MA, H.; XU, L.; MU, Y.; LI, Y.; SEERAM, N.P.; HUANG, X.; LI, L. Urolithins Attenuate LPS-Induced Neuroinflammation in BV2 Microglia via MAPK, Akt, and NF- κ B Signaling Pathways. **J. Agric. Food Chem.**, v. 66, n.3, p. 571-580, 2018. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03285>

VELAGAPUDI, R.; LEPIARZ, I.; EL-BAKOUSH, A.; KATOLA, F.O.; BHATIA, H.; FIEBICH, B.L.; OLAJIDE, O.A. Induction of Autophagy and Activation of SIRT-1 Deacetylation Mechanisms Mediate Neuroprotection by the Pomegranate Metabolite Urolithin A in BV2 Microglia and Differentiated 3D Human Neural Progenitor Cells. **Mol. Nutr. Food Res.**, v. 63, p.1801237-1801246, 2019. DOI: 10.1002/mnfr.201801237.

LIN, X.H.; YE, X.J.; LI, Q.F.; GONG, Z.; CAO, X.; LI, J.H.; ZHAO, S.T.; SUN, X.D.; HE, X.S.; XUAN, A.G. Urolithin A Prevents Focal Cerebral Ischemic Injury via Attenuating Apoptosis and Neuroinflammation in Mice. **Neuroscience**, v. 10, n. 448, p. 94-106, 2020. doi: 10.1016/j.neuroscience.2020.09.027

FARBOOD, Y.; RASHNO, M.; GHADERI, S.; KHOSHNAM, S.E.; SARKAKI, A.; RASHIDI, K.; RASHNO, M.; BADAVIDI, M. Ellagic acid protects against diabetes-associated behavioral deficits in rats: Possible involved mechanisms. **Life Sci.**, v. 15, n. 225, p. 8-19, 2019. doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.078.

TOMÁS-BARBERÁN, F.A.; GARCÍA-VILLALBA, R.; GONZÁLEZ-SARRÍAS, A.; SELMA, M.V.; ESPÍN, J.C. Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. **J Agric Food Chem**, v. 16, n. 28, p. 6535-6538, 2014. doi: 10.1021/jf5024615.

ABU-TAWEEL, G.M.; AL-MUTARY, M.G. pomegranate juice moderates anxiety- and depression-like behaviors in $alcl_3$ -treated male mice. **Journal Of Trace Elements In Medicine And Biology**, v. 68, p. 126848-126857, 2021.

ABU-ELFOTUH, K.; HAMDAN, A.M.E.; ABBAS, A.N.; ALAHMRE, A.T.S.; ELEWA, M.A.F.; MASOUD, R.A.E.; ALI, A.A.; OTHMAN, M.; KAMAL, M.M.; HASSAN, F.A.M.; KHALIL, M.G.; EL-SISI, A.M.; ABDEL HADY M.M.M.; ABD-ELHALEIM.; EL AZAZY, M.K.; AWNY, M.M.; WAHID, A. Evaluating the neuroprotective activities of vinpocetine, punicalagin, niacin and vitamin E against behavioural and motor disabilities of manganese-induced Parkinson's disease in Sprague Dawley rats. **Biomed Pharmacother**, v. 53, p. 113330-113344, 2022. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113330.

QUBTY, D.; FRID, K.; HAR-EVEN, M.; RUBOVITCH, V.; GABIZON, R.; PICK, C.G. Nano-PSO Administration Attenuates Cognitive and Neuronal Deficits Resulting from Traumatic Brain Injury. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2725-2741, 2022. doi: 10.3390/molecules27092725.

SEERAM, N.P.; HEBER, D. Purificação de elagitaninos de romã e seus usos. Patentes dos EUA, **US 7919636B2**, 2011.

ZAHIN, M.; AQIL, F.; AHMAD, I. Broad spectrum antimutagenic activity of antioxidant active fraction of *Punica granatum* L. peel extracts. **Mutat Res**, v. 703, p. 99 - 107, 2010.

LARROSA, M., GONZALEZ-SARRIAS, A., GARCIA-CONESA, MT, TOMAS-BARBERAN, FA, ESPIN, JC. Urolitinas, metabólitos derivados do ácido elágico produzidos pela microflora colônica humana, exibem atividades estrogênicas e antiestrogênicas. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 1611– 1620, 2006.

CAPÍTULO II

USO DA PELE DE TILÁPIA COMO CURATIVO BIOLÓGICO NA MEDICINA HUMANA E VETERINÁRIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

USE OF TILAPIA SKIN AS BIOLOGICAL DRESSING IN HUMAN AND VETERINARY MEDICINE: AN INTEGRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.TIS270.2123-2

Lídia Sampaio Batista¹
Marcio Gomes de Alencar Araripe²
Renata Pereira da Silva³
Edmar Maciel Lima Júnior⁴
Gislei Frota Aragão⁵
Manoel Odorico de Moraes Filho⁶

¹ Doutoranda em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará - UFC.

² Doutor em Ciências Veterinárias. Universidade Estadual do Ceará - UECE.

³ Mestranda em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará - UFC.

⁴ Coordenador Geral da Pesquisa da Pele de Tilápia. Universidade Federal do Ceará - UFC.

⁵ Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional. Universidade Federal do Ceará - UFC.

⁶ Professor titular de Farmacologia Clínica. Universidade Federal do Ceará - UFC.

RESUMO

O xenoinxerto com pele de tilápia, em diferentes métodos de conservação, vem sendo utilizado como curativo biológico oclusivo em várias espécies e padrões de ferimento. O objetivo deste trabalho é identificar na literatura científica as evidências sobre os benefícios do uso da pele de tilápia como curativo biológico na medicina humana e veterinária. Revisão integrativa realizada em dezembro de 2022 a partir de 18 artigos (11 na área de medicina e 7 na área de veterinária). A busca foi feita nas bases de dados Public Medline (Pubmed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através da utilização dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Oreochromis niloticus*, queimaduras, curativos biológicos e suas respectivas traduções para o inglês. Também foi realizada a pesquisa no portal de busca Google Acadêmico da palavra-chave “pele de tilápia” associada ao nome de diferentes espécies, como humanos, cães, gatos e equinos. A pele de tilápia demonstrou resultados positivos na cicatrização em diferentes padrões de lesões, como queimaduras, feridas traumáticas, úlceras de córnea, deiscência de sutura em diversas espécies, com redução da troca de curativos requeridos e da dor associada, diminuição do tempo de reepitelização, demonstrando seu potencial de uso como xenoinxerto em diversas áreas médicas.

Palavras-chave: Xenoinxerto. *Oreochromis niloticus*. Queimaduras. Cicatrização. Materiais Biocompatíveis.

ABSTRACT

The Tilapia skin xenograft in different conservation methods has been used as an occlusive biological dressing in several species and wound patterns. The objective of this work is to identify in the scientific literature evidence on the benefits of using tilapia skin as a biological dressing in human and veterinary medicine. Integrative review carried out in December 2022 based on 18 articles (11 in the field of medicine and 7 in the field of veterinary medicine). The search was carried out in the Public Medline (Pubmed) and Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) databases using the descriptors in Health Sciences: *Oreochromis niloticus*, burns, biological dressings and their respective translations into English. A search was also carried out on the Google Scholar search portal for the keyword “tilapia skin” associated with the name of different species, such as humans, dogs, cats and horses. Tilapia skin promoted positive healing results in different patterns of injuries, such as burns, traumatic wounds, corneal ulcers, suture dehiscence in several species, with a reduction in the change of necessary dressings and associated pain, a decrease in re-epithelialization time, demonstrating its potential use as a xenograft in several medical areas.

Keywords: Xenograft. *Oreochromis niloticus*. Burns. Healing. Biocompatible Materials.

1. INTRODUÇÃO

O manejo de feridas e queimaduras é realizado através de procedimentos clínicos e cirúrgicos; geralmente compreendem lavagem, desbridamento, síntese primária, cirurgias reconstrutivas, medicação tópica, antibioticoterapia e realização de curativos (LOPES, 2016). Quando não há a possibilidade de fechamento primário, se recorre ao uso de enxertos, de cirurgias reconstrutivas ou manejo da cicatrização por segunda intenção (AMALSADVALA; SWAIN, 2006).

Atualmente há uma ampla variedade de materiais, técnicas e substâncias que podem ser usadas para o manejo das feridas cutâneas, cuja escolha dependerá da causa, localização, extensão, cronicidade e contaminação da lesão, assim como do estado geral do paciente (SIMAS, 2010). Dentre esses materiais, pode-se citar os enxertos ou curativos biológicos, como o peritônio alogênico, membrana amniótica, curativos de colágeno e produtos de matriz extracelular. O enxerto consiste na transferência de um tecido de uma região doadora para outra área receptora de um mesmo organismo (autoenxerto), de outro organismo da mesma espécie (homoenxerto) ou de um receptor de outra espécie, sendo identificado como xenoenxerto (SCHALLBERGER et al., 2008; LOPES, 2016).

Diversos tecidos biológicos de origem animal têm sido utilizados como xenoenxertos em curativos oclusivos para o tratamento de feridas em humanos, como a pele de porco, a pele de rã, o pericárdio bovino e a submucosa de intestino de porco. Entretanto, há a preocupação com zoonoses e alérgenos nesses produtos. Além disso, existem restrições ao uso de isolados de mamíferos em alguns países por motivos religiosos. Nesse contexto, a pele da Tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) começou a ser pesquisada como nova opção de biomaterial (ALVES et al., 2015; SUN et al., 2018).

A pele da tilápia vem sendo usada como curativo oclusivo biológico no tratamento de queimaduras em humanos com excelentes resultados em relatos de caso e ensaios clínicos com pacientes adultos e pediátricos. Novas pesquisas vêm demonstrando resultados promissores do seu uso em outras áreas médicas, como ginecologia e cirurgia plástica com aplicação na neovaginoplastia na Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser e na cirurgia de redesignação sexual (LIMA-VERDE et al., 2021). Assim como em humanos, os estudos do uso da pele da tilápia em animais sugerem que ela possui potencial para promover a cicatrização (MANFREDI et al., 2021). Dessa forma, o objetivo deste trabalho é identificar na literatura científica as evidências sobre os benefícios do uso da pele de tilápia como curativo biológico na medicina humana e veterinária.

2. METODOLOGIA

Esse estudo consiste em uma revisão integrativa realizada em dezembro de 2022 a partir de 18 artigos. A pesquisa foi guiada pela pergunta PICO: A pele de tilápia é eficaz como curativo biológico na cicatrização em pacientes humanos e veterinários?

A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados Public Medline (Pubmed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através da utilização dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Oreochromis niloticus*, queimaduras, curativos biológicos e suas respectivas traduções para o inglês; em associação ao operador booleano “AND”. Adicionalmente, buscou-se no portal de busca Google Acadêmico a palavra-chave “pele de tilápia” associada ao nome de diferentes espécies, como humanos, cães, gatos e equinos.

Os critérios de inclusão foram artigos originais, relatos de casos, dissertações, teses e capítulos de livros disponíveis na íntegra, publicados na língua portuguesa ou inglesa no período de 2018 a 2022. Foram excluídos resumos, revisões, trabalhos científicos duplicados, que não abrangeram a pergunta norteadora da pesquisa ou que apresentassem resultados inconclusivos. Os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra e seus dados avaliados e organizados em tabelas de acordo com o título, ano de publicação, amostra, tipo de estudo e resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na área de medicina humana foram selecionados 11 artigos, cujos dados estão organizados na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização dos trabalhos científicos selecionados quanto ao título, ano de publicação amostra, tipo de estudo e resultados em humanos.

Título/ ano de publicação	Amostra/tipo de estudo	Resultados na cicatrização
Pele da tilápia do Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>) como curativo biológico no tratamento de queimaduras: relato de caso/ 2018.	Uma mulher, 22 anos com queimadura superficial e profunda de 2º grau no dorso do pé /Relato de Caso	Paciente apresentou cicatrização da lesão, recuperação total da amplitude de movimentos e sem complicações no seguimento. Antes do curativo a dor foi graduada em 9 pontos (em escala de 0 a 10) e 60 segundos após a aplicação do curativo a dor foi avaliada como nula.

Título/ ano de publicação	Amostra/tipo de estudo	Resultados na cicatrização
Tratamento inovador usando pele de tilápia como xenoenxerto para queimaduras de espessura parcial após explosão de pólvora/2019.	Um homem, 23 anos com queimaduras superficiais e profundas em membros superiores/ Relato de Caso	Ocorreu a reepitelização do braço direito (queimadura superficial) em 12 dias e do braço esquerdo (queimadura profunda) em 17 dias. O biomaterial mostrou boa aderência ao leito e não foi necessária sua troca durante o tratamento. Não foram observados efeitos colaterais.
Xenoenxerto (pele da Tilápia-do-Nilo) e hidrofibra com prata no tratamento das queimaduras de II grau em adultos/2019.	Estudo clínico com 30 pacientes adultos com queimadura superficial e profunda de 2º grau (15 tratados com pele de tilápia e 15 com hidrofibra de prata) / Coorte	A pele de tilápia foi efetiva como curativo oclusivo para o manejo de queimaduras de segundo grau em adultos. As médias de tempo para a completa cicatrização e o relato de dor durante a troca de curativos foi semelhante ao grupo tratado com de hidrofibra de prata. Demonstrou-se a não inferioridade em relação à quantidade de substituições do curativo biológico quando comparado ao controle.
Uso da pele de tilápia como xenoenxerto para o tratamento de queimadura pediátrica: relato de caso/ 2019.	Uma criança de 3 anos de idade, sexo masculino com queimaduras superficiais de 2º grau em tórax, abdômen e braço/ Relato de Caso	Demonstrou ausência de toxicidade e antigenicidade, boa aderência da pele de tilápia no leito das lesões por queimaduras. Completa reepitelização em 10 dias de tratamento. A remoção do curativo biológico foi considerada rápida e não houve a necessidade de anestesia ou analgesia para sua realização.
Tratamento inovador de queimaduras usando pele de tilápia como xenoenxerto: um estudo controlado randomizado de fase II / 2020.	62 pacientes adultos (≥ 18 e ≤ 50 anos) com queimaduras superficiais ou profundas/Ensaio Clínico randomizado	O tempo para completa cicatrização e o número de trocas de curativos foi significativamente menor no grupo tratado com pele de tilápia. A intensidade de dor e o requerimento por analgesia também foi menor quando comparado ao grupo controle nos grupos com queimaduras superficiais de 2º grau (com 10-20% da superfície corporal acometida) e nas profundas de 2º grau.

Título/ ano de publicação	Amostra/tipo de estudo	Resultados na cicatrização
Tratamento de queimaduras pediátricas usando pele de tilápia como xenoinxerto para lesões superficiais de espessura parcial: um estudo piloto/ 2020.	30 crianças entre 2 e 12 anos de idade com queimaduras superficiais (15 tratadas com pele de tilápia e 15 com sulfadiazina de prata 1% /Ensaio Clínico randomizado	A pele da tilápia demonstrou boa aderência ao leito das queimaduras e reduziu a quantidade necessária de trocas de curativo. O tempo para a completa reepitelização, a intensidade de dor, a quantidade de analgésicos utilizados durante o tratamento foi similar ao grupo controle com sulfadiazina de prata 1%.
Pele de tilápia liofilizada como xenoinxerto para queimaduras superficiais de espessura parcial: uma nova técnica de preparo e armazenamento/ 2020.	Uma mulher, 33 anos com queimaduras superficiais de 2º grau em abdômen, mamas e braços/ Relato de Caso.	O curativo biológico com pele de tilápia liofilizada demonstrou boa aderência ao leito das feridas. A reepitelização total ocorreu em 10 dias e não houve relato de efeitos colaterais.
Tratamento de queimaduras de segundo grau profundo em abdômen, coxas e genitália: uso da pele de tilápia como um xenoinxerto/ 2020.	Uma mulher, 18 anos com queimaduras profundas de 2º grau em abdômen, região inguinal, genitália e coxas/ Relato de Caso	A reepitelização completa ocorreu com 16 dias. Houve necessidade de troca do curativo biológico durante o tratamento. Nenhum efeito colateral foi observado.
Um estudo comparativo randomizado da pele de tilápia do Nilo liofilizada e carboximetilcelulose de sódio impregnada com prata para o tratamento de queimaduras superficiais de espessura parcial/ 2021.	24 pacientes (≥ 18 e ≤ 70 anos) com queimaduras superficiais de 2º grau (12 tratados com pele de tilápia liofilizada e 12 com Aquacel Ag®) / Ensaio Clínico randomizado	No grupo da pele de tilápia houve diminuição na quantidade de trocas de curativo e na intensidade de dor relatada após essas trocas. Foi demonstrada a não inferioridade quando comparado ao grupo controle em relação a quantidade de analgésicos utilizada e a ansiedade relacionada à dor. O tempo para a completa reepitelização foi semelhante entre os grupos.
Curativo à base de pele de tilápia do Nilo melhora a dor e os custos relacionados ao tratamento de queimaduras superficiais de espessura parcial: um estudo controlado randomizado de fase III/ 2021.	115 pacientes (≥ 18 e ≤ 70 anos) com queimaduras superficiais de espessura parcial (57 tratados com pele de tilápia e 58 com sulfadiazina de prata 1%) / Ensaio Clínico randomizado	O biomaterial apresentou boa aderência ao leito das lesões. A intensidade global de dor e o número de trocas de curativos foram menores no grupo tratado com a pele de tilápia. O número de dias para completa reepitelização foi semelhante entre os grupos. O curativo biológico reduziu o custo médio de tratamento por paciente em 42,1% em relação à sulfadiazina de prata 1%.

Título/ ano de publicação	Amostra/tipo de estudo	Resultados na cicatrização
O uso da pele de Tilápia-do-Nilo como curativo biológico oclusivo para a cura de feridas palatais: Série de casos/ 2021.	Um homem de 38 anos e uma mulher de 47 anos com feridas palatinas após remoção de enxertos gengivais/ Relato de Caso	A pele de tilápia como curativo biológico oclusivo para a ferida palatina não gerou desconforto, dificuldade na mastigação ou complicações pós-cirúrgicas. As suturas foram removidas no 7º dia, quando foram observadas que as feridas estavam cobertas por tecido de granulação e áreas de reepitelização. Os pacientes reportaram consumo de analgésico e intensidade de dor baixos.

Fonte: Autoria própria, 2022.

Na área de medicina veterinária foram selecionados 7 artigos, cujos dados estão organizados na Tabela 2.

Tabela 2 – Caracterização dos trabalhos científicos selecionados quanto ao título, ano de publicação amostra, tipo de estudo e resultados na veterinária.

Título / ano de publicação	Amostra/tipo de estudo	Resultados
Uso da pele de tilápia (<i>Oreochromis niloticus</i>) como curativo biológico oclusivo em feridas de equinos: nota prévia / 2019.	2 equinos adultos da raça Mangalarga Machador com feridas crônicas em extremidade distal de membros/ Relato de Caso	Houve redução da área das feridas crônicas, melhora no aspecto clínico das lesões e diminuição da formação de tecido de granulação exuberante nos 35 dias de avaliação. O uso da pele de tilápia resultou na redução do número de trocas de curativos.
Avaliação da pele de peixe como curativo biológico para feridas metacarpais em burros/ 2020.	9 burros com feridas de espessura total na região metacarpal realizadas experimentalmente/ Estudo experimental em animais	O uso da pele de tilápia nas lesões ocasionou redução na contagem microbológica, acelerou o processo de cicatrização e inibiu a formação de tecido de granulação exuberante em relação ao controle negativo. Não foram necessárias trocas frequentes dos curativos.

Título / ano de publicação	Amostra/tipo de estudo	Resultados
Utilização da pele de tilápia-do-Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>) como xenoenxerto em um equino com ferimento traumático/2020.	1 equino de 27 anos de idade com lesão traumática em porção distal de membro anterior/ Relato de Caso	Houve diminuição da formação de tecido de granulação exuberante e melhora no aspecto clínico da lesão. A completa reepitelização ocorreu com 42 dias, sendo necessárias 6 trocas do xenoenxerto de pele de tilápia durante o tratamento. Não foram relatados efeitos colaterais.
Uso de xenoenxerto de pele de tilápia para o manejo de uma grande ferida de mordida em um cachorro/ 2021.	1 cão macho de 13 anos de idade com grande lesão traumática por mordedura de outro cão (correspondendo a 30% da superfície corporal) / Relato de Caso.	A reepitelização completa ocorreu com 102 dias após o uso do curativo biológico de pele de tilápia, apresentando uma taxa de crescimento cutâneo de 1,76 mm/dia em média. Anteriormente outras medidas de manejo de feridas haviam sido empregadas, como o uso de medicamentos tópicos e cirurgias reconstrutivas, porém sem sucesso na cicatrização.
Utilização da pele da tilápia do nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>) como curativo oclusivo biológico em feridas cutâneas de cães e gatos/ 2021.	3 cães e 1 gato com lesões de origem traumática (2) ou por deiscência de sutura (2) / Série de casos.	As feridas variaram em relação ao tamanho (de 6cm à 20 cm) apresentando formas irregulares. O número de dias para a completa reepitelização variou de 18 à 22 dias. O uso da pele de tilápia resultou em cicatrização satisfatória mesmo sendo usada em feridas contaminadas. Não houve relato de efeitos colaterais.
Utilização da pele da tilápia liofilizada (<i>Oreochromis niloticus</i>) como curativo biológico heterólogo e oclusivo em um cão com lesão cutânea traumática/ 2022.	1 cão de 10 anos de idade com extensa lesão traumática por mordedura de outro cão/ Relato de caso.	O enxerto de pele de tilápia reduziu o número de troca de curativos de duas vezes ao dia para uma vez por semana. Sugere efeito positivo na cicatrização, devido a melhora no aspecto clínico da ferida e redução em seu tamanho. Ausência de efeitos colaterais.
Enxerto de pele de tilápia (<i>Oreochromis niloticus</i>) em reparo de úlcera em córnea de cão: relato de caso/ 2022.	1 cadela de 3 anos de idade com úlcera de córnea/ Relato de caso.	O enxerto de pele de tilápia se mostrou eficiente em promover a cicatrização na úlcera de córnea, com presença de mínima névoa cicatricial. Não houve melanose ocular. O teste de Schimmer e de pressão ocular mantiveram-se dentro da normalidade após o tratamento.

Fonte: Autoria própria, 2022.

A Tilápia pertencente à família dos ciclídeos e é amplamente disseminada nas regiões tropicais e subtropicais. No Ceará, sua criação encontra-se difundida em diversos reservatórios. Sua pele apresenta elevada qualidade e resistência peculiar, porém foi observado que menos de 1% desse subproduto da produção de carne de tilápia é aproveitado no artesanato e o restante vira descarte da piscicultura, apresentando assim elevada disponibilidade e baixo custo (ALVES *et al.*, 2015, LIMA-JÚNIOR, 2017).

Estudos microscópicos e tensiométricos revelaram que a pele da Tilápia apresenta propriedades histológicas e mecânicas semelhantes com a pele humana e características que a promovem como uma excelente opção de biomaterial para tratamento de feridas: elevada resistência à tração, estabilidade térmica, boa umidade, elevada quantidade de colágeno tipo I em sua derme, microbiota não infecciosa, ausência de toxicidade, ampla disponibilidade e baixo custo (ALVES *et al.*, 2015; LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2020a, 2020b; LIMA-VERDE *et al.*, 2021). Além disso, apresenta propriedades oclusivas, antibacterianas e antivirais; possui baixa antigenicidade e tem ação hemostática (SUN *et al.*, 2018).

Por todas essas características benéficas avaliadas em estudos pré-clínicos, pela ampla disponibilidade e baixo custo, a pele de tilápia ganhou destaque em várias áreas médicas. Dos 11 estudos revisados de medicina humana, 10 (90,9%) usaram o curativo biológico para queimaduras e somente um (9,1%) em feridas palatinas. Destes, 9 foram realizados em adultos e 2 em pacientes pediátricos.

Em um estudo de coorte, Miranda e Brandt (2019) relataram que a dor durante a troca de curativos, quantidade de substituições do curativo biológico e o tempo para completa reepitelização foi similar entre os grupos tratados com pele de tilápia e os tratados com hidrofibra de prata. Enquanto Lima-Júnior *et al.* (2020d) observaram redução significativa no tempo para reepitelização total, no número de trocas de curativos em relação ao grupo controle. O requerimento de analgesia e a intensidade de dor nos pacientes tratados com o curativo biológico foram menores nos grupos com queimaduras profundas de 2º grau e nas superficiais de 2º grau em pacientes com 10 a 20 % da superfície corporal, porém no grupo com lesões térmicas superficiais de 2º grau com menos de 10% da superfície corporal acometidas houve similaridade com o grupo tratado com sulfadiazina de prata 1%.

Em ensaios clínicos randomizados posteriores, Lima-Júnior *et al.* (2020c, 2021a, 2021b) reportou boa aderência nos leitos das feridas a redução da necessidade de trocas de curativos em relação aos grupos controle, tanto em pacientes adultos como em pediátricos. Em relação ao tempo para completa reepitelização, requerimento de analgesia pelo paciente e ansiedade

relacionada a dor foram equivalentes aos dos grupos de controle positivo (tratamento convencional).

Lima-Júnior *et al.* (2021b) observaram em um ensaio clínico randomizado de fase III que o curativo biológico da pele de tilápia reduziu o custo médio de tratamento por paciente em 42,1% e redução de aproximadamente 50% no custo médio para cada 1% da área de superfície corporal e para cada dia de tratamento em relação à sulfadiazina de prata 1%.

O uso da pele da tilápia como curativo biológico também já foi reportado em diversos animais. Dos 8 artigos revisados na área de veterinária, 3 foram realizados em equídeos (2 em cavalos e 1 em burros) com feridas em porção distal de membro; 3 em cães e gatos com feridas traumáticas; e um em cão com úlcera de córnea.

Lesões em porções distais em membros de equídeos tendem a criar tecido de granulação exuberante e a ter difícil cicatrização, sendo um desafio o manejo dessas feridas nesses animais. No tratamento de feridas cutâneas abertas em cavalos e burros foi observado boa aderência da pele de tilápia nos bordos da lesão, efeito benéfico no processo cicatricial, redução da quantidade de troca de curativos requeridos e diminuição da formação de tecido de granulação exuberante (SILVA. *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2020; IBRAHIM *et al.*, 2020).

O uso da pele de tilápia em cães demonstrou boa aderência ao leito das feridas, redução das trocas de curativos com consequente diminuição dos custos com materiais e do estresse pela manipulação dos animais (SANTOS e ALENCAR, 2021; CHOI *et al.*, 2021; ALENCAR, 2021). Santos e Alencar (2021), relataram que um dos pacientes caninos arrancou o curativo, que demonstra que na espécie é necessário usar alguma forma de contenção, como uso de colar elizabetano, que impossibilite o acesso à lesão.

Melo *et al.* (2022) reportou o uso da pele da tilápia como enxerto em uma úlcera de córnea em cão da raça Shih Tzu. O biomaterial demonstrou ser capaz de promover a cicatrização e o reparo corneal, resultando em uma córnea transparente, avascular, lisa e brilhante, com mínima formação de névoa cicatricial. Esse bom resultado da aplicação em um tecido diferente da pele, pode sinalizar a versatilidade da pele de tilápia como curativo biológico para diferentes órgãos e tecidos.

A pele da tilápia para uso como xenoenxerto pode ser preservada através de várias técnicas, como a liofilização e a conservação em glicerol. As duas formas de preservação demonstraram bons resultados nos estudos de cicatrização. A liofilização remove a água do tecido por congelamento e sublimação, com interrupção dos processos bioquímicos microbiológicos, o que permite seu armazenamento em temperatura ambiente por longos períodos; enquanto a técnica de conservação com glicerol requer refrigeração a 4 °C. Assim, há

a possibilidade do aumento dos custos com armazenamento, distribuição e transporte da forma glicerolizada quando comparada à liofilizada, porém estudos posteriores são necessários para comparar o custo-benefício entre as duas técnicas (LIMA-JÚNIOR *et al.* 2020b; LIMA-VERDE *et al.*, 2021).

Nos estudos científicos em humanos, dos 11 revisados, apenas 2 utilizaram a forma liofilizada, e na veterinária dos 7 artigos apenas um. Isso se deve ao fato de ser uma técnica mais recente e que requer um material específico para sua produção: o liofilizador, que não está amplamente distribuído entre os laboratórios de pesquisa.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pele de tilápia demonstrou resultados positivos na cicatrização em diferentes espécies e padrões de lesões, como queimaduras, feridas traumáticas, úlceras de córnea, deiscência de sutura, demonstrando boa aderência ao leito das feridas, redução da troca de curativos requeridos, da dor associada e do tempo de reepitelização. Isso evidencia sua versatilidade e seu potencial de uso como curativo biológico em diversas áreas médicas e veterinárias.

O uso da pele de tilápia como xenoenxerto em queimaduras em humanos já é reconhecido internacionalmente e validado cientificamente para seu uso clínico baseado em estudos experimentais de elevada relevância científica, como ensaios clínicos randomizados de fase III.

Para utilização em outros tipos de lesões e em outras espécies, a pele de tilápia demonstrou resultados promissores, porém os estudos ainda são escassos e em sua maioria restrita à relatos de casos, necessitando de pesquisas experimentais futuras de maior evidência científica para melhor elucidação do seu potencial como curativo biológico nesses outros contextos.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, M. K. F. *et al.* **Tópicos em sanidade de cães e gatos** [livro eletrônico]: Utilização da pele da tilápia liofilizada (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico heterólogo e oclusivo em um cão com lesão cutânea traumática. 4^o edição. Fortaleza: Editora In Vivo, 2022.

ALVES, A.P.N.N. *et al.* Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de Tilápia do Nilo. **Revista Brasileira de Queimaduras**.v.14, n.3, p. 203-210, 2015.

AMALSADVALA, T.; SWAIN, S.F. Management of hard-to-heal wounds. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**. v. 36, n. 4, p. 693-711, 2006.

CHOI, C. *et al.* Use of a tilapia skin xenograft for management of a large bite wound in a dog. v.62, n.1, p. 1071-1076, 2021.

COSTA, B.A. *et al.* Use of Tilapia Skin as a Xenograft for Pediatric Burn Treatment: A Case Report. **Journal of Burn Care & Research.** v.40, n.5, p. 714-717, 2019.

COSTA, B.O. *et al.* Utilização da pele de tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*) como xenoenxerto em um equino com ferimento traumático. **Acta Scientiae Veterinariae.** v.48, n.1, p.1-6, 2020.

IBRAHIM, A. *et al.* Evaluation of fish skin as biological dressing for metacarpal wounds in donkeys. v. 16, n.1, p 1-10, 2020.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. **Revista Brasileira de Queimaduras.** v.16, n.1, p.10-17, 2017.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* Innovative treatment using tilapia skin as a xenograft for partial thickness burns after a gunpowder explosion. **Journal of Surgical Case Reports.**v.1, n.6, p. 1-4, 2019a.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* Tratamento de queimaduras de segundo grau profundo em abdômen, coxas e genitália: uso da pele de tilápia como um xenoenxerto. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica.** v.35, n. 2, p. 243-248, 2020a.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* Lyophilised tilapia skin as a xenograft for supercial partial thickness burns: a novel preparation and storage technique. **Journal of Wound Care.** v. 29, n.10, p. 598-602, 2020b.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* Pediatric Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft for Superficial Partial-Thickness Wounds: A Pilot Study. **Journal of Burn Care & Research.** v.41, n. 2, p. 241-247, 2020c.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* Innovative Burn Treatment Using Tilapia Skin as a Xenograft: A Phase II Randomized Controlled Trial. **Journal of Burn Care & Research.** v. 41, n. 3, p. 585-592, 2020d.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* A Randomized Comparison Study of Lyophilized Nile Tilapia Skin and Silver-Impregnated Sodium Carboxymethylcellulose for the Treatment of Superficial Partial-Thickness Burns. **Journal of Burn Care & Research.** v.42, n.1, p. 41-48, 2021a.

LIMA-JÚNIOR, E. M. *et al.* Nile Tilapia Fish Skin-Based Wound Dressing Improves Pain and Treatment-Related Costs of Superficial Partial-Thickness Burns: A Phase III Randomized Controlled Trial. **Plastic and Reconstructive Surgery.** v.147, n. 5, p.1189-1198, 2021b.

LIMA-VERDE, M.E.Q. *et al.* Nile tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) for burn treatment: ultrastructural analysis and quantitative assessment of collagen. **Acta Histochemica.** n. 123, p.1-8, 2021.

LOPES, M.A.I. **Abordagem e manejo médico-cirúrgico de feridas abertas em cães e gatos: caracterização etiológica e estudo de padrões traumáticos.** 2016. 103p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2016.

MANFREDI, G.G.P. *et al.* The use of Nile Tilapia skin as an occlusive biological dressing for palatal wound healing: A case series. **Research, Society and Development.** v.10, n.8, p. 1-7, 2021.

MELO, M.S. *et al.* Enxerto de pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*) em reparo de úlcera em cornea de cão: relato de caso. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research.** v.5, n.1, p.367-375, 2022.

MIRANDA, M. J. B; BRANDT, C. T. Nile tilapia skin xenograft versus silver-based hydrofiber dressing in the treatment of second-degree burns in adults. v.34, n.1, p. 79-85, 2019.

SANTOS, T.S. & ALENCAR, C.L.M. Utilização da pele da tilápia do nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo oclusivo biológico em feridas cutâneas de cães e gatos. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária.** v. 4, n.1, p. 284-295, 2021.

SILVA, S.C. *et al.* Using tilapia skin (*Oreochromis niloticus*) as an occlusive biological curative in equine wounds: short communication. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science.** v. 56, n. 4, p.1-5, 2019.

SIMAS, S.M. **O tratamento de feridas cutâneas em cães e gatos.** 2010.112p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

SCHALLBERGER, S.P.; STANLEY, B.J.; HAUPTMAN, J.G. Effect of porcine small intestinal submucosa on acute full-thickness wounds in dogs. **Veterinary Surgery,** v. 37, n. 6, p. 515-524, 2008.

SUN, L. *et al.* Effects of cross-linking on mechanical, biological properties and biodegradation behavior of Nile tilapia skin collagen sponge as biomedical material. **Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials.** v. 80, p.51-58, 2018.

TORRISI, A. C. *et al.* Pele da tilápia do Nilo (*Oreochromis niloticus*) como curativo biológico no tratamento de queimaduras: relato de caso. **Anais da Faculdade de Medicina de Olinda.** v.1, n. 2, p. 65-68, 2018.

CAPÍTULO III

COMBATE A DEPRESSÃO COM O USO DO CHÁ DA *MIMOSA TENUIFLORA* (WILLD.) POIR., POPULARMENTE CONHECIDA COMO “JUREMA-PRETA”

COPING WITH DEPRESSION WITH THE USE OF *MIMOSA TENUIFLORA* TEA (WILLD.) POIR., POPULARLY KNOWN AS “JUREMA-PRETA”

DOI: 10.51859/AMPLA.TIS270.2123-3

Ana Debora Marreiros Alves¹
Cláudio Costa dos Santos²

¹ Biomédica e mestrandanda em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC).

² Químico e Professor do Centro de Engenharias da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA).

RESUMO

A depressão tem sido considerada a doença do século, logo, a busca por fármacos que tratam esta condição, que não causem dependência e tenha menos efeitos adversos é alvo constante de diversos testes com bioativos. Além disso, um dos processos de fisiopatologia desta doença envolve desequilíbrio nos receptores serotoninérgicos. A jurema-preta é uma planta tipicamente encontrada no Nordeste brasileiro, sendo sua utilização muito comum entre os povos indígenas em cultos religiosos devido a sua característica alucinógena. Uma das substâncias presentes em sua composição é o dimetiltryptamina, que é responsável por permitir os indivíduos terem experiências psicodélicas. Esta substância também pode ser produzida em nível endógeno, sendo uma dos motivos no aumento do interesse pela comunidade científica, pois ainda não há uma compreensão total da sua ação farmacológica dos receptores celulares, e dos processos de metabolização desta molécula. Desta forma, conduzimos este trabalho de revisão para analisar estudos sobre o uso desta planta e um possível efeito como agente antidepressivo, já que o DMT demonstra atividade agonista do sistema serotoninérgico. O trabalho conclui que o DMT é uma substância que potencialmente apresenta-se como candidata para tratar doenças psíquicas, dentre elas a depressão, devido a seus efeitos serotoninérgicos, porém é necessário estudos experimentais e clínicos para que esta planta possa ser utilizada clinicamente para estes casos.

Palavras-chave: Depressão. Dimetiltryptamina. Farmacognosia. *Mimosa tenuiflora*.

ABSTRACT

Depression has been considered the disease of the century, therefore, the search for drugs that treat this condition, that do not cause dependence and have fewer adverse effects, is a constant target of several tests with bioactive. Furthermore, one of the pathophysiological processes of this disease involves an imbalance in serotonergic receptors. Jurema-preta is a plant typically found in the Brazilian Northeast, and its use is very common among indigenous peoples in religious cults due to its hallucinogenic characteristic. One of the substances present in its composition is dimethyltryptamine, which is responsible for allowing individuals to have psychedelic experiences. This substance can also be produced endogenously, which is one of the reasons for the increased interest in the scientific community, as there is still no complete understanding of its pharmacological action on cell receptors, and of the metabolization processes of this molecule. Thus, we conducted this review to analyse studies on the use of this plant and its possible effect as an antidepressant agent, since DMT demonstrates agonist activity in the serotonergic system. The work concludes that DMT is a substance that potentially presents itself as a candidate to treat psychic diseases, including depression, due to its serotonergic effects, but experimental and clinical studies are necessary so that this plant can be used clinically for these cases.

Keywords: Depression. Dimethyltryptamine. Pharmacognosy. *Mimosa tenuiflora*.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de recursos naturais para cura e tratamento de doenças tem sido empregada desde o início da civilização. Até os dias atuais, esta prática milenar é amplamente usada por grande parte da população mundial, e tem ganhado notoriedade devido os estudos com plantas medicinais mostrarem novas substâncias promissoras com atividade farmacológica e com grande potencial de transformação em medicamentos, além disso, possuem menos reações adversas durante os tratamentos. Nesse contexto, é importante ressaltar que parte dos fármacos permanece sendo obtidos a partir de matérias - vegetais, apesar do avanço nas áreas de síntese orgânica, microbiologia industrial e biologia molecular (STASI, 1996; SIMÕES, 2003).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é um transtorno comum, porém preocupante, pois interfere na vida diária, capacidade de trabalhar, dormir, estudar, comer e aproveitar a vida. Sua causa é decorrente da combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos. Atualmente, supõe-se que, mais de 300 milhões de indivíduos estão acometidos por este male, sendo a principal causa de inaptidão e corroborando para a sobrecarga de doenças no âmbito mundial (OMS, 2022).

A busca por novas abordagens farmacológicas e terapêuticas tem aumentado significativamente, pois um terço dos indivíduos depressivos não correspondem aos medicamentos atuais disponíveis, dificultando a recuperação da saúde e bem-estar. Também, deve-se levar em conta que demora para os primeiros ganhos clínicos e há muitos efeitos adversos (BRUNTON et al., 2012; DUARTE-FILHO, 2022; HARMER et al., 2017; HOWARD et al., 2012).

A jurema-preta é uma planta tipicamente encontrada no Nordeste brasileiro, sendo sua utilização muito comum entre os povos indígenas em cultos religiosos devido a sua característica alucinógena. Uma das substâncias presentes em sua composição é o dimetiltriptamina, que é responsável por permitir os indivíduos terem experiências psicodélicas. Esta substância também pode ser produzida em nível endógeno, sendo uma dos motivos no aumento do interesse pela comunidade científica, pois ainda não há uma compreensão total da sua ação farmacológica. Desta forma, conduzimos este trabalho de revisão para analisar estudos sobre o uso desta planta e um possível efeito como agente antidepressivo, já que o DMT demonstra atividade agonista do sistema serotoninérgico.

2. JUREMA-PRETA

Uma das mais ricas fontes de compostos bioativos são as plantas, e muito desses compostos possuem uma alta atividade antioxidante, por exemplo, a classe de compostos dos flavonoides que têm sido objeto de vários estudos, pois possuem funções antiinflamatórias, imunomoduladoras e anticancerígenas. Um dos vegetais que em sua composição apresenta os flavonóides é a *Mimosa tenuiflora*, de sinônimo botânico *Mimosa hostilis*, conhecida popularmente como jurema-preta. Esse arbusto é amplamente usado na medicina mexicana e brasileira para tratar queimaduras e feridas na pele, ulceração venosa, além de, atuar como agente antimicrobiano e na regeneração óssea (CRUZ et al., 2016; HERNANDEZ et al., 2021; KOPUSTINSKIENE et al., 2020).

Pertencente à família das leguminosas Fabaceae, o gênero *Mimosa* possui cerca de 400 espécies de arbustos e ervas. Suas inúmeras espécies crescem em diferentes habitats, por exemplo, savanas, florestas tropicais, florestas secas, pântanos, entre outros. A distribuição dessa planta se dá em regiões caracterizadas por secas periódicas como ocorre no nordeste do Brasil e no México. Também pode ser encontrada em alguns países do continente Asiático, Africano e Oceania. Essa leguminosa é uma importante fonte de alimentação para os pequenos ruminantes residentes da caatinga durante os períodos de seca (CRUZ et al., 2016; RIZWAN et al., 2022).

A jurema-preta foi nomeada pelas tribos indígenas do nordeste do Brasil. Sua raiz e/ou casca do caule é usada para produzir uma bebida, com efeitos alucinógenos chamado de “vinho de jurema”, que os índios faziam para seus rituais. Também há relatos de seu uso em cultos afro-brasileiros, entretanto, há poucas informações sobre o preparo da bebida devido ser tratado como um segredo (SOUZA et al., 2008).

Por conta da ação dos compostos flavonóides presentes na *M. tenuiflora*, atividades antiinflamatórias e antinociceptivas têm sido alvos de estudos. Os trabalhos experimentais comprovam as propriedades terapêuticas, logo, o interesse nesta planta tem aumentado significativamente. Embora a composição química desse arbusto já tenha sido identificada, há poucos ensaios que investigaram as propriedades farmacológicas dos compostos (CRUZ et al., 2016).

Cerca de 145 metabólitos ativos foram isolados das plantas do gênero *Mimosa*, dentre eles: aminoácidos, alcaloides, chalconas, esteroides, ésteres graxos, fenóis, flavonóides, glicosídeos, indóis, lignóides, ligninas, polissacarídeos, sais, saponinas, terpenos, terpenóides. Esse gênero também possui alguns marcadores específicos, para a *M. tenuiflora*, são duas

chalconas chamadas de kukulkan A e kulkukan B, e duas saponinas terpenoidais diferentes, mimonosídeo A, mimonosídeo B e mimonosídeo C, além de ter, o DMT (dimetiltriptamina); são identificadas especificamente na espécie de interesse (RIZWAN et al., 2022).

3. DIMETILTRIPTAMINA (DMT)

Em 1931, foi substanciado pela primeira vez na cultura ocidental pelo químico canadense, Richard Manske. Apesar de em 1946 já ser de saber que, o DMT (dimetiltriptamina) podia ser encontrado nas plantas, apenas em 1956, suas propriedades alucinógenas passaram a ser conhecidas, pois Stephen Szara, químico e psiquiatra, administrou o extrato retirado da *Mimosa hostilis*, por via intramuscular nele mesmo (BARKER, MCILHENNY, STRASSMAN, 2012).

No decorrer dos anos, diversos estudos mostraram que o DMT pode ser sintetizado por vias endógenas, podendo ser encontrado no cérebro, glândula pineal e pulmão de mamíferos. Na investida de checar a presença ou concentração desse composto em sangue e/ou urina, mais de 60 estudos já foram feitos para um diagnóstico psiquiátrico, entretanto, ainda não houve nenhuma correlação objetiva e clara sobre isso. Além de, não haver dados que evidenciem uma correlação com contextos fisiológicos, tais como idade, sexo, mudanças circadianas, entre outros (BARKER, MCILHENNY, STRASSMAN, 2012; DEAN, 2018).

A síntese endógena do DMT ocorre a partir da conversão do triptofano em triptamina por meio do processo de descarboxilação. Decorrente da adição de grupos metílicos à triptamina por ação da enzima indotilamina-N-metiltransferase, há formação do DMT como um dos produtos dessa reação. Além disso, essa substância é um agonista dos receptores de serotonina, como o 5-HT_{1A}, também podendo interagir com receptores ionotrópicos e metabotrópicos nos sistemas glutamato e acetilcolina. (HASSAN et al., 2017; KRZYSTANEK et al., 2021).

A dimetiltriptamina pode ser administrado via inalatória, intravenosa, nasal ou oral (necessitando de um inibidor da monoamina oxidase for ingerido, pois bloqueiam as enzimas gástricas sendo possível sua absorção pela corrente sanguínea). A atividade farmacocinética do DMT tem início de ação de 5 a 30 minutos. Acompanhado por uma intensa modificação do estado mental, com duração de aproximadamente 4 horas. Desse modo, o consumo dessa substância pode resultar nos seguintes efeitos: vômito, diarreia, medo intenso, paranoia, ansiedade, tristeza e depressão, o que pode ocasionar danos físicos ao usuário ou a outras pessoas (BARKER, 2018; CAMERON e OLSON, 2018; HASSAN et al., 2017; MCKENNA, TORRES e ABBOTT, 2004; WIĘCKIEWICZ et al., 2021).

4. DEPRESSÃO E O USO DO DMT NO TRATAMENTO

Nos últimos anos, a serotonina (5-HTP) tem sido amplamente analisada devido às suas ações farmacológicas e correlação com a fisiopatologia com algumas doenças e distúrbios psíquicos, como depressão e esquizofrenia. A síntese endógena deste neurotransmissor envolve a 5-hidroilação de um triptofano catalisada pela 5-hidroxitriptofano descarboxilase, sendo que, a degradação dessa bioamina depende da atividade da enzima monoamina oxidase (MAO). Sabe-se que a serotonina e seus receptores são responsáveis pela regulação do apetite, cognição e humor, por exemplo (CLARCK, WEISSBACH e UNDEFRIEND, 1954; JENKINS et al., 2016; ZIEBA et al., 2022).

Recentemente, um estudo que visava analisar a atividade antidepressiva do extrato da casca da raiz da *Mimosa tenuiflora* (WILLD.) Poir. foi realizado em animais. Durante a pesquisa, os camundongos foram submetidos a testes de suspensão de cauda, nado forçado e campo aberto. A administração do extrato causou uma diminuição relevante no tempo de imobilidade. Por sinal, demonstrou efeito antidepressivo mesmo na ausência de harmina (inibidor da MAO), evidenciando a não utilização de um IMAO (inibidor da monoamina oxidase) para que os efeitos do extrato ocorressem (DUARTE-FILHO, 2022).

Além disso, diferentemente da ayahuasca - análogo do vinho da jurema-preta e também estudado para o tratamento de depressão - , o seu preparo se dá pelo cozimento de seus ingredientes, enquanto que o vinho da jurema é preparado a frio. Essas e outras observações feitas sobre o vinho da jurema e a ayahuasca nos levam a crer que existem características farmacológicas fundamentais não compartilhadas entre essas duas bebidas, apesar de o DMT estar presente em ambas (AMARIZ et al., 2020; DUARTE-FILHO, 2022).

Os resultados apresentados na pesquisa envolvendo a *Mimosa tenuiflora*, indicam que o extrato tem um efeito do tipo antidepressivo em camundongos por sua capacidade de estimular os receptores de serotonina 5-HT_{2A/2C}. Juntamente, foi capaz de potencializar os espasmos musculares induzidos pelo 5-HTP, evidenciando, assim, sua provável ação nas vias serotoninérgicas (DUARTE-FILHO, 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O chá da jurema-preta rico em DMT atravessa a barreira hematoencefálica e provoca reações no sistema nervoso central. Esta substância apresenta-se como potencial candidata para tratar doenças psíquicas, dentre elas a depressão, especialmente devido a seus efeitos serotoninérgicos. Porém, há muito poucos trabalhos publicados nesta área e a

farmacocinética do DMT ainda continua desconhecida, pois ainda não foi estudado seu real impacto sobre o organismo e nas células humanas, demandando mais pesquisas para avaliar o efeito desta substância em seres humanos.

REFERÊNCIAS

AMARIZ, Isabela Araujo e; PEREIRA, Emanuella Chiara Valença; ALENCAR FILHO, José Marcos Teixeira de; SILVA, Jacyara Pereira da; SOUZA, Nathália Andrezza Carvalho de; OLIVEIRA, Ana Paula de; ROLIM, Larissa Araújo; PEREIRA, Renan Nunes. Chemical study of Mimosa tenuiflora barks. **Natural Product Research**, [S.L.], v. 36, n. 7, p. 1893-1897, 14 set. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2020.1813135>.

BARKER, Steven A. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: past, present, and future research to determine its role and function. **Frontiers In Neuroscience**, [S.L.], v. 12, 6 ago. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2018.00536>.

BARKER, Steven A.; MCILHENNY, Ethan H.; STRASSMAN, Rick. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. **Drug Testing And Analysis**, [S.L.], v. 4, n. 7-8, p. 617-635, 28 fev. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dta.422>.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (2012) Drogas antidepressivas. In: Brunton LL, Chabner BA, **Knollmann BC** (eds) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12^a edn. Nova York, NY: McGraw-Hill, pp. 398–399.

CAMERON, Lindsay P.; OLSON, David E.. Dark Classics in Chemical Neuroscience: n,n-dimethyltryptamine (dmt). **Acs Chemical Neuroscience**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 2344-2357, 23 jul. 2018. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00101>.

CLARK, Carroll T.; WEISSBACH, Herbert; UDENFRIEND, Sidney. 5-HYDROXYTRYPTOPHAN DECARBOXYLASE: preparation and properties. **Journal Of Biological Chemistry**, [S.L.], v. 210, n. 1, p. 139-148, set. 1954. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)65440-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9258(18)65440-7).

CRUZ, Mariluze P.; ANDRADE, Cassya M. F.; SILVA, Kelle O.; SOUZA, Erika P. de; YATSUDA, Regiane; MARQUES, Lucas M.; DAVID, Juceni P.; DAVID, Jorge M.; NAPIMOGA, Marcelo H.; CLEMENTE-NAPIMOGA, Juliana T.. Antinoceptive and Anti-inflammatory Activities of the Ethanolic Extract, Fractions and Flavones Isolated from Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir (Leguminosae). **Plos One**, [S.L.], v. 11, n. 3, 8 mar. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150839>.

DUARTE-FILHO, Luiz Antonio Miranda de Souza; AMARIZ, Isabela Araujo; NISHIMURA, Rodolfo Hideki Vicente; MASSARANDUBA, Ana Beatriz Rodrigues; MENEZES, Pedro Modesto Nascimento; DAMASCENO, Tauana Araújo; BRYNS, Ivani; ROLIM, Larissa Araújo; SILVA, Fabrício Souza; RIBEIRO, Luciano Augusto de Araújo. β -carboline-independent antidepressant-like effect of the standardized extract of the barks of Mimosa tenuiflora (Willd) Poir. occurs via 5-HT_{2A/2C} receptors in mice. **Journal Of Psychopharmacology**, [S.L.], v. 36, n. 7, p. 836-848, 20 jun. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/02698811221104050>.

HARMER, Catherine J; DUMAN, Ronald s; COWEN, Philip J. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. **The Lancet Psychiatry**, [S.L.], v. 4, n. 5, p. 409-418, maio 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(17\)30015-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(17)30015-9).

HASSAN, Zurina; BOSCH, Oliver G.; SINGH, Darshan; NARAYANAN, Suresh; KASINATHER, B. Vicknasingam; SEIFRITZ, Erich; KORNHUBER, Johannes; QUEDNOW, Boris B.; MÜLLER, Christian P.. Novel Psychoactive Substances—Recent Progress on Neuropharmacological Mechanisms of Action for Selected Drugs. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 8, 18 ago. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2017.00152>.

HERNANDEZ, Christopher; CADENILLAS, Laura; MATHIEU, Céline; BAILLY, Jean-Denis; DURRIEU, Vanessa. Preservation of *Mimosa tenuiflora* Antiaflatoxic Activity Using Microencapsulation by Spray-Drying. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 496, 13 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27020496>.

HOWARD, Paul; TWYLCROSS, Robert; SHUSTER, John; MIHALYO, Mary; WILCOCK, Andrew. Antidepressant Drugs. **Journal Of Pain And Symptom Management**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 763-783, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.09.001>.

JENKINS, Trisha; NGUYEN, Jason; POLGLAZE, Kate; BERTRAND, Paul. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. **Nutrients**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 56, 20 jan. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu8010056>.

KOPUSTINSKIENE, Dalia M.; JAKSTAS, Valdas; SAVICKAS, Arunas; BERNATONIENE, Jurga. Flavonoids as Anticancer Agents. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 457, 12 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12020457>.

MCKENNA, Dennis J.; TOWERS, G.H.N.; ABBOTT, F.. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and β -carboline constituents of ayahuasca. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 195-223, abr. 1984. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741\(84\)90003-5](http://dx.doi.org/10.1016/0378-8741(84)90003-5).

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Depressão**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 10 dez. 2022.

RIZWAN, Komal; MAJEED, Ismat; BILAL, Muhammad; RASHEED, Tahir; SHAKEEL, Ahmad; IQBAL, Shahid. Phytochemistry and Diverse Pharmacology of Genus *Mimosa*: a review. **Biomolecules**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 83, 5 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom12010083>.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. **Porto Alegre: Artmed**, 2017, v. 5, p. 372-379.

SOUZA, Rafael Sampaio Octaviano de; ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino de; MONTEIRO, Júlio Marcelino; AMORIM, Elba Lúcia Cavalcanti de. Jurema-Preta (*Mimosa tenuiflora* [Willd.] Poir.): a review of its traditional use, phytochemistry and pharmacology. **Brazilian Archives Of Biology And Technology**, [S.L.], v. 51, n. 5, p. 937-947, out. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-89132008000500010>.

STASI, Luiz Claudio di. PLANTAS MEDICINAIS ARTE E CIENCIA. **UNESP**, São Paulo, v. 1, p. 10-14, fev. 2009.

WIECKIEWICZ, Gniewko; STOKŁOSA, Iga; PIEGZA, Magdalena; GORCZYCA, Piotr; PUDLO, Robert. Lysergic Acid Diethylamide, Psilocybin and Dimethyltryptamine in Depression Treatment: a systematic review. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 793, 12 ago. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph14080793>.

ZIEBA, Agata; STĘPNICKI, Piotr; MATOSIUK, Dariusz; KACZOR, Agnieszka A.. Overcoming Depression with 5-HT_{2A} Receptor Ligands. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 10, 21 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23010010>

CAPÍTULO IV

HÁBITOS PRESCRICIONAIS NA ODONTOLOGIA PARA CONDUÇÃO DA DOR E INFLAMAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA

PRESCRIPTION HABITS IN DENTISTRY TO MANAGE PAIN AND INFLAMMATION IN CLINICAL PRACTICE

DOI: 10.51859/AMPLA.TIS270.2123-4

Juliana Domingos Melo¹
Ana Caroline Rocha de Melo Leite²
Mirna Marques Bezerra³

¹ Cirurgiã-Dentista, Especialista em Gestão de Saúde da Família e Mestranda do Programa de Farmacologia Clínica Profissional pelo Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento da Universidade Federal do Ceará.

² Docente da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (Unilab)

³ Professora Titular de Farmacologia do Curso de Medicina da UFC (Campus de Sobral); Professora Permanente do Mestrado em Ciências da Saúde da UFC (Campus de Sobral), Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica (UFC) e do Programa de Pós- Graduação em Medicina Translacional (UFC).

RESUMO

A farmacologia pode ser definida como o estudo dos efeitos dos fármacos no funcionamento dos sistemas vivos. O ato de indicar o uso de fármacos é feito por meio da receita, a qual se caracteriza por uma prescrição escrita de medicamentos, contendo orientação de uso para o paciente é efetuada por profissional legalmente habilitado. O propósito deste trabalho é avaliar os hábitos prescritoriais dos Cirurgiões-Dentistas no controle da dor e inflamação na prática clínica. Para tanto, será realizada uma revisão da literatura nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, utilizando as palavras-chaves e com o auxílio dos operadores booleanos: prescrição AND odontologia; medicamento AND odontologia; dor e inflamação AND odontologia; dentista AND terapêutica medicamentosa, adotando como critério de inclusão artigos em inglês e português e bem delineados metodologicamente. A competência legal do Cirurgião-Dentista para prescrever está prevista na Lei nº 5.081/66, que regulamenta o exercício da Odontologia no Brasil. É de suma importância, o conhecimento dos aspectos farmacológicos em torno da prescrição, de modo a promover uma terapêutica segura e adequada, pois o uso inadequado dos fármacos, pode expor os pacientes a reações adversas e intoxicações medicamentosas que podem causar morbidades e mortalidades significativas trazendo consequências econômicas e sociais. Sendo assim, destaca-se a importância do papel dos cirurgiões dentistas no controle da dor inflamatória com abordagens seguras de medidas prescritoriais.

Palavras-chaves: Prescrição, Odontologia, Medicamento, Dor, Inflamação, Terapêutica medicamentosa.

ABSTRACT

Pharmacology can be defined as the study of the effects of drugs on the functioning of living systems. The act of indicating the use of drugs is done through the prescription, which is characterized by a written prescription of medication, containing guidance for use for the patient and performed by a legally qualified professional. The purpose of this work is to evaluate the prescribing habits of dentists in controlling pain and inflammation in clinical practice. Therefore, a literature review will be carried out in the Scielo, PubMed and Lilacs databases, using the keywords and with the help of Boolean operators: prescription AND dentistry; medicine AND dentistry; pain and inflammation AND dentistry; dentist AND drug therapy, adopting as an inclusion criterion articles in English and Portuguese and well delineated methodologically. The legal competence of the Dental Surgeon to prescribe is provided for in Law nº 5.081/66, which regulates the practice of Dentistry in Brazil. It is extremely important to know the pharmacological aspects surrounding the prescription, in order to promote a safe and adequate therapy, since the inappropriate use of drugs can expose patients to adverse reactions and drug intoxications that can cause morbidities and significant mortalities bringing economic and social consequences. Therefore, the importance of the role of dentists in controlling inflammatory pain with safe approaches to prescription measures is highlighted.

Keywords: Prescription, Dentist, Medicine, Pain, Inflammation, Drug therapy.

1. INTRODUÇÃO

Segundo Rang e Dale (2016), a farmacologia pode ser definida como o estudo dos efeitos dos fármacos no funcionamento de sistemas vivos. A prescrição de medicamento é uma ordem escrita dirigida ao farmacêutico, definindo como o fármaco deve ser fornecido ao paciente e a este determinando as condições em que o fármaco deve ser utilizado, devendo ser apresentado por escrito, pois responsabiliza tanto quem prescreve quanto quem dispensa (WANNMACHER, 2007).

As receitas podem ser basicamente de três tipos: comum, empregada na prescrição da maioria dos fármacos de uso odontológico (analgésicos, anti- inflamatórios e antibióticos), magistral, indicada para selecionar substâncias ou medicamentos, quantidades e formas de apresentação, sendo preparada pelo farmacêutico em farmácias de manipulação, atendendo às necessidades terapêuticas dos pacientes e de Controle Especial utilizada na prescrição de fármacos ou substâncias sujeitas a controle especial, regulamentada pela portaria 344/98 do Ministério da Saúde. A competência legal do cirurgião-dentista para prescrever está prevista na Lei nº 5.081/66, que regulamenta o exercício da Odontologia no Brasil.

O Cirurgião-Dentista está autorizado a realizar qualquer tipo de prescrição medicamentosa, desde que haja aplicabilidade na Odontologia. Sendo assim, verifica-se a real necessidade do conhecimento acerca da farmacologia na hora da escolha/condução correta do tratamento. Atualmente temos cadastrado no Conselho Federal de Odontologia aproximadamente 383.052 profissionais. Tendo em vista, que esse número tende a crescer a cada ano.

Temos diversas Escolas/Universidades de Odontologia no mercado, que detém o poder do conhecimento e que tem o dever de colocá-lo em prática junto ao seu corpo docente. Os acadêmicos de Odontologia devem sair bem preparados para o mercado

de trabalho, carregando no seu arcabouço o aprendizado adquirido na graduação, voltado para aplicabilidade na prática clínica.

Atualmente existem mais de 15.000 fármacos, com mais de 5.000 nomes comerciais apresentados sob mais de 20.000 formas farmacêuticas e embalagens diferentes e esse número aumenta a cada ano com advento de novas medicações. No entanto, novos medicamentos não garantem mais benefícios à população, isso porque juntamente com os benefícios surgem também os riscos dos efeitos colaterais causados por novas fórmulas e suas associações com outras pré-existentes (SECOLI, 2001).

Os Cirurgiões-Dentistas são profissionais que podem atuar na rede pública, privada ou possuir sua própria independência (clínica) financeira. Todavia, profissionais atuantes na área da saúde, que detém o poder da prescrição medicamentosa, necessitam de conhecimento teórico-prático, para realizar a escolha correta, baseado no histórico clínico do paciente.

Uma anamnese bem feita leva a um diagnóstico exato de uma determinada patologia, por outro, tal dado não terá significância alguma sobre a prescrição se o profissional não estiver bem informado sobre farmacologia (CASTILHO, 1999).

É de suma importância, o conhecimento dos aspectos farmacológicos, legais, econômicos e culturais em torno da prescrição, de modo a promover uma terapêutica segura e adequada. O uso inadequado dos fármacos, pode expor os pacientes a reações adversas e intoxicações medicamentosas, podendo causar morbidade e, por vezes, mortalidades significativas, que traz consequências econômicas às unidades de saúde, com custos de internação e tratamento dos danos.

Na maioria dos casos, quando seguidas as posologias, os analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos utilizados em odontologia são considerados fármacos seguros. Além disso, geralmente esses fármacos são utilizados em dose única, assim, há uma menor possibilidade de efeitos indesejáveis (AMANDA, 2017).

Baseado nos achados da literatura, podemos destacar pequenos trechos que comprovam a deficiência do conhecimento na hora da prescrição medicamentosa, seja ela realizada por acadêmicos ou profissionais:

Acadêmicos

[...] a prescrição realizada pelos estudantes não está em concordância com o que é previsto pela legislação, já que omite informações necessárias, como o endereço do paciente da receita, a data da prescrição e sua assinatura. Os resultados evidenciam também, desinformação quanto aos tipos de medicamentos que podem ser prescritos pelo cirurgião-dentista (GARBIN, 2007).

Profissionais

[...] Os erros foram contabilizados nessas 65 prescrições e o total de 163 erros foram encontrados, apresentando uma média de aproximadamente 2,5 erros por prescrição medicamentosa (figura 1B). Do total dos erros encontrados, 129 foram relacionados à posologia (79,14%) [...] (CALIARI, 2021).

Os pacientes que buscam atendimento odontológico, na maioria das vezes relatam dor ou possuem algum tipo de alteração na cavidade oral que depende da intervenção do profissional. Os Cirurgiões-Dentistas são responsáveis pela prescrição e o cuidado no controle da dor e inflamação, seja no pré ou pós-operatório desses indivíduos. Porém, muitos possuem dificuldades quanto à escolha correta de fármacos para determinadas situações,

condicionando-se a prescrições restritas, devido à insegurança ou pobreza de conhecimento mais apurado em farmacologia. Sendo assim, destaca-se a importância dos profissionais no cuidado ao paciente, com abordagens seguras de medidas prescritivas.

Este trabalho tem como objetivo realizar um diagnóstico sobre as reais necessidades de aprofundamento acerca da terapêutica medicamentosa no controle da dor e inflamação pelos Cirurgiões-Dentistas para uma prescrição assertiva na prática clínica, utilizando uma revisão bibliográfica.

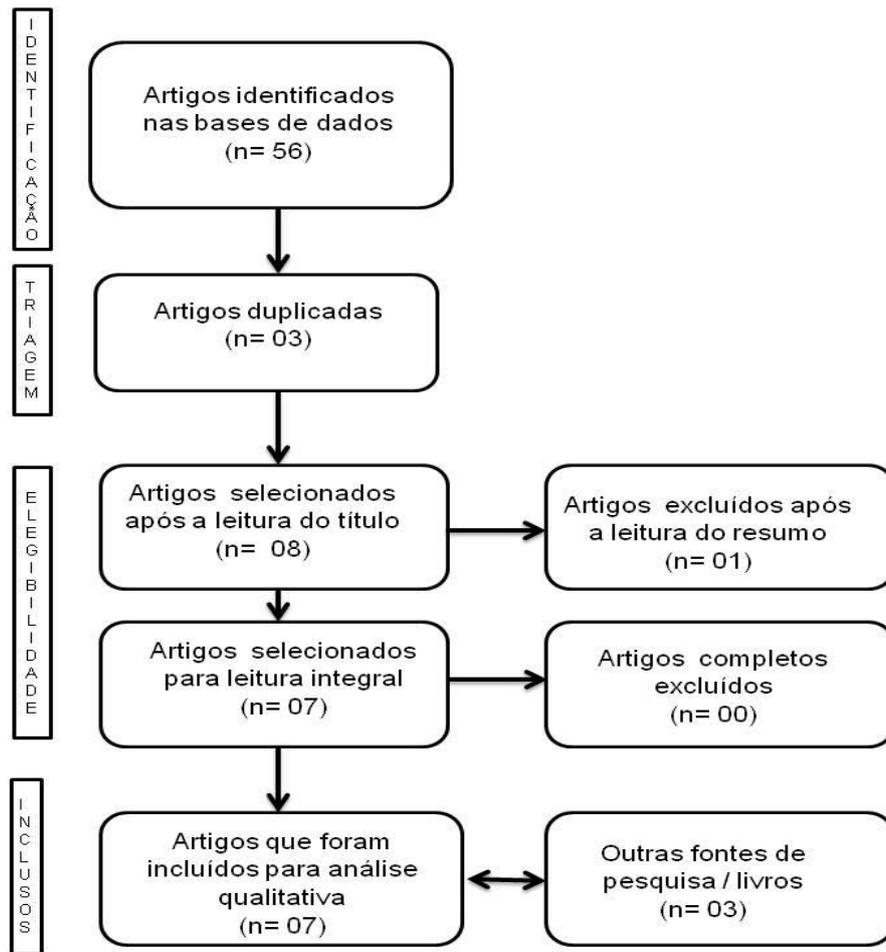
2. MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura para levantamento da terapêutica medicamentosa no controle da dor e inflamação na prática odontológica. Tendo como fim norteador para o desenvolvimento da pesquisa, a seguinte questão PICO: Qual o grau de conhecimento em farmacologia dos Cirurgiões-Dentistas, frente à realização da prescrição medicamentosa para obtenção de conduta terapêutica adequada? Para tanto, realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados Scielo, PubMed e Lilacs, utilizando as palavras-chaves e com o auxílio dos operadores booleanos: prescrição AND odontologia; medicamento AND odontologia; dor e inflamação AND odontologia; dentista AND terapêutica medicamentosa. Foram selecionados artigos em português e inglês e sem distinção de ano de publicação.

Os critérios de inclusão para o desenvolvimento da pesquisa foram: artigos em português e inglês, estudos bem delineados metodologicamente e as correlações do título com o assunto em estudo. Sendo excluídas as revisões de literatura, títulos sem relevância e os trabalhos em outras línguas. Após a realização da pesquisa em meios eletrônicos, utilizamos para enriquecer a construção do embasamento teórico de outras fontes de conhecimento como os livros. Diante do exposto, as ideias foram organizadas no fluxograma, como descrito na Figura 1.

Considerando o objetivo proposto, um total de 07 artigos e 03 livros foram selecionados para a realização da análise qualitativa.

Figura 1 – Fluxograma dos estudos selecionados



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na clínica odontológica, a dor invariavelmente é de caráter inflamatório, e pode ser classificada como aguda, quando é de curta duração, ou crônica, de curso mais prolongado (ANDRADE, 2014).

Durante a prática odontológica o profissional ao realizar procedimentos na cavidade oral pode causar traumas em tecidos moles ou duros. Podendo promover quadros dolorosos, onde haja a necessidade de intervenções farmacológicas. Sendo assim, diante do procedimento, pouco invasivo ou mais complexo, determina-se o tipo de fármaco ao qual o indivíduo deverá ser submetido. Para tanto, faz-se necessário o entendimento do mecanismo da dor inflamatória.

Os receptores sensoriais (nociceptores) enviam sinais que promovem a percepção da dor e são desencadeados mediante estímulos nocivos ao organismo. Os nociceptores envolvidos na dor inflamatória são do tipo polimodais (respondem a diferentes tipos de estímulos) com alto limiar de excitabilidade, incapacitando a sua estimulação diante de baixos estímulos, sejam eles mecânicos, térmicos ou químicos. Entretanto, caso ocorra essa

estimulação, isso significa que os mesmos estão alterados, podendo sofrer quadros de alodinia ou hiperalgesia.

Para entendermos melhor os mecanismos da dor inflamatória e o controle farmacológico, é necessário recordarmos de onde provém o ácido araquidônico e como ele é metabolizado no organismo. O ácido araquidônico é um derivado do ácido linoleico, proveniente da dieta, que após a sua ingestão é absorvido como componente dos fosfolipídeos das membranas celulares. Quando ocorre uma lesão tecidual, o organismo dá início à resposta inflamatória por meio da ativação de uma enzima chamada fosfolipase A2, que atuará nos fosfolipídeos das membranas das células envolvidas no processo, liberando o ácido araquidônico no citosol. O ácido araquidônico sofrerá a ação de dois outros sistemas enzimáticos, tais como a cicloxigenase e a 5-lipoxigenase, que passará a produzir autacóides (prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos) responsáveis pelo estado de hiperalgesia. Essas substâncias irão produzir diferentes efeitos, em função do tipo celular envolvido. Este dado é muito importante para a escolha correta do fármaco que deverá ser empregado no tratamento da dor inflamatória, pois os mesmos irão atuar na cascata da inflamação promovendo o bloqueio da dor (atuação na fosfolipase A2) ou empregados após a instalação do processo doloroso (liberação do ácido araquidônico).

No planejamento dessas intervenções, além dos analgésicos de ação periférica ou central, justifica-se o uso de fármacos com propriedades anti-inflamatórias, com o objetivo de prevenir a hiperalgesia e controlar o edema pós-operatório (ANDRADE, 2014).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são indicados para o controle da dor aguda de intensidade moderada a severa, no período pós-operatório de intervenções odontológicas eletivas. Também são eficazes na analgesia preventiva, introduzida imediatamente após a lesão tecidual e antes do início da sensação dolorosa.

Já os anti-inflamatórios esteroidais (corticosteróides), possuem ação inibitória da enzima fosfolipase A2 (“o disparo do gatilho”). Após a lesão tecidual, a inativação da enzima fosfolipase A2 reduz a disponibilidade de ácido araquidônico liberado das membranas das células que participam da resposta inflamatória. Com menor quantidade de substrato, a subsequente ação enzimática da COX-2 e da 5-lipoxigenase fica prejudicada, ou seja, haverá menor produção de prostaglandinas e leucotrienos. A ação dos corticosteróides é conseguida de maneira indireta. De forma simplificada, primeiramente eles induzem a síntese de lipocortinas, um grupo de proteínas responsáveis pela inibição da fosfolipase A2. Com isso, irão reduzir a disponibilidade do ácido araquidônico e, por consequência, a síntese de substâncias pró-inflamatórias (ANDRADE, 2014).

Os analgésicos não-opioides modificam mecanismos periféricos e centrais envolvidos no desenvolvimento da dor. São indicados por tempo curto particularmente para dores tegumentares, leves e moderadas, comuns em estruturas dentárias e tecidos de sustentação. Por inibição, irreversível e reversível das cicloxigenases, evitam a sensibilização (hiperalgesia primária) dos receptores de dor periféricos e também produzem analgesia e antinocicepção na medula espinhal. Sendo utilizados como coadjuvantes no tratamento. Já os analgésicos opioides são fármacos que mimetizam a ação de substâncias produzidas naturalmente pelo organismo, os peptídeos opioides endógenos. Esses peptídeos, são ligantes naturais para receptores específicos, compreendendo três grandes famílias – endorfinas (“morfina endógenas”), encefalinas (“com origem no cérebro”) e dinorfinas (WANNMACHER, 2007).

Os analgésicos opioides possuem ação no sistema nervoso central (SNC), sendo utilizados no tratamento de dores moderadas a intensas, que não respondem ao tratamento convencional com analgésicos não-opioides.

Diante do exposto, criamos uma tabela adaptada das fontes de pesquisa, destacando os principais fármacos empregados na odontologia no controle e tratamento da dor de origem inflamatória:

Tabela 1 – Fármacos mais empregados na prática odontológica.

Analgésicos não-opioides			
Fármaco	Dose	Via/Administração	Intervalo/Tempo
Dipirona	500mg	Oral	4-6h
Paracetamol	500 - 750 mg	Oral	4-6h
Ibuprofeno	200 mg	Oral	4h
Ácido acetilsalicílico	500 mg	Oral	4-6h
Cetorolaco	10 mg	Sublingual	Dose única
Analgésicos opioides			
Tramadol	50 mg	Oral	8h
Paracetamol associado a Codeína	500 mg + 30 mg	Oral	6h
Antiinflamatório não-esteroidal			
Cetorolaco	10 mg	Sublingual	8h
Diclofenaco de Potássio	50 mg	Oral	8-12h
Ibuprofeno	400 - 600 mg	Oral	8-12h
Nimesulida	100 mg	Oral	12h
Cetoprofeno	150 mg	Oral	24h
Piroxicam	20 mg	Oral	24h
Tenoxicam	20 mg	Oral	24h

Meloxicam	15 mg	Oral	24h
Celecoxibe	200 mg	Oral	12-24h
Etoricoxibe	60 - 90 mg	Oral	24h
Antiinflamatório esteroideal			
Dexametasona	4 mg	Oral	24h
Betametasona	0,1 mg/mL/ Elixir	Oral	24h
Hidrocortisona	1% / Bisnaga	Tópico	-----
Prednisona	5 - 20 mg	Oral	24H
Prednisolona	5 - 20 mg	Oral	24H
Triancinolona	1 mg/g / Bisnaga	Tópico	-----

Fonte: Adaptado do ANDRADE (2014) e WANNMACHER (2007).

A farmacologia empregada no ofício da prática odontológica deixa um pouco a desejar quando se fala de escolhas corretas de fármacos, pois o profissional Odontólogo que não possui o hábito de prescrever, pode sentir dificuldades em realizar buscas mais apuradas para realização de condutas assertivas. O conhecimento adquirido durante a graduação serve como fio norteador na hora da escolha da conduta correta, porém pode tornar-se insuficiente para a prática clínica, levando em consideração o vasto arsenal de fármacos existentes e que surgem constantemente no mercado. Estudos comprovam que muitos profissionais possuem uma certa seleção quanto à escolha de determinados fármacos, devido ao não aprofundamento da terapêutica medicamentosa. Fazendo-se necessário a atualização de conhecimentos nas diversas áreas da odontologia, dando ênfase à farmacologia.

O estudo da farmacocinética e farmacodinâmica é essencial para o entendimento acerca do funcionamento dos fármacos no organismo dos seres vivos e os possíveis efeitos dos mesmos, sejam eles benéficos ou maléficos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Cirurgião-Dentista precisa estar atualizado com o mercado farmacêutico, acompanhando os lançamentos dos fármacos adotados na prática clínica, obtendo-se o senso crítico quanto aos benefícios e efeitos adversos dos fármacos e sua aplicabilidade em determinados casos. Permitindo-se ousar na escolha do tratamento e deixando para trás a chamada “receita de bolo” que se aprende durante a graduação. Tanto os profissionais atuantes quanto os futuros profissionais devem demonstrar segurança na escolha correta do tratamento,

levando em consideração as reações adversas, intoxicações e interações medicamentosas, no controle da dor inflamatória. O conhecimento em farmacocinética e farmacodinâmica é essencial para identificar o potencial de ação dos fármacos na cascata da inflamação.

O diagnóstico bem feito e a conduta correta é primordial para a seleção do fármaco de escolha, pois dependendo da classe do fármaco empregado, pode ocorrer retenção de sódio e água nas células, causando alterações renais e na pressão sanguínea, principalmente nos idosos.

Com base nos conceitos, podemos afirmar que a duração do tratamento com os AINEs deve ser estabelecida por um período máximo de 48 a 72 h. Em caso de tratamentos com corticoides na Odontologia a maioria das vezes são empregados em dose única ou no máximo no prazo de 24h. Caso o paciente relate dor intensa e exacerbação do edema após esses períodos, o profissional deverá suspeitar de complicações de ordem local e agendar uma nova consulta para reavaliação do quadro clínico.

Os fármacos que atuam na via da cicloxigenase chamados coxibs, devem ser usados em casos de extrema necessidade, pois os mesmos podem promover alterações cardiológicas nos pacientes. Sendo assim, alguns já foram retirados do mercado farmacêutico.

A busca bibliográfica deixa claro que existem poucos trabalhos que envolvam prescrições farmacológicas empregadas pelos Cirurgiões-Dentistas na prática clínica. Com isso, podemos concluir que todos os fármacos, seja qual classe pertencer, devem ser administrados com cautela e seguir o protocolo farmacológico.

REFERÊNCIAS

AERTS, D. et al. **O papel do cirurgião-dentista no Sistema Único de Saúde.** Ciência & Saúde Coletiva, v.9, n.1, p.131-138, 2004;

AMANDA, A.C et al. **Visão farmacoterapêutica em odontologia.** Rev Odontol Bras Central, v. 26, n.79, p. 48-51, 2017;

ANDRADE, E.D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia.** 3ed, São Paulo: Artes Médicas, 2014;

CASTILHO, L.S et al. **Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões dentistas, clínicos gerais.** Rev. Saúde Pública, v. 33, n.3, p. 287-294, 1999;

RANG & DALE'S et al. **Pharmacology eighth edition.** 8ª Ed. Elsevier, 2016;

CALIARI, B.M et al. **Errors in dental drug prescriptions: a cross-sectional study in drugstores.** Research, Society and Development, v. 10, n. 15, e485101522494, 2021;

GARBIN, C.A.S et al. **Knowledge on drugs prescription among students of dentistry: what do they know about the professional futures?** Rev Odontol UNESP. 2007; 36(4): 323-329.

SECOLI, S. R. **Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem.** Rev. Esc. Enf.USP, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001;

SOUZA, G.F.M et al. **Prescrição medicamentosa em Odontologia: normas e condutas.** Cad. Saúde Colet, v.19, n.2, p.208-214, 2011;

WANNMACHER, L et al. **Farmacologia clínica para Dentistas.** 3ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

CAPÍTULO V

AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DA CASTANHA DE CAJU NA MELHORA DO PERFIL LIPÍDICO E ÍNDICES GLICÊMICOS EM DIABÉTICOS DO TIPO II

EVALUATION OF THE USE OF CASHEW NUTS IN IMPROVING THE LIPID PROFILE AND GLYCEMIC INDEXES IN TYPE II DIABETICS

DOI: 10.51859/AMPLLA.TIS270.2123-5

Carla Thays Laurindo Pontes¹
Marisa Jadna Silva Frederico²

¹ Mestranda em Farmacologia. Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica Universidade Federal do Ceará – UFC.

² Professora Adjunta na Universidade Federal do Ceará – UFC.

RESUMO

Introdução. O diabetes mellitus (DM) tipo 2 tornou-se uma doença prevalente em todo o mundo e tem sido reconhecida como uma epidemia mundial. As amêndoas de castanhas de caju possuem interessante composição nutricional com elevadas concentrações de ácidos graxos insaturados. **Objetivo:** Nesse sentido, este estudo buscou avaliar se a implementação de castanha de caju na dieta de pacientes diabéticos do tipo II, promove melhora no perfil lipídico e índices glicêmicos. **Métodos.** O presente estudo de natureza qualitativa, consistiu em uma revisão narrativa da literatura atual. A busca foi realizada em novembro de 2022 nas seguintes bases de dados: SciELO, LILACS, e PubMed. A busca nas bases de dados encontrou 7 artigos, dos quais apenas quatro preencheram aos critérios de inclusão e exclusão e a partir das referências destes, foram incluídos mais 3 trabalhos, totalizando 7. **Resultados e Discussão.** Esta revisão demonstra que o consumo de castanha de caju promove melhora nos índices glicêmicos e aumento de HDL em pacientes diabéticos a partir da oitava a décima segunda semana de consumo. A melhora pode estar relacionada às altas concentrações de potássio e ácidos graxos monoinsaturados na oleaginosa. **Conclusão.** Apesar da melhora aparente do perfil glicêmico e dislipidêmico pelo consumo da castanha de caju, há necessidade de um maior número de ensaios clínicos, com tamanhos de amostra mais abrangente, para melhor avaliar o efeito benéfico desta amêndoa em pacientes diabéticos com dislipidemias. **Palavras-Chave:** Diabetes mellitus. Castanha de caju. perfil lipídico.

ABSTRACT

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (DM) has become a prevalent disease worldwide and has been recognized as a worldwide epidemic. Cashew nut kernels have an interesting nutritional composition with high concentrations of unsaturated fatty acids. **Objective:** In this sense, this study sought to evaluate whether the implementation of cashew nuts in the diet of type II diabetic patients promotes improvement in the lipid profile and glycemic indexes. **Methods.** This quantitative study consisted of a narrative review of current literature. The search was carried out in November 2022 in the following databases: SciELO, LILACS, and PubMed. The search in the databases found 7 articles, of which only four met all the inclusion criteria and were considered for analysis, and, based on their references, 3 more works were included, totaling 7. **Results and Discussion.** This literature review demonstrates that the consumption of cashew nuts improves glycemic indexes and increases HDL levels in diabetic patients from the eighth to the twelfth week of consumption. The improvement may be related to the high concentrations of Potassium and MUFAS in the oilseed. **Conclusion.** Despite the apparent improvement in the glycemic and dyslipidemic profile by the consumption of cashew nuts, there is a need for a greater number of clinical trials, with broader sample sizes, to better assess the beneficial effect of this almond in diabetic patients with dyslipidemia. **Keywords:** Diabetes mellitus. Cashew nut. lipid profile.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) tipo 2 é uma doença prevalente em todo o mundo e tem sido reconhecida como uma epidemia mundial. A prevalência de DM tipo 2 e obesidade aumentou não apenas em países desenvolvidos, mas também em países em desenvolvimento, às vezes convivendo com a desnutrição. Em 2020 a prevalência global de diabetes, chegou a 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos (assombrosos 463 milhões de pessoas) da população mundial total (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2022).

O Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos (20 a 79 anos), perdendo apenas para China, Índia, Estados Unidos e Paquistão. A estimativa da incidência da doença em 2030 chega a 21,5 milhões. No Brasil, o diabetes, juntamente com o câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias, é responsável por 80% da mortalidade por doenças crônicas (MAGLIANO; BOYKO; IDF DIABETES ATLAS 10TH EDITION SCIENTIFIC COMMITTEE, 2021).

A obesidade induz resistência à insulina e envolve uma infinidade de moléculas que predispoem os indivíduos a um estado inflamatório e complicações metabólicas. A resistência à insulina é determinada por fatores genéticos e fatores ambientais como e dieta rica em ácidos graxos saturados gordura trans, obesidade, envelhecimento e sedentarismo (AL-MANSOORI *et al.*, 2021).

A patogênese da Diabetes demonstrou ser uma resistência à ação da insulina nos tecidos periféricos. A resistência à insulina pode ser definida como um estado em que quantidades maiores do que o normal de insulina são necessários para produzir uma resposta normal. A insulina age através do acoplamento a uma membrana receptor celular, uma proteína tetramérica com 2 alfa idênticos subunidades e outras 2 subunidades beta idênticas. As subunidades alfa são extracelulares e após o acoplamento da insulina traduzem o sinal para ambas as subunidades beta intracelulares, que possuem atividade tirosina quinase, e são autofosforiladas, com consequente aumento de suas propriedades catalíticas. Em seguida, substratos do receptor da insulina são fosforilados e ativam uma cascata de sinais intracelulares, que em última instância induzem a migração de transportadores de glicose (GLUT4) de para a superfície celular, para facilitar a entrada de glicose na célula.

Assim, a resistência à insulina se deve a um comprometimento em uma ou mais dessas etapas desse processo no tecido-alvo, que induz hiperinsulinemia compensatória para manter a normoglicemia. Contudo ao longo dos anos, ocorre uma exausto das células beta pancreáticas

e estas começar a falhar em secretar a insulina, ao mesmo tempo em que a os níveis glicose plasmática começam a aumentar (ALAM *et al.*, 2016).

A hiperglicemia tem um efeito tóxico sobre as células das ilhotas (glicotoxicidade) e demonstrou prejudicar a função cinase (“*down-regulation*”) do receptor de insulina. Uma consequência importante da resistência à insulina é o aumento de ácidos graxos livres, que por sua vez, provocam a lipotoxicidade alimentando o ciclo vicioso de resistência à insulina. A resistência à insulina está associada à superprodução de citocinas pró-inflamatórias nos tecidos hepático, muscular e adiposo, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e uma diminuição relativa de citocinas anti inflamatórias, tais como a adiponectina. Todos esses fatores contribuem para um estado inflamatório crônico (AL-MANSOORI *et al.*, 2021).

O diabetes também é uma causa importante de morbidade. Entre as complicações relacionadas à diabetes, a doença cardiovascular aterosclerótica continua sendo a principal causa de mortalidade. Nestes incluímos a doença arterial coronariana, o acidente vascular cerebral isquêmico, a doença arterial periférica (DAP) e a insuficiência cardíaca. Além destes temos a retinopatia, nefropatia, neuropatia. Nos países ocidentais, o diabetes é a principal causa de cegueira e estágio final da doença renal crônica. Controlar os principais fatores de risco da doenças cardiovasculares (HbA1c, LDL, pressão arterial, albuminúria, tabagismo) em pacientes diabéticos têm permitido uma redução na incidência dessas complicações, o que são, no entanto, ainda maiores do que na população não diabética (REED; BAIN; KANAMARLAPUDI, 2021).

Estudos de meta-análises recentes de ensaios clínicos randomizados mostraram consistentemente que a substituição de carboidratos (5-10% da ingestão total de energia) por ácidos graxos monoinsaturadas (MUFA) como um composto dietético específico tem efeitos benéficos sobre os fatores de risco metabólicos em pacientes com DM2 (ITSIOPOULOS *et al.*, 2011; SUÁREZ *et al.*, 2011). Neste sentido a inserção de alimentos que sejam ricos nestes ácidos graxos inseridos como componente habitual da dieta podem melhorar o controle metabólico desses pacientes.

Existe um aumento do consumo mundial de dietas com excesso de carboidratos, entre estes o Brasil está incluído. As dietas atuais são ricas em carboidratos (derivados predominantemente de grãos refinados, como arroz polido e trigo refinado), que respondem por 64% da ingestão total de energia (SWAMINATHAN *et al.*, 2021). Há evidências crescentes de que a substituição de grãos refinados por gorduras saudáveis, como MUFAs, pode ter efeitos benéficos sobre o colesterol HDL e que a ingestão

diária de ~60 g de castanhas também pode melhorar o controle do diabetes por meio da redução da glicemia de jejum e da hemoglobina glicosilada A1c (VIGUILIOUK *et al.*, 2014).

As amêndoas de castanhas de caju possuem interessante composição nutricional com elevadas concentrações de ácidos graxos insaturados (79,7%), principalmente ácido oleico (60,7%) e linoleico (17,8%), fibras e uma combinação variada de esteróis, vitaminas, aminoácidos (arginina, triptofano), além de apresentar diversos compostos bioativos como β -caroteno, luteína, zeaxantina e flavonoides como catequina, epicatequina e epigallocatequina (RICO; BULLÓ; SALAS-SALVADÓ, 2016).

Nesse sentido, este estudo buscou avaliar os benefícios da castanha de caju na dieta de pacientes diabéticos do tipo II, na melhora do perfil lipídico e índices glicêmicos.

2. MÉTODO

Este trabalho é de natureza qualitativa e consistiu em uma revisão narrativa da literatura atual. Para conduzir a pesquisa, formulou-se a seguinte questão: Pacientes diabéticos que implementaram castanha de caju na dieta obtiveram melhora no perfil lipídico e índices glicêmicos? A busca foi realizada em novembro de 2022 nas seguintes bases de dados: SciELO, LILACS, e PubMed. Os critérios de inclusão foram: 1) artigos publicados em português ou inglês; 2) artigos publicados nos últimos 5 anos; e 3) publicações que fossem revisão de literatura e/ou ensaios clínicos randomizados. Foram excluídos do estudo: 1) artigos que não tratassem do consumo da castanha in natura; e 2) artigos publicados em espanhol. Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde, “Anacardium”, “Diabetes” e “HDL”. Os artigos encontrados passaram por triagem mediante a leitura dos resumos, sendo analisados completamente apenas os que atendiam aos critérios de inclusão. Os trabalhos selecionados foram então copiados das bibliotecas virtuais e organizados conforme a ordem de seleção. Depois disso, cada artigo foi lido integralmente e os dados foram analisados por meio da estatística descritiva.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados encontrou 7 artigos, dos quais apenas quatro preencheram todos os critérios de inclusão e foram considerados para análise. A tabela 1 sintetiza os artigos abordados neste estudo.

Tabela 1 - Síntese das principais informações extraídas dos artigos selecionados

Título do artigo	Referência	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Efeito encontrado
O consumo de castanha de caju aumenta o colesterol HDL e reduz a pressão arterial sistólica em indianos asiáticos com diabetes tipo 2: um estudo controlado randomizado de 12 semanas	Viswanathan Mohan et al, 2018	Estudo controlado randomizado de braço paralelo	300 adultos com DM2	Os participantes do grupo de intervenção tiveram uma diminuição maior na pressão arterial sistólica e um aumento no colesterol HDL plasmático em comparação com os controles
Os efeitos da ingestão de castanha de caju no perfil lipídico e pressão arterial: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Mohammad Jalaliu et al, 2020	revisão sistemática e meta-análise	392 participantes	Demonstrou que o consumo de castanha de caju pode reduzir a PAS, mas não tem efeitos no perfil lipídico e na PAD
Efeitos do consumo de castanha de caju na composição corporal e índices glicêmicos: uma meta-análise e revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados	Sanaz Jamshidi et al, 2021	revisão sistemática e meta-análise	Seis ensaios clínicos com 521 participantes	Incorporar o caju na dieta não tem efeito significativo na composição corporal ou na modificação dos índices glicêmicos

Título do artigo	Referência	Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Efeito encontrado
Efeito da castanha de caju no perfil lipídico: uma revisão sistemática e meta-análise	Mojgan Morvaridzadehu et al, 2020	revisão sistemática e meta-análise	Seis ensaios Clínicos Randomizados compreendendo 531	O tratamento apenas com a suplementação de castanha de caju não alterou significativamente os níveis séricos de LDL, HDL, TC ou TG

A castanha de caju é um fruto com excelente perfil nutricional, rico em gorduras insaturadas e compostos antioxidantes. Estudos mostram que 60 e 18 por cento das gorduras no caju são ácidos graxos monoinsaturados (MUFAs) e ácidos graxos polinsaturados (PUFAs), respectivamente. Embora existam mais de 4 g de gordura saturada por 50 g de caju, deve-se ter em mente que cerca de 40-50% das gorduras saturadas no caju são como ácido esteárico que não tem efeito sobre a concentração de colesterol LDL plasmático (SABATE-J, et al).

Mohan et al, realizaram um estudo por um período de 12 semanas com um total de 269 participantes diabéticos, com idade média de 50 anos. No estudo existia um grupo de intervenção e outro controle. Os participantes designados para o grupo de intervenção receberam 30 g de castanha de caju semanalmente pelo período citado. Os principais achados do estudo incluem um aumento significativo nas concentrações de colesterol HDL e uma diminuição significativa na PAS no grupo de intervenção. Além disso, apesar de um aumento significativamente maior relatado na ingestão calórica entre os participantes da intervenção, não houve um aumento significativo no peso corporal, IMC ou circunferência da cintura.

O estudo acima citado foi o mais relevante para este trabalho, devido ao tamanho da amostra bem como a quantidade de participantes selecionados. Além disso, respondeu de forma quase completa a pergunta feita no início da pesquisa. Porém não contemplou se houve mudança significativa nos índices glicêmicos.

Encontrou-se o estudo realizado por Mojgan et al, uma revisão sistemática e meta análise de ensaios clínicos que avaliaram o efeito do consumo de caju e castanha de caju nos lipídios séricos de humanos. O consumo da castanha de caju pode melhorar ligeiramente os perfis lipídicos, demonstrando um aumento não significativo no HDL e uma diminuição não significativa no LDL.

Um estudo controlado randomizado de Baer e Novotny mostrou que consumir 1,5 porções (42 g) de castanha de caju por dia durante 4 semanas não afetou positiva ou adversamente nenhuma das concentrações de lipídios séricos em sua população de pacientes.

Mohamed et al, realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para investigar a eficácia do consumo de castanha de caju no perfil lipídico e na pressão arterial. Uma meta-análise em 392 participantes mostrou que o consumo de castanha de caju não teve efeitos significativos no perfil lipídico e na Pressão Arterial Diastólica (PAD). No entanto, houve uma redução significativa na Pressão Arterial Sistólica (PAS) no grupo que recebeu castanha de caju em comparação com os controles.

Todavia, os três últimos estudos acima citados não tratavam especificamente de pacientes diabéticos e sim da utilização da castanha em um público mais abrangente. Além disso, o pequeno número de estudos incluídos na meta-análise bem como um pequeno tempo de pesquisa pode ser um fator que corroborou para resultados não significativos.

Por outro lado, Darvish Damavandi et al. demonstraram que o consumo diário de castanha de caju (10% do total de calorias da castanha de caju) por 8 semanas em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 pode reduzir os níveis séricos de insulina e a relação LDL/HDL.

Uma recente meta-análise de ensaios clínicos em uma análise de subgrupo revelou que os ensaios com duração ≥ 12 semanas com o consumo de castanhas de caju tiveram maiores melhorias nos índices glicêmicos (JAMSHIDI *et al.*, 2021).

De acordo com Donadio, et al, o mineral de maior quantidade na castanha do caju é o potássio, em torno de 62 mg. O potássio influencia, diretamente, nos processos enzimáticos que atuam sobre a ação da insulina podendo desempenhar um papel importante no controle glicêmico e na absorção de glicose (Manual MSD, 2022). A insulina move o potássio para dentro das células; assim, altas concentrações de insulina reduzem as concentrações de potássio. Por outro lado, o ácido oleico, presente em grande quantidade na castanha de caju, tem comprovado efeito sobre o controle da glicemia (MOREIRA ALVES *et al.*, 2014), e o consumo de oleaginosas a longo prazo contribuem consideravelmente para a redução da glicemia em jejum (DONADIO *et al.*, 2018; MOREIRA ALVES *et al.*, 2014). Outro mecanismo notável envolvido no metabolismo ideal da glicose pode ser devido ao alto teor de MUFA. Vários estudos mostraram que o MUFA pode melhorar a sinalização da insulina. (JAMSHIDI *et al.*, 2021).

Diante disso, pode-se perceber que dentre os artigos avaliados nesta revisão de literatura, os resultados variaram em uma melhora sutil a não significativa nos

parâmetros de perfil lipídico em pacientes não diabéticos. Notou-se certa dificuldade em encontrar revisões sistemáticas ou meta-análises que tratam da utilização de castanha de caju em pacientes diabéticos, e avalie questões glicêmicas e lipídicas simultaneamente. Em relação aos índices glicêmicos, dois dos estudos mostraram melhora com o uso da castanha em um período de 8 a 12 semanas. Já no que diz respeito ao perfil lipídico, a utilização de castanha promoveu um aumento de HDL em um intervalo de tempo de 12 semanas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão literária demonstrou que o tratamento com castanha de caju promove melhora nos índices glicêmicos a partir da oitava a décima segunda semana de consumo. Por outro lado, foi observado que dentre os artigos escolhidos poucos tratavam sobre a melhora do perfil lipídico associado ao consumo de castanha de caju em pacientes diabéticos. Apenas um estudo demonstrou que a utilização de castanha promoveu um aumento de HDL em um intervalo de tempo de 12 semanas.

Desta forma, há necessidade de um maior número de ensaios clínicos, com tamanhos de amostra mais abrangente, além de tempo de análise maior, a fim de mostrar efeitos benéficos no que diz respeito aos índices lipídicos.

REFERÊNCIAS

Biblioteca virtual em saúde- bvs , 2022. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/26-6-dia-nacional-do-diabetes-4/>>. Acesso em: 01, dezembro e 2022. Sem autor: 26/6 – dia nacional do diabetes

Magliano, d. J.; boyko, e. J.; idf diabetes atlas 10th edition scientific committee. Idf diabetes atlas. 10th ed. Brussels: international diabetes federation, 2021(idf diabetes atlas). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk581934/>. Acesso em: 28 out. 2022.

Al-mansoori, l.; al-jaber, h.; prince, m. S.; elrayess, m. A. Role of inflammatory cytokines, growth factors and adipokines in adipogenesis and insulin resistance. *Inflammation*, 18 set. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01559-z>.

Alam, f.; islam, m. A.; khalil, m. I.; gan, s. H. Metabolic control of type 2 diabetes by targeting the glut4 glucose transporter: intervention approaches. *Curr pharm des*, v. 22, n. 20, p. 3034–49, 2016.

Reed, j.; bain, s.; kanamarlapudi, v. A review of current trends with type 2 diabetes epidemiology, aetiology, pathogenesis, treatments and future perspectives. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v. 14, p. 3567–3602, 2021. <https://doi.org/10.2147/dmso.s319895>.

Itsipoulos, c.; brazionis, l.; kaimakamis, m.; cameron, m.; best, j. D.; o’dea, k.; rowley, k. Can the mediterranean diet lower hba1c in type 2 diabetes? Results from a randomized cross-over

study. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, v. 21, n. 9, p. 740– 747, 1 set. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.03.005>.

Suárez, m.; valls, r. M.; romero, m.-p.; macià, a.; fernández, s.; giralt, m.; solà, r.; motilva, m.-j. Bioavailability of phenols from a phenol-enriched olive oil. *British journal of nutrition*, v. 106, n. 11, p. 1691–1701, dez. 2011. <https://doi.org/10.1017/s0007114511002200>.

Swaminathan, s.; dehghan, m.; raj, j. M.; thomas, t.; rangarajan, s.; jenkins, d.; mony, p.; mohan, v.; lear, s. A.; avezum, a.; lopez-jaramillo, p.; rosgren, a.; lanas, f.; alhabib, k. F.; dans, a.; keskinler, m. V.; puoane, t.; soman, b.; wei, l.; ... yusuf, s. Associations of cereal grains intake with cardiovascular disease and mortality across 21 countries in prospective urban and rural epidemiology study: prospective cohort study. *Bmj (clinical research ed.)*, v. 372, p. M4948, 3 fev. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4948>.

Viguiliouk, e.; kendall, c. W. C.; blanco mejia, s.; cozma, a. I.; ha, v.; mirrahimi, a.; jayalath, v. H.; augustin, l. S. A.; chiavaroli, l.; leiter, l. A.; de souza, r. J.; jenkins, d. J. A.; sievenpiper, j. L. Effect of tree nuts on glycemic control in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled dietary trials. *Plos one*, v. 9, n. 7, p. E103376, 30 jul. 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103376>.

Rico, r.; bulló, m.; salas-salvadó, j. Nutritional composition of raw fresh cashew (*anacardium occidentale* L.) Kernels from different origin. *Food science & nutrition*, v. 4, n. 2, p. 329–338, mar. 2016. <https://doi.org/10.1002/fsn3.294>.

Donadio, j. L. S.; rogero, m. M.; guerra-shinohara, e. M.; desmarchelier, c.; borel, p.; cozzolino, s. M. F. Sepp1 polymorphisms modulate serum glucose and lipid response to brazil nut supplementation. *European journal of nutrition*, v. 57, n. 5, p. 1873–1882, ago. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1470-7>.

Damavandi, r. D. ; shidfar, f. ; rajab, a. ; mohammadi, v. ; hosseini, sh. Os efeitos do consumo de caju sobre a glicose sérica, insulina e lipoproteína em pacientes diabéticos tipo 2. *Jornal iraniano de endocrinologia e metabolismo* 2012 álbum 14 no.4 pp. Pe325- pe334, en413 referência.40

Sabate - j, ros e, salas-salvado - j. Nuts: nutrição e resultados de saúde. *Br j nutr* 2006;96(s2):s1e2. [2]banel dk, hu fb. Efeitos do consumo de nozes nos lipídios do sangue e outros fatores de risco cardiovascular: uma meta-análise e revisão sistemática. *Am j clin nutr* 2009;90(1):56e63.

Mah e, et al. O consumo de caju reduz o colesterol total e ldl: um estudo randomizado, cruzado e de alimentação controlada. *am j clin nutr*.2017;105(5):1070–1078.

Baer dj, novotny ja. Consumo de dinheiro - oleaginosas não influenciam os lipídios do sangue ou outros marcadores de doença cardiovascular em humanos: um estudo controlado randomizado. *am j clin nutr*. 2019 fevereiro;109(2):269–75.

611 s. Jamshidi, y. Moradi, g. Nameni et al. Diabetes e síndrome metabólica: pesquisa clínica e revisões 15 (2021)

Manual MSD, 2022. Visão geral dos distúrbios da concentração de potássio. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-eletrol%C3%ADticos/vis%C3%A3o-geral-dos-dist%C3%BArbios-da-concentra%C3%A7%C3%A3o-de-pot%C3%A1ssio>> Acessado em 14/12/2022

DONADIO, L.C.; ZACCARO, R.P. Valor nutricional de frutas. Disponível em <<https://www.todafruta.com.br/caju/>>, acessado em 14/12/2022

Mohammad Jalaliuma, Malihe Karamizadehuma, Gordon A. Fernsc, Morteza Zareb, Seyedeh Parisa Moosaviand, Marzieh Akbarzadehb. Os efeitos da ingestão de castanha de caju no perfil lipídico e pressão arterial: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Terapias Complementares em Medicina* 50 (2020) 102387.

CAPÍTULO VI

PERSPECTIVAS ATUAIS DE NOVOS BIOMARCADORES PARA INJÚRIA RENAL AGUDA NAS FORMAS GRAVES DA LEPTOSPIROSE

DOI: 10.51859/AMPLLA.TIS270.2123-6

Gabriela Studart Galdino ¹

Gislei Frota Aragão ²

Elizabeth de Francesco Daher ³

¹ Médica, pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará.

² Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará.

³ Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará.

RESUMO

A leptospirose é uma zoonose de importância mundial. As manifestações clínicas apresentam amplo espectro desde sintomas leves até óbito. Os fatores associados à maior gravidade são idade avançada, icterícia e/ou injúria renal aguda (IRA). O diagnóstico precoce da lesão renal continua sendo um desafio, pois a creatinina sérica é um marcador tardio. Pesquisas recentes com moléculas que possam ser utilizadas nesse contexto clínico têm oferecido crescentes informações dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse processo. Este estudo constitui uma mini-revisão na qual os principais trabalhos publicados nos últimos anos sobre o tema foram compilados. Apesar dos resultados sugerirem aplicabilidade promissora, o papel dos novos biomarcadores na leptospirose ainda não está definido. A avaliação de biomarcadores renais e endoteliais apresenta grande potencial para melhorar o gerenciamento de risco dos pacientes com leptospirose, podendo contribuir para redução dos índices de mortalidade. Logo, essa temática necessita de mais dados para comprovação de quais moléculas têm maior relevância e, conseqüentemente, devem ser incorporadas na prática clínica.

Palavras-chave: Leptospirose, Injúria Renal Aguda, Biomarcadores.

ABSTRACT

Leptospirosis is a zoonosis of worldwide importance. Clinical manifestations present a broad spectrum, with advanced age, jaundice and/or acute kidney injury (AKI) being the factors associated with greater severity. Early diagnosis of acute kidney injury remains a challenge, as serum creatinine is a late marker. Recent research with biomarkers that can be used in this clinical context has provided increasing information on the pathophysiological treatments involved in this process and may soon be an important tool for clinical pre-complications. This study constitutes a mini-review in which the main works published in recent years on the subject were compiled. Despite the results suggesting promising applicability, the role of new biomarkers in leptospirosis is still not defined. Therefore, the evaluation of renal and endothelial biomarkers has great potential to improve the risk management of patients with leptospirosis, and may contribute to the reduction of mortality rates from leptospirosis. Therefore, this theme needs more data to prove which are the most significant flags and, consequently, should be incorporated into clinical practice.

Keywords: Leptospirosis, Acute Kidney Injury, Biomarkers.

1. INTRODUÇÃO

A Leptospirose é uma zoonose negligenciada e reemergente causada pela bactéria espiroqueta do gênero *Leptospira* (COSTA et al., 2015; PICARDEAU et al., 2014). A doença ocorre após o contato direto ou indireto com bactérias excretadas na urina de reservatórios animais, principalmente roedores, nos quais a infecção é assintomática e resulta em doença renal crônica (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010). A *Leptospira* é capaz de entrar na circulação através da pele lesada ou através de membranas mucosas expostas à água, ou ainda ao solo contaminado. Nos países em desenvolvimento, diante da urbanização rápida e não planejada como também da falta de saneamento, a leptospirose surge como uma das principais causas de doença febril aguda (KARPAGAM; GANESH, 2020). Além disso, surtos após inundações, furacões e terremotos têm sido descritos (BURDMANN; JHA, 2017).

A doença tem repercussão mundial e estima-se que ocorram mais de 853.000 casos e 48.000 mortes a cada ano (BANDARA et al., 2014; PAPPAS et al., 2008). A incidência anual de leptospirose é estimada em 10-100 casos por 100.000 habitantes em países tropicais. No Brasil, os últimos dados do Ministério da Saúde mostram um total acumulado de 48670 casos de leptospirose no período de 2007 até 2019 com média de 3500 casos/ano e 330 óbitos/ano (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2019).

A leptospirose apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, com a maioria dos pacientes desenvolvendo sintomas semelhantes à gripe, cefaléia, mialgia, náusea, vômitos, erupção cutânea e conjuntivite (DAHER et al., 2010). Nos casos graves, a mortalidade da leptospirose não tratada é mais significativa em pacientes idosos, ictericos e/ou com insuficiência renal (DAHER et al., 2019; TAYLOR; PARIS; NEWTON, 2015).

A identificação de lesão renal é difícil, em parte, devido ao atraso do diagnóstico usando a creatinina sérica, sendo frequentemente diagnosticada apenas quando está completamente estabelecida com evidentes sinais clínicos e sintomas (RONCO et al., 2017). Estudos com novos biomarcadores em diferentes contextos clínicos têm oferecido novas descobertas de mecanismos fisiopatológicos e importante ferramenta para prever complicações clínicas, estimulando mudanças no cuidado e diminuição da morbidade e mortalidade de pacientes (MÅRTENSSON; MARTLING; BELL, 2012; RONCO et al., 2017).

Assim, biomarcadores que objetivam a detecção precoce de lesão renal são cruciais para ajudar a diminuir a repercussão das doenças renais, especialmente em países em desenvolvimento, onde o acesso aos cuidados de saúde muitas vezes é tortuoso (MENESES et al., 2020).

O objetivo deste estudo foi analisar quais os novos biomarcadores que estão sendo utilizados para o diagnóstico precoce e prognóstico da lesão renal nos pacientes com leptospirose. Além disso, descrever as perspectivas futuras nesse campo de pesquisa.

2. MÉTODO

Este estudo trata-se de uma mini-revisão, de caráter narrativo e qualitativo. Foram utilizadas as seguintes plataformas para busca e seleção dos artigos: PubMed, EMBASE, Scopus e Google Scholar. Foram inseridos os termos biomarcadores renais, injúria renal aguda e leptospirose em inglês e os resultados foram filtrados para publicações em revistas médicas envolvendo humanos nos últimos 10 anos.

Para esse trabalho, foram compilados dados de 3 artigos de revisão envolvendo os biomarcadores tradicionais e 9 artigos originais voltados às pesquisas dos novos biomarcadores de injúria renal em leptospirose grave.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca de novos biomarcadores renais têm sido alvo de crescentes investimentos científicos, pois as descobertas evidenciam que essas novas moléculas são mais sensíveis que a creatinina sérica (sCr) e demonstram potencial para detecção precoce de injúria renal aguda (IRA).

Tradicionalmente, na prática clínica, os biomarcadores utilizados para definir IRA são funcionais, isto é, creatinina sérica e débito urinário (KELLUM; LAMEIRE; KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP, 2013), entretanto esses parâmetros possuem diversas limitações. A produção de urina tem uma especificidade baixa porque este parâmetro pode ser influenciado por diversos fatores, incluindo hipovolemia e uso de diuréticos. Já o nível de creatinina sérica tem baixa sensibilidade em rins previamente saudáveis, pois a elevação da sCr ocorre somente se pelo menos 50% da função néfrons são perdidos (KELLUM et al., 2021).

No 23º Congresso da *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI), em 2020, foi estabelecida a sugestão do acréscimo dos biomarcadores de dano à última definição de IRA. A combinação dos biomarcadores funcionais e de dano, juntamente com informações clínicas, deve ser usada para melhorar a acurácia diagnóstica da IRA, além de reconhecer os diferentes processos fisiopatológicos implicados, discriminar a etiologia e avaliar a gravidade (OSTERMANN et al., 2020).

Quadro 1: Adaptada da proposta da nova definição de Injúria Renal Aguda. JAMA, 2020 (OSTERMANN et al., 2020).

Estágio	Critérios Funcionais	Critérios de Dano (Biomarcadores)
1 S	Sem alteração na sCr ou aumento <0.3 mg/dL e sem alteração no débito urinário	Biomarcador positivo
1 A	sCr ≥ 0.3 mg/dL por ≤ 48 h ou ≥150% for ≤ 7 dias e/ou débito urinário < 0.5 mL/kg/h por > 6 h	Biomarcador negativo
1 B		Biomarcador positivo
2 A	sCr >200% e/ou débito urinário < 0.5 mL/kg/h por >12 h	Biomarcador negativo
2 B		Biomarcador positivo
3 A	sCr level >300% (≥ 4.0 mg/dL com agudo de ≥ 0.5mg/dL) e/ou débito urinário < 0.3 mL/kg/h por > 24 h ou anúria por >12 h e/ou início de terapia substitutiva renal	Biomarcador negativo
3 B		Biomarcador positivo

A IRA é uma manifestação comum da leptospirose. O envolvimento renal na leptospirose varia de anormalidades urinárias assintomáticas até lesão renal grave que requer suporte dialítico. Os achados histopatológicos mais comuns são a nefrite túbulo-intersticial aguda (NIA) e os laboratoriais são valores de potássio e sódio séricos baixos. Dessa forma, a IRA causada pela leptospirose geralmente não é oligúrica e a hipocalcemia está presente em 45 a 50% dos casos de IRA (SEGURO; LOMAR; ROCHA, 1990).

É importante destacar que a fisiopatologia da IRA é complexa e multifatorial, incluindo o efeito direto da bactéria nos tecidos renais, hipovolemia, hipotensão, rabdomiólise, hiperbilirrubinemia e lesão do glicocálice endotelial (BURDMANN; JHA, 2017; GALDINO; SILVA JUNIOR; DAHER, 2019).

No intuito de esclarecer de forma mais específica os mecanismos envolvidos, novos biomarcadores têm sido investigados na leptospirose. Até o momento, os principais estudos avaliaram as moléculas que serão detalhadas a seguir: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), angiopoietina-2, dimetilarginina assimétrica e simétrica, syndecan-1, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e fator de crescimento de fibroblasto -23 (FGF-23).

3.1. LIPOCALINA ASSOCIADA À GELATINASE DE NEURÓFILOS (NGAL)

A lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) é uma proteína de 25-kD, originalmente caracterizada em neutrófilos, que é ligada a gelatinase. A função fisiológica de NGAL nos rins é desconhecida, no entanto, acredita-se que tenha um papel na morfogênese renal (SCHMIDT-OTT et al., 2006).

Um estudo multicêntrico na Tailândia avaliou o papel da NGAL como marcador precoce e preditor de IRA associada à leptospirose. Os critérios KDIGO 2012 (KELLUM; LAMEIRE; KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP, 2013) foram usados para o diagnóstico de IRA. Dos 113 casos com diagnóstico confirmado de leptospirose, cerca de um terço (37,2%) desenvolveu IRA. Os pacientes com IRA apresentaram níveis significativamente mais elevados de NGAL na urina e no plasma do que os pacientes sem IRA. No entanto, ambos não mostraram o papel potencial de ser preditor de recuperação renal (SRISAWAT et al., 2015).

3.2. ANGIOPOIETINA-2

A angiopoietina-2, uma glicoproteína de aproximadamente 70 kDa, é um regulador chave da quiescência vascular que atua na remodelação e ativação vascular, incluindo processos patológicos envolvendo as paredes dos vasos, como inflamação durante infecções e insultos prolongados (AUGUSTIN et al., 2009). Lukasz et al dosaram angiopoietina-2, dimetilarginina assimétrica e simétrica (ADMA e SDMA) em pacientes com leptospirose. Altos níveis de angiopoietina-2 foram estatisticamente associados a um curso clínico complicado com ocorrência de IRA, sepse e necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva. A ADMA foi significativamente associada à ocorrência de IRA e tratamento na UTI, enquanto a SDMA foi associada à IRA. Apesar da pequena amostra do estudo (13 pacientes), a conclusão aponta que esses marcadores endoteliais podem servir como ferramentas adicionais para a estratificação de risco nesses pacientes (LUKASZ et al., 2014).

3.3. MOLÉCULA DE ADESÃO INTERCELULAR-1 (ICAM-1) E SYNDECAN-1

Diante do provável papel da ativação endotelial na patogênese da leptospirose, Libório et al, 2015 realizaram um estudo de coorte em um surto de leptospirose entre militares para avaliar a associação entre a presença e a gravidade das lesões renais com biomarcadores representativos do glicocálice e lesão endotelial (molécula de adesão intercelular-1 [ICAM-1] e sindecan-1). A IRA foi diagnosticada em 14 dos 46 (30,4%) pacientes. A leptospirose foi associada a níveis mais elevados de ICAM-1 e sindecan-1. Pacientes com IRA associada à leptospirose apresentaram níveis aumentados de sindecan-1 e ICAM-1 em comparação com pacientes com leptospirose sem IRA (LIBÓRIO et al., 2015).

Raffray et al (2017) avaliaram os níveis de expressão de várias moléculas solúveis de adesão celular (CAM) notadamente expressas por células endoteliais na leptospirose humana e evidenciaram que duas moléculas de adesão, liberadas como formas solúveis, estão elevadas durante a fase aguda da leptospirose: E-selectina e s-ICAM1. Essas moléculas podem interferir no processo de recrutamento de células imunes para eliminar a *Leptospira* nos níveis teciduais. As concentrações plasmáticas de CAM solúvel foram avaliadas por ensaio multiplex baseado em bead no momento da apresentação do paciente (M0) e 1 mês após a alta hospitalar. Os níveis de E-selectina solúvel (sCD62E) e molécula de adesão intercelular solúvel 1 (sICAM-1, sCD53) aumentaram significativamente em pacientes em comparação com controles ($p < 0,0001$) e em 1 mês ($p < 0,0001$) com valores medianos de 978 ng/ml (intervalos interquartis 787–1164; sCD62E) e 1021 ng/ml (690–1428; sCD53) (RAFFRAY et al., 2017).

Em estudo recente, diversos biomarcadores vasculares e endoteliais foram avaliados em busca de associação com necessidade de hemodiálise. Os níveis elevados de biomarcadores de lesão vascular angiopoietina-2 e sindecan-1 na admissão hospitalar foram associados a necessidade adicional de hemodiálise durante a internação hospitalar e maior número de sessões de hemodiálise. Em contrapartida, não foi identificada associação significativa dos níveis séricos de VCAM-1 e ICAM-1 com o desfecho. Ainda sobre o mesmo estudo e em resposta a trabalhos anteriormente publicados, o mesmo foi sugerido que o ICAM-1 pode desempenhar um papel importante como preditor de gravidade na leptospirose, mas houve uma baixa associação com lesão renal no presente estudo (MENESES et al., 2022).

Além das variadas formas de apresentações agudas da leptospirose, a possibilidade de infecção humana crônica e colonização assintomática tem sido relatada. No entanto, o envolvimento renal naqueles com exposição crônica à leptospira permanece indeterminado (DUARTE et al., 2020).

3.4. FATOR DE CRESCIMENTO DE FIBROBLASTO-23 (FGF-23)

Níveis FGF-23 foram associados com doença renal terminal em pacientes com função renal relativamente preservada e também mortalidade em pacientes em hemodiálise (ISAKOVA et al., 2011). Em pacientes com leptospirose, os resultados sugerem aplicabilidade promissora desse biomarcador com intuito de identificar necessidade de hemodiálise e o acompanhamento de pacientes mais suscetíveis a necessidade de terapia substitutiva renal após a alta hospitalar (MENESES et al., 2022).

4. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta limitações, pois as pesquisas envolvendo biomarcadores em pacientes com leptospirose, no geral, envolvem pequeno número de indivíduos. Diante disso, as análises de regressão estatística perdem acurácia apesar dos resultados promissores. Assim, mais pesquisas envolvendo essa temática são necessárias para elucidarmos quais moléculas têm maior relevância e, conseqüentemente, devem ser incorporadas na prática clínica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisas envolvendo biomarcadores de injúria renal apresentaram crescimento exponencial nos últimos anos, entretanto os resultados ainda não estão totalmente delineados, principalmente, em doenças negligenciadas como a leptospirose. A busca pela correlação específica entre essas moléculas e os processos fisiopatológicos implicados na IRA poderá contribuir para detecção precoce e estratificação de risco da doença. Logo, a investigação de novos biomarcadores é crucial para o desenvolvimento de terapias direcionadas para redução da morbimortalidade da IRA na leptospirose.

REFERÊNCIAS

ADLER, B.; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, A. **Leptospira and leptospirosis** *Veterinary Microbiology* Elsevier, 27 jan. 2010.

AUGUSTIN, H. G. et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 10, n. 3, p. 165–177, mar. 2009.

BANDARA, M. et al. Globalization of leptospirosis through travel and migration. **Globalization and health**, v. 10, n. 1, 12 ago. 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação Epidemiológica - Leptospirose. 2019.

BURDMANN, E. A.; JHA, V. Acute kidney injury due to tropical infectious diseases and animal venoms: a tale of 2 continents. **Kidney International**, jan. 2017.

- COSTA, F. et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, p. e0003898, 17 set. 2015.
- DAHER, E. D. F. et al. Leptospirosis in the elderly: the role of age as a predictor of poor outcomes in hospitalized patients. **Pathogens and Global Health**, v. 113, n. 3, p. 117–123, 3 abr. 2019.
- DAHER, E. F. et al. Clinical presentation of leptospirosis: A retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 3–10, 2010.
- DUARTE, D. B. et al. Kidney biomarkers in tropical infections: an update. **Pathogens and global health**, v. 114, n. 6, p. 302–308, 17 ago. 2020.
- GALDINO, G.; SILVA JUNIOR, G.; DAHER, E. Leptospirose e a Síndrome de Weil. In: **Nefrologia Tropical**. [s.l.: s.n.]. p. 265–280.
- ISAKOVA, T. et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. **JAMA**, v. 305, n. 23, p. 2432–2439, 15 jun. 2011.
- KARPAGAM, K. B.; GANESH, B. **Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance—an updated review** *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* Springer, , 1 maio 2020.
- KELLUM, J. A. et al. Acute kidney injury. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, 2021.
- KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N.; KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Critical care (London, England)**, v. 17, n. 1, p. 204, 2013.
- LIBÓRIO, A. B. et al. **Endothelial glycocalyx damage is associated with leptospirosis acute kidney injury** *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* American Society of Tropical Medicine and Hygiene, , 1 mar. 2015.
- LUKASZ, A. et al. Association of angiopoietin-2 and dimethylarginines with complicated course in patients with leptospirosis. **PloS one**, v. 9, n. 1, 30 jan. 2014.
- MÅRTENSSON, J.; MARTLING, C.-R.; BELL, M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability. **British journal of anaesthesia**, v. 109, n. 6, p. 843–50, 2012.
- MENESES, G. C. et al. **Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: A review of the literature** *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, , 2020.
- MENESES, G. C. et al. Endothelial biomarkers as predictors for haemodialysis need in severe leptospirosis patients (Weil’s disease). **Tropical Medicine and International Health**, v. 27, n. 8, p. 727–734, 2022.
- OSTERMANN, M. et al. Recommendations on Acute Kidney Injury Biomarkers From the Acute Disease Quality Initiative Consensus Conference: A Consensus Statement. **JAMA network open**, v. 3, n. 10, p. e2019209, 2020.

PAPPAS, G. et al. **The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends** *International Journal of Infectious Diseases*, 2008.

PICARDEAU, M. et al. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: Current tools and emerging technologies. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 78, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2014.

RAFFRAY, L. et al. Increased levels of soluble forms of E-selectin and ICAM-1 adhesion molecules during human leptospirosis. 2017.

RONCO, C. et al. Pro: Prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 32, n. 3, p. 408–413, 2017.

SCHMIDT-OTT, K. M. et al. c-kit delineates a distinct domain of progenitors in the developing kidney. **Developmental biology**, v. 299, n. 1, p. 238–249, 1 nov. 2006.

SEGURO, A. C.; LOMAR, A. V.; ROCHA, A. S. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. **Nephron**, v. 55, n. 2, p. 146–151, 1990.

SRISAWAT, N. et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) in Leptospirosis Acute Kidney Injury: A Multicenter Study in Thailand. **Plos One**, v. 10, n. 12, p. e0143367, 2015.

TAYLOR, A. J.; PARIS, D. H.; NEWTON, P. N. A Systematic Review of the Mortality from Untreated Leptospirosis. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 9, n. 6, p. e0003866, 25 jun. 2015.

CAPÍTULO VII

INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE GÊNERO EM ACIDENTES DE TRÂNSITO: REVISÃO NARRATIVA

INVESTIGATION OF GENDER PREVALENCE IN TRAFFIC ACCIDENTS: NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.TIS270.2123-7

Greive Cavalcante ¹

Maria Elisabete Amaral de Moraes ²

¹ Médico, pós-graduando do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará.

² Professora Titular da Faculdade de Medicina, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará.

RESUMO

A presente pesquisa configura-se como uma revisão narrativa que buscou verificar como o gênero pode influenciar nos índices de acidente de trânsito. Buscou-se a constatação se há prevalência do sexo masculino ou feminino no envolvimento de acidentes de trânsito e para tal, foram realizadas buscas nas bases PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual de Saúde. Como resultados, verificou-se a predominância de vítimas do sexo masculino em todos os estudos analisados, com idades que variam de 15 a 39 anos. O estudo contempla dados nacionais e internacionais e foi feito mediante a escolha do método qualitativo, com descrição do Estado da Arte sobre a temática. Em conclusão, observou-se que os homens constituem a parcela majoritária das vítimas e causadores de acidentes de trânsito, o que incita a reflexão sobre a estrutura da sociedade, onde os homens são movidos por ideias de ausência de perigo, o que os leva a comportamentos de risco.

Palavras-chave: Acidentes de Trânsito. Gênero masculino. Educação no trânsito.

ABSTRACT

This research is configured as a narrative review that sought to verify how gender can influence traffic accident rates. We sought to verify whether there is a prevalence of males or females in the involvement of traffic accidents, and for that, searches were carried out in the PUBMED, SciELO and Virtual Health Library databases. As a result, there was a predominance of male victims in all analyzed studies, with ages ranging from 15 to 39 years. The study includes national and international data and was carried out by choosing the qualitative method, with a description of the State of the Art on the subject. In conclusion, it was observed that men constitute the majority of victims and causes of traffic accidents, which encourages reflection on the structure of society, where men are moved by ideas of absence of danger, which leads them to risk behaviors.

Keywords: Traffic Accidents. Male gender. Traffic education.

1. INTRODUÇÃO

Conforme a definição fornecida conjuntamente pelo Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) e Departamento Nacional de Trânsito (DENATRAN), um acidente de trânsito configura-se como um evento que acontece em vias públicas, incluindo as calçadas, ocorridos através do fluxo de pessoas e veículos e que geram danos materiais e humanos.

São considerados acidentes de trânsito: tombamentos, capotamentos, atropelamentos, choque entre veículos, choques contra objetos inertes e queda de motociclistas, ciclistas e pedestres (MENDES, 2020).

A nível global, os acidentes de trânsito afetam cerca de 50 milhões de pessoas e causam 1,2 milhões de mortes anualmente. No Brasil, de acordo com o IPEA, são estimados 45.000 mortos ao ano, causando cerca de R\$ 50 bilhões em prejuízos (SENADO FEDERAL, 2022). O Ministério da Saúde afirma que os acidentes de trânsito são umas das principais motivações de óbitos no país.

Em comparação ao ano de 2020, de acordo com Lima (2021, *on-line*), os acidentes nas rodovias federais aumentaram, tanto nas lesões como nos óbitos, na respectiva ordem: 1,4%, 0,3% e 1,7% e alerta para que, mesmo com o baixo percentual de aumento, os dados não se alteraram desde o ano de 2011. Em 2021, foram registrados 64.441 acidentes, com 71.690 lesões e 5.291 mortes.

O Brasil ocupa o quarto lugar de maior números de ocorrência de acidentes de trânsito, conforme divulgaram a Organização Mundial de Saúde (OMS) e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Conforme dados emitidos pela Universidade de São Paulo (2022, *on-line*), o trânsito brasileiro é o quarto mais violento da América, conforme a OMS, sendo o estado de São Paulo o mais numeroso em acidentes, especialmente aqueles causados por pessoas alcoolizadas.

De acordo com o Relatório de Vítimas Fatais em Fortaleza (2019), 44% das mortes foram de motociclistas, 40,6% foram de pedestres, 10,7% foram de ciclistas e 4,6% foram motoristas de veículos de quatro rodas.

O mesmo documento afirma que a prevalência dos acidentes foi de indivíduos do sexo masculino, 82,2% das vítimas, com prevalência entre homens com faixa etária compreendida dos 30 aos 49 anos, totalizando 47,7% dos acidentes. Ainda de acordo com o mesmo documento, os bairros que mais registraram vítimas fatais foram: Centro, Antônio Bezerra, Papicu, Aerolândia e Jóquei Clube, nos anos de 2017, 2018 e 2019.

Os danos físicos, emocionais e materiais e as mortes causadas nos acidentes de trânsito trazem impactos que por muitas vezes torna-se de longo prazo, afetando drasticamente a qualidade de vida das vítimas e seus familiares, bem como as condições gerais de saúde dos grupos populacionais mais vulneráveis.

Além disso, tais danos representam grandes prejuízos ao erário público, representando assim um problema de saúde pública enfrentado em todo o mundo, atingindo pessoas indireta e indiretamente, causando grande sofrimento coletivo e individual (SOUSA, 2017). Em matéria divulgada por Marinatto e Pereira (2022), os homens são triplamente mais suscetíveis a acidentes de trânsito do que as mulheres.

A pesquisa aqui apresentada busca evidências sobre qual gênero possui maior prevalência em sofrer ou causar acidentes. Parte-se da hipótese de que há uma questão comportamental, onde os homens adotam um comportamento mais arriscado, tornando-se assim mais vulneráveis aos perigos do trânsito.

Do ponto de vista psicológico, conforme versa Barbosa (2017), a personalidade e as emoções norteiam o comportamento do homem no trânsito e podem configurar-se como fatores de risco, aumentando a probabilidade de acidentes.

Aspectos como agressividade, irresponsabilidade, egocentrismo, impaciência e intolerância às frustrações contribuem para o aumento no percentual dos acidentes. Há também a constante busca por sensações intensas, conforme descrevem Marín-Leon e Vizzotto (2003):

“Sobre padrões comportamentais de risco, pode-se lembrar aspectos da teoria de personalidade proposta por Zuckerman (1988). Entre os traços de personalidade descritos, estão os denominados "busca de sensações fortes" (high sensation seeking), que se caracterizam pela preferência por novidades e pelo desejo de arriscar-se para consegui-las. Esses traços de personalidade estariam associados a altos níveis de testosterona e níveis menores de monoaminooxidase (MAO) no sistema nervoso central, sugerindo assim, uma base biológica para tais comportamentos. Para Arnett et al (1997), o descaso e a agressividade seriam características dessa personalidade que, na sua pesquisa, mostraram-se associadas à alta velocidade e ao comportamento infrator no trânsito.”

Diante do apresentado, buscou-se realizar uma revisão narrativa a fim de perceber padrões em acidentes de trânsito a nível nacional, com o objetivo de verificar qual gênero apresenta maior propensão a se envolver em acidentes de trânsito.

2. MÉTODO

O intuito da pesquisa é compreender qual a prevalência de gênero em vítimas e causadores de acidentes de trânsito, a fim de compreender a epidemiologia partindo de dados qualitativos com o intuito de elaborar ações de conscientização voltadas para tal público. A pesquisa configura-se como uma revisão narrativa.

Este procedimento foi escolhido pelo fato de descrever o estado da arte do objeto de estudo, que tem por objetivo realizar um levantamento de todo o conhecimento produzido a partir das pesquisas já feitas sobre o tema. Para a realização da revisão narrativa, recorreu a bases de dados acadêmicas, no mês de dezembro de 2022.

O norte da pesquisa deu-se a partir da elaboração da pergunta-problema, que por sua vez, foi construída com o auxílio da estratégia mnemônica PICO, onde: P = pacientes/população, I = intervenção C = comparação e O = *outcome*/desfecho, orientada e direcionada na definição

dos critérios de inclusão específicos para esta revisão, onde foram detectados: Vítimas (participantes), hospitalizações (intervenção) prevalência de gênero (comparação), acidente de trânsito (desfecho).

Diante do exposto, elaborou-se a seguinte pergunta-problema: Qual a prevalência do gênero das vítimas e dos causadores de acidentes de trânsito a partir do quadro de hospitalizações? Uma busca prévia e limitada nas bases PubMed, SciELO e BVS foi realizada para identificar artigos sobre o tema, analisando palavras contidas no texto do título e dos termos de índice usado para escrever o artigo.

Na base PubMed, o primeiro resultado obtido gerou 483 artigos e a triagem de seleção foi feita com os seguintes critérios de exclusão: artigos com mais de 8 anos da data de publicação, resumos de eventos, resumos de artigos e sem dados pertinentes para a pesquisa. Na SciELO, foram encontrados na primeira busca 157 artigos e foram selecionados 6 trabalhos a partir dos mesmos critérios de exclusão. A busca na BVS resultou em 1931 artigos, sendo escolhidos 2 artigos para compor o escopo desta pesquisa. Os critérios de exclusão foram os mesmos. A seguir, no Quadro 1, estão elencados todos os critérios de inclusão e seleção que auxiliaram na construção do artigo.

Quadro 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de Inclusão	
Delineamento do tipo de Pesquisa	Estudo de coorte Estudo retrospectivo Estudo transversal Revisão bibliográfica Estudo descritivo Estudo epidemiológico
Pacientes	Vítimas de acidente de trânsito
Ano de publicação	A partir de 2014.
Critérios de Exclusão	
Delineamento do tipo de Pesquisa	Anais de congressos, resumos, trabalho de conclusão de curso e livros.
Ano de publicação	Anteriores a 2014.

Fonte: Autoria própria.

A estratégia de busca foi construída a partir dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subjects Headings* (MeSH), em conjunto com operadores booleanos *and* e *or*, para obtenção de amplo espectro de resultados nas diferentes bases de dados.

Os termos utilizados foram: 1) acidente de trânsito *OR* acidentes de trânsito *OR traffic accidents*, 2) acidente de trânsito *OR* acidentes de trânsito *AND* estatística e dados numéricos, acidente de trânsito *OR* acidentes de trânsito *AND* tendências.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, fizeram parte do escopo desta revisão 9 artigos devidamente selecionados por conter informações necessárias para cumprir os objetivos do estudo. A seguir (Quadro 2), seguem os arquivos escolhidos pós-triagem:

Quadro 2 – Quadro sistematizado dos resultados obtidos.

Título do Estudo	Autor(es) e ano	Tipo de Estudo	Dados sobre Métodos	Conclusão
Gender differences in road traffic injury rate using time travelled as a measure of exposure.	Santamariña-Rubio, Pérez, Olabarria e Novoa (2014)	Transversal	Cálculo da taxa de sinistralidade com base no número de feridos, do Registo de Acidentes e Vítimas da Autoridade Nacional de Trânsito da Espanha. Uso de análise de regressão de Poisson.	O risco de lesões no trânsito é maior para os homens do que para as mulheres apenas em algumas faixas etárias. Há integração entre gênero e idade. O risco é maior para os homens do em mais faixas etárias à medida que a gravidade do acidente aumenta.
Analysis of factors associated with traffic accidents of cyclists attended in Brazilian state capitals.	Sousa, Bahia e Constantino (2016)	Transversal	Amostragem complexa e análise de dados por regressão logística multivariada e cálculo das respectivas razões de chance para estudar o Inquérito de delineamento transversal (VIVA).	A comparação entre gêneros indicou que os homens são 59% mais propensos a serem vitimados em acidentes com bicicletas.

Título do Estudo	Autor(es) e ano	Tipo de Estudo	Dados sobre Métodos	Conclusão
Factors associated with access to physical rehabilitation for victims of traffic accidents.	Sousa, Fonseca, Alves e Gama (2017)	Transversal	Inquérito telefônico com 155 vítimas de acidentes de trânsito hospitalizadas com fratura, traumatismo cranioencefálico ou amputação. Identificação dos pacientes no banco de dados do hospital Cálculo de estimativas pontuais e intervalo de confiança (IC95%), análise multivariada e variáveis qualitativas.	Prevalência masculina (82,6%) com faixa etária de 15 a 29 anos.
Custos de produtividade entre pessoas envolvidas em acidentes de trânsito.	Cardoso, Mota, Ferreira e Rios (2020)	Estudo base de coorte prospectivo	Estabelecimento de linha de base com acompanhamento. População: 1.406 residentes da zona urbana. Amostragem: por conglomerados. Cálculo da amostra com base em incidência cumulativa em acidentes de trânsito. Instrumento de coleta: formulário com variáveis qualitativas e entrevistas. Identificação do acidente: via telefone.	68,5% dos participantes da pesquisas são do sexo masculino,
Panorama contemporâneo de Acidentes de Trânsito Terrestre em diferentes territórios.	Mendes et al. (2020)	Revisão bibliográfica	Levantamento de dados em diferentes continentes.	No Brasil, 88% das vítimas fatais são do sexo masculino com idades entre 10 a 39 anos.

Título do Estudo	Autor(es) e ano	Tipo de Estudo	Dados sobre Métodos	Conclusão
Prevalência e fatores associados aos acidentes por motocicleta segundo zona de ocorrência.	Cavalcante, Fernandes e Mola (2020)	Estudo descritivo, analítico e documental	Coleta de dados: fichas de atendimento pré-hospitalar. Realização de análise estatística descritiva e inferencial, com associação de fatores com regressão logística binária, significância de 5% e confiança de 95%. Amostra: 1.039 vítimas.	Prevalência do sexo masculino (72,8%, 755 vítimas), condutores de veículos.
Caracterização e distribuição espacial dos acidentes de trânsito não fatais.	Melo e Mendonça (2021)	Ecológico e transversal	Amostragem: 423 vítimas Coleta: Boletins de Ocorrência de Acidente de Trânsito (BOAT) do 4º Batalhão da Polícia Militar de Maringá. Cálculo de percentuais com intervalos de confiança para as variáveis qualitativas. Cálculo de medidas de tendência central para as variáveis quantitativas.	Prevalência de homens, (85,0%), abaixo de 30 anos (58,4%).
Perfil epidemiológico dos acidentes automobilísticos na BR-415 de 2017 a 2021: O impacto na gestão e promoção da assistência médica.	Ferreira et al (2022)	Descritivo, epidemiológico, observacional, quantitativo	Coleta, análise, classificação e interpretação de dados do banco de dados da Polícia Rodoviária Federal	80,24% dos envolvidos nos acidentes de trânsito são homens.

Título do Estudo	Autor(es) e ano	Tipo de Estudo	Dados sobre Métodos	Conclusão
Determinantes sociales de la salud en los accidentes de tránsito en Honduras 2019 / Social determinants of health of traffic accidents in Honduras 2019.	Cálix, Polet e Rodriguez (2022)	Descritivo, quantitativo, retrospectivo	Coleta de dados em fontes de informações sobre acidentes de trânsito	

Fonte: Autoria própria.

A pesquisa de Santamariña-Rubio, Pérez, Olabarria e Novoa (2014) procurou avaliar a disparidade de gênero em vítimas de acidente de trânsito a partir de dados extraídos do Registro de Acidentes e Vítimas da Autoridade Nacional de Trânsito, e as horas-homem viajadas, da Pesquisa Diária de Mobilidade pelo governo da Catalunha. O estudo mostrou que torna-se difícil mensurar, principalmente por conta dos fatores de risco das lesões, que devem ser avaliadas a partir de: mobilidade das pessoas, da população ou dos veículos.

Ainda no estudo citado no parágrafo anterior, foram comparados os riscos de lesões no trânsito em homens e mulheres, por idade, meio de transporte e gravidade, usando como referência as horas de viagem na Catalunha. Entre as crianças pedestres e jovens condutores, os homens apresentam maior risco de lesões. A taxa de mortalidade foi maior nos homens. Encontrou-se também relação entre sexo e idade no risco de lesões no trânsito, sendo maiores entre os homens.

Sousa, Bahia e Constantino (2016) obtiveram dados de gênero sobre a tendência de acidentes de trânsito em pessoas atendidas em unidades de urgência e emergência do Brasil e utilizaram como referência a pesquisa Viva 2014, que abrangeu todo o Brasil. O nicho de pesquisas foram os ciclistas, totalizando 1.652 atendimentos de vítimas de acidente de trânsito. Como resultado, verificou-se que os homens eram maioria entre as idades de 20 a 39 anos, somando 75,1% (1.241) vítimas. Em 80% (1.440) dos casos, as vítimas eram os condutores de bicicletas e não usavam equipamento de segurança. Os membros mais afetados foram os inferiores, em 31,5% (521) dos casos e 20,9% (346) tiveram os membros superiores atingidos.

É afirmado ainda nesta pesquisa que os ciclistas se tornam mais vulneráveis pelo fato de que as bicicletas disputam o espaço urbano tanto com os pedestres como com outros veículos, o que potencializa os riscos. O estudo também aponta para a importância da elaboração de ações para diminuir os riscos de acidentes que envolvem ciclistas e propõe reavaliar políticas públicas e intervenções voltadas para os ciclistas, como a criação de espaços exclusivos para a circulação de bicicletas.

Sousa, Fonseca, Alves e Gama (2017) realizaram um estudo em Natal, capital do Rio Grande do Norte, onde avaliaram 155 vítimas de acidente de trânsito através de um inquérito telefônico. As vítimas encontravam-se internadas com diagnósticos de: fratura, amputação ou traumatismo cranioencefálico. Os resultados foram obtidos via estimativas pontuais e intervalos de confiança (IC95%), análise multivariada e variáveis sociodemográficas. 82,6% das vítimas eram do sexo masculino, com idades de 15 a 29 anos (47,7%) e motociclistas. A maioria (85,8%) precisou passar por reabilitação física.

Cardoso, Mota, Ferreira e Rios (2020) analisaram os custos de produtividade de vítimas de acidente de trânsito. As principais vítimas foram: homens jovens e adultos, ciclistas ou motociclistas. Foram analisados 207 participantes e, entre as vítimas que mais trouxeram ônus ao erário, estão: 65,8% de homens, com idades entre 18 a 29 anos, passageiros ou garapeiros de veículos de duas rodas. O estudo é relevante para compreender o impacto financeiro dos acidentes de trânsito deste seu acontecimento até que a vítima se recupere. Quando a vítima é o homem provedor da família, é necessária reorganização do orçamento familiar. As mulheres representam menores custos por estarem envolvidas em menor número nos acidentes de trânsito.

Mendes *et al.* (2020) traçaram um panorama sobre os acidentes de trânsito em diversos continentes. Os autores trouxeram perspectivas sobre acidentes ocorridos em São Paulo cujos dados mostram que 81,9% dos acidentes tiveram vítimas do sexo masculino, com idades entre 10 a 39 anos (58,5% para 53,1%). O estudo aborda o Projeto de Enfrentamento à Morbimortalidade por AT e o Programa Vida no Trânsito como ferramentas para promover a segurança viária, bem como ações específicas para enfrentar e diminuir a mortalidade no trânsito, a fim de não superlotar os serviços de saúde.

Cavalcante, Fernandes e Mola (2020) traçaram o perfil de prevalência de acidentes em motociclistas em Petrolina, Pernambuco. Os dados foram coletados dos registros das vítimas atendidas pelo SAMU ou pelo 4º Grupamento do CBMPE de Petrolina. A amostragem contou com 1.039 vítimas e as variáveis analisadas foram: idade, sexo, zona do acidente, vítima como condutor, ingestão de bebida alcoólica, uso de capacete, tempo entre a solicitação e a chegada

do APH, tempo entre a solicitação e a admissão hospitalar, tipo de APH, outra parte envolvida, período de ocorrência, turno do acidente, Escala de Coma de Glasgow (ECG), dias de internação, sistema anatômico envolvido e tipo de alta da vítima.

Os resultados deste estudo revelam que a prevalência foi de homens (72,8%) com idade média de 30 anos, que estavam usando capacete e não fizeram uso de bebida alcoólica. Os pesquisadores atribuem tais resultados a alguns fatores como: facilidade para adquirir uma motocicleta, que, somada à falta de conscientização no trânsito, conduzem a um alto número de acidentes e a predominância masculina envolvida nos acidentes diz respeito ao fato de que os homens sentem-se mais seguros e confiantes para cometer alguns comportamentos imprudentes, como manobras de alto risco.

Melo e Mendonça (2021) agruparam informações pertinentes sobre acidentes de trânsito não fatais com 423 vítimas registradas nos Boletins de Ocorrência de Acidente de Trânsito (BOAT) do 4º Batalhão da Polícia Militar de Maringá, Paraná. A predominância foi de homens (85%), com idade abaixo dos 30 anos, (58,4%), empregados (92,3%), motociclistas (55%). Os autores consideram que a adrenalina envolvida ao ideal de liberdade leva este público a querer superar limites que o faz extrapolar em atos arriscados que resultam em acidentes.

Cálix, Polet e Rodriguez (2022) realizaram um estudo em Honduras, a fim de compreender os fatores sociais mais predominantes entre mortos e feridos em acidentes de trânsito. Dos 4.778 feridos que foram contabilizados, as vítimas do sexo masculino somaram 75,2%, uma proporção de 7 homens a cada 10 indivíduos, com idades entre 25 a 34 anos. Conforme os autores, o gênero é um dos principais determinantes sociais na ocorrência de acidentes de trânsito, sendo assim o sexo masculino o mais vitimado, o que corrobora com os demais estudos mencionados na discussão desta pesquisa. Os autores asseveram que os óbitos em acidentes de trânsito vitimam os homens seis vezes mais do que as mulheres e as lesões ocorrem três vezes mais nos homens.

Ainda é relatado neste mesmo estudo que 73% das mortes no trânsito são prevalentes em homens com menos de 25 anos, que possuem três vezes mais chances de morrer do que uma mulher e este índice é atribuído à falta de cautela no trânsito. O estudo traça um paralelo com uma pesquisa realizada no Equador que trouxe a informação de que os índices de embriaguez ao volante, falta de atenção e excesso de velocidade são maiores em homens do que em mulheres.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos selecionados para a elaboração e construção desta revisão narrativa, constatou-se que há certa padronização nos resultados, onde os homens constituem uma parcela majoritária das vítimas e causadores de acidentes de trânsito, o que leva à reflexão sobre as construções sociais que formam a estrutura de nossa sociedade, onde os homens são criados a partir de ideias de ausência de perigo, o que os move em direção a comportamentos arriscados.

Dentre as principais limitações deste estudo, percebeu-se a necessidade de mais estudos sobre a relevância do gênero para determinar os escores sobre o comportamento no trânsito, visto que muitos estudos são do começo dos anos 2000 e, portanto, não foram considerados para esta pesquisa. Também considera-se uma limitação o fato de não haver contagem de pessoas que se tipificam como homens. Logo, são necessários estudos que abordem pessoas trans, abrindo possibilidade de obter um maior quantitativo de informações.

São necessárias ações interdisciplinares que envolvam profissionais como psicólogos para elaborar ações de conscientização voltadas para o público masculino a fim de sensibilizá-lo sobre os riscos no trânsito, contemplando aspectos como o risco de vida e a onerosidade excessiva que um tratamento de reabilitação traz. Os resultados obtidos reforçam a necessidade de mais estudos sobre o fator de gênero aplicado ao comportamento do trânsito.

REFERÊNCIAS

FERREIRA, Gabriel Moreira et al. Perfil epidemiológico dos acidentes automobilísticos na BR-415 de 2017 a 2021: O impacto na gestão e promoção da assistência médica. **Brazilian Journal of Development**, 8(5). Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/47999>. Acesso em dezembro de 2022.

MENDES, Sueli de Oliveira et al. Panorama contemporâneo de Acidentes de Trânsito Terrestre em diferentes territórios. **BEPA**, 2020;17(203):25-32. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/01/1145581/1720325-32.pdf>. Acesso em dezembro de 2022.

CÁLIX, Portillo; POLET, Alejandra; RODRIGUEZ, Nora. Determinantes sociales de la salud en los accidentes de tránsito en Honduras, 2019. **Rev. Méd. Hondur**; 90(1): 15-21, ene.-jun. 2022. tab. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1391178>. Acesso em dezembro de 2022.

CAVALCANTI, Isa Gabriela; FERNANDES, Flávia Emília; MOLA, Rachel. Prevalência e fatores associados aos acidentes por motocicleta segundo zona de ocorrência. **Revista Electrónica de Enfermería**, nº 59, jul. 2020. Disponível em: https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v19n59/pt_1695-6141-eg-19-59-93.pdf. Acesso em novembro de 2022.

SARAIVA, Julyanna Aparecida et al. Prevalência de fraturas por acidentes automobilísticos em um hospital público do Piauí. **Brazilian Journals**, vol. 4, nº 2, abril de 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26582>. Acesso em dezembro de 2022.

SOUSA, Kelienny de Meneses et al. Factors associated with access to physical rehabilitation for victims of traffic accidents. **Revista de Saúde Pública**, 2017, v. 51 54.

CARDOSO, Jefferson Paixão et al. Custos de produtividade entre pessoas envolvidas em acidentes de trânsito. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2020, v. 25, n. 2 pp. 749-760. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/jHxsrPQVrBMbTxGPSSWBPNQ/?lang=pt>. Acesso em dezembro de 2022.

SOUSA, Carlos Augusto Moreira; BAHIA, Camila Alves; CONSTANTINO, Patrícia. Analysis of factors associated with traffic accidents of cyclists attended in Brazilian state capitals. **Cien Saude Colet**, 2016 Dec;21(12):3683-3690. Portuguese, English. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/pWtNX5LNZRTqYHgh4wbZf7F/?lang=en>. Acesso em dezembro de 2022.

MELO, Willian Augusto; RODRIGUES, Renata. Caracterização e distribuição espacial dos acidentes de trânsito não fatais. **Cadernos Saúde Coletiva** [online]. 2021, v. 29, n. 1 pp. 1-12. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/X7vqb5spD6Nqc35WfVs6NTD/>. Acesso em dezembro de 2022.

SANTAMARIÑA-RUBIO, Elena; PÉREZ, Katherine; OLABARRIA, Marta; NOVOA, Ana. Gender differences in road traffic injury rate using time travelled as a measure of exposure. **Accid Anal Prev** 2014; 65:1-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384384/>. Acesso em dezembro de 2022.

CAPÍTULO VIII

INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS NO TRATAMENTO COM QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES DE CÂNCER GÁSTRICO

INVESTIGATION OF ADVERSE EFFECTS IN TREATMENT WITH CHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER PATIENTS

DOI: 10.51859/AMPLA.TIS270.2123-8

Manuele Carine Maciel de Alencar¹
Raquel Carvalho Montenegro²

¹ Farmacêutica, Especialista em Atenção Farmacêutica e Farmacoterapia Clínica, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

² Professora Doutora Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica e Coordenadora do Laboratório de Farmacogenética. Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamento, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

O câncer é um problema de saúde pública mundial. O câncer gástrico é a quarta neoplasia maligna mais comum no mundo com uma incidência anual de 870.000 novos casos e representa a segunda causa de morte por câncer. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima a ocorrência de 600 mil novos casos a cada ano, sendo o câncer gástrico responsável por mais de 21.000 novos casos, representando, assim, o quarto tipo de câncer mais prevalente no Brasil. A ressecção cirúrgica representa o padrão da terapia com intenção curativa no tratamento de câncer gástrico. E com o intuito de melhorar a taxa de sobrevida após o tratamento cirúrgico, tem-se avaliado o uso de terapias adjuvantes que incluem a quimioterapia, a radioterapia e a quimiorradioterapia. E em tumores irresssecáveis, a quimioterapia e a radioterapia têm sido utilizadas como terapias neoadjuvantes à cirurgia. Mesmo considerando o tratamento combinado de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e, às vezes, terapia direcionada e imunoterapia, a sobrevida global é de 5 anos e em menos de 30% dos casos e as recidivas são altas, ocorrendo em 60% dos pacientes após 2 anos de cirurgia curativa. Nesse sentido, o estudo tem como objetivo aprofundar e analisar os efeitos adversos e benefícios do tratamento desses tumores com exposição a antineoplásicos. Os resultados darão subsídios para um tratamento de forma mais precisa, completa, almejando sempre o conforto, redução de efeitos colaterais e a medicina de precisão.

Palavras-chave: Neoplasia gástrica. Quimioterapia. Oncologia.

ABSTRACT

Cancer is a worldwide public health problem. Gastric cancer is the fourth most common malignancy in the world with an annual incidence of 870,000 new cases and represents the second cause of death from cancer. In Brazil, the National Cancer Institute (INCA) estimates the occurrence of 600,000 new cases each year, with gastric cancer accounting for more than 21,000 new cases, thus representing the fourth most prevalent type of cancer in Brazil. Surgical resection represents the standard of care with curative intent in the treatment of gastric cancer. And in order to improve the survival rate after surgical treatment, the use of adjuvant therapies has been evaluated, including chemotherapy, radiotherapy and chemoradiotherapy. And in unresectable tumors, chemotherapy and radiotherapy have been used as neoadjuvant therapies to surgery. Even considering the combined treatment of surgery, chemotherapy, radiotherapy and sometimes targeted therapy and immunotherapy, overall survival is 5 years and in less than 30% of cases and relapses are high, occurring in 60% of patients after 2 years of curative surgery. In this sense, the study aims to deepen and analyze the adverse effects and benefits of treating these tumors with exposure to antineoplastic agents. The results will provide subsidies for a more precise and complete treatment, always aiming for comfort, reduction of side effects and precision medicine.

Keywords: Gastric neoplasm. Chemotherapy. Oncology.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial. A estimativa mundial mostra que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos (BISSON, 2021). O câncer gástrico é a quarta neoplasia maligna mais comum no mundo com uma incidência anual de 870.000 novos casos e representa a segunda causa de morte por câncer (VIEIRA, 2016).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima a ocorrência de 600 mil novos casos a cada ano, sendo o câncer gástrico responsável por mais de 21.000 novos casos, representando, assim, o quarto tipo de câncer mais prevalente no Brasil (INCA, 2020). A distribuição da incidência por região geográfica mostra que, nas regiões Norte e Nordeste, a incidência do câncer do colo do útero e do estômago tem impacto importante. Araújo e colaboradores (2021) relatam que os estados do Nordeste que apresentaram mais óbitos por câncer gástrico, entre 2000 e 2018, foram o Ceará, seguido pela Bahia e Pernambuco (ARAUJO; et al., 2021).

O câncer gástrico na maioria dos casos é diagnosticado com a doença já em estágio avançado. Os sintomas na fase inicial não são específicos, podendo ser confundido com outros diagnósticos. Os principais sintomas são perda de peso, dor ou desconforto abdominal, náuseas, vômitos, fadiga, anorexia, disfagia, sensação de plenitude gástrica e melena.

Os tumores do estômago se apresentam, predominantemente, na forma de três tipos histológicos: adenocarcinoma, linfoma e leiomiossarcoma. Sendo o adenocarcinomas a ocorrência mais frequente e classificada de acordo com classificação de Lauren, em tipo difuso e tipo intestinal (VIEIRA, 2016).

A ressecção cirúrgica representa o padrão da terapia com intenção curativa no tratamento de câncer gástrico. E com o intuito de melhorar a taxa de sobrevida após o tratamento cirúrgico, tem-se avaliado o uso de terapias adjuvantes que incluem a quimioterapia, a radioterapia e a quimioradioterapia. E em tumores irresssecáveis, a quimioterapia e a radioterapia têm sido utilizadas como terapias neoadjuvantes a cirurgia (VIEIRA; et al., 2012).

Na oncologia com os avanços no entendimento da carcinogênese e seus mecanismos moleculares, será possível uma terapêutica direcionada às características individuais de cada paciente e às diversas apresentações do câncer gástrico.

Estudos clínicos apontam que a quimioterapia associada à radioterapia (terapia combinada) ou como modalidade isolada adjuvante (quimioterapia perioperatória) traz

benefícios com ganhos, como melhora significativa na sobrevida global e maior tempo livre de recidiva da doença (VIEIRA, 2016).

Nos pacientes com estadiamento avançado, a abordagem cirúrgica é apenas paliativa. Os quimioterápicos mais utilizados neste cenário são as fluoropirimidinas (como o 5-FU) e a cisplatina. Outras drogas, como os taxanos (docetaxel e paclitaxel) e Irinotecano também demonstram atividade e podem ser utilizadas.

A genotipagem das células cancerosas pode ajudar a orientar o tipo de tratamento direcionado, além de prever quem pode responder à terapia planejada e quem provavelmente não será beneficiado (BISSON, 2021). Nesse sentido, a terapia alvo-direcionada é considerada uma medida terapêutica importante pois visa bloquear um determinado alvo específico que está alterado no tumor. E esse constante avanço da terapia alvo-direcionada tem fundamentado a medicina de precisão, em que se define alvos para uma abordagem individualizada (GAMBARDELLA et al., 2020).

A terapia monoclonal, utilizando anticorpos contra alvos biológicos, representa nova estratégia contra as neoplasias gástricas. Atualmente, três terapias alvo-direcionadas são aprovadas para o tratamento do câncer gástrico: trastuzumabe (HER2), ramucirumab (VEGFR2) e pembrolizumabe (PD-1). Entretanto, vale ressaltar que apenas 10-20% dos pacientes possuem superexpressão ou amplificação do HER-2, fazendo com que a maioria dos pacientes sejam tratados por quimioterapia convencional (MAKIYAMA et al., 2020).

Nesse contexto, o câncer gástrico se apresenta como um dos tumores malignos mais heterogêneos justificando a alta resistência desse tumor ao tratamento. Mesmo considerando o tratamento combinado de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e, às vezes, terapia direcionada e imunoterapia, a sobrevida global é de 5 anos e em menos de 30% dos casos (CHEONG et al., 2018; JIN et al., 2017), e as recidivas são altas, ocorrendo em 60% dos pacientes após 2 anos de cirurgia curativa (JIAO et al., 2020; LIU et al., 2016).

A complexidade da terapia antineoplásica associada ao estado clínico dos pacientes em tratamento e a gama de medicamentos de suporte utilizados durante o tratamento expõe o paciente a um risco elevado de Eventos Adversos a Medicamentos, incluindo as reações adversas a medicamentos (RAM) e os erros de medicação (ISMP, 2014).

Os quimioterápicos têm alto risco de promover RAM. É bem definido na literatura algumas toxicidades que são comumente associadas ao tratamento, como neutropenia febril, desenvolvimento de lesão renal aguda ou crônica, aumento de enzimas hepáticas, náuseas e vômitos, diarreia, constipação, má absorção de nutrientes, mucosite, e parestesias, podendo algumas delas serem irreversíveis (MITCHELL, 2006; LYMAN, ABELLA E PETTENGELL, 2014;

SANTOS *et al.*, 2020; McWHIRTER *et al.*, 2013; CHESON *et al.*, 1994; LI *et al.*, 2014; KANAT, ERTAS E CANER, 2017; FLOYD *et al.*, 2005).

Dada a complexidade da terapia antineoplásica em pacientes de câncer gástrico e seu potencial de produzir eventos adversos, é imprescindível a vigilância em todas as etapas de sua utilização e o desenvolvimento de ações voltadas para prevenir e reduzir erros de medicação. Nesse contexto, é relevante reunir as evidências disponíveis a respeito dos efeitos adversos no paciente em tratamento de câncer gástrico com antineoplásico baseando a medicina de precisão no manejo do câncer gástrico.

2. MÉTODO

O estudo utiliza como método a revisão sistemática de literatura, a qual tem o propósito de reunir o conhecimento científico acerca das reações adversas durante o tratamento de câncer gástrico com medicamentos antineoplásicos, e assim contribuir com o desenvolvimento e conhecimento da temática.

A busca por publicações foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Para a identificação dos artigos foram utilizados os descritores: “*Gastric Cancer*”, “*Oncology*” ou “*Chemotherapy*”. A pesquisa foi realizada por estudos que contivessem a combinação de descritores no título e/ou resumo, escritos em português ou inglês e publicados nos últimos 10 anos.

Inicialmente foram excluídos da pesquisa os estudos duplicados, encontrados em mais de uma base de dados, e artigos em formato de carta. Posteriormente foram excluídos, após a leitura do resumo, os artigos que fugiam ao tema proposto ou que se tratavam de pacientes que não estavam em tratamento com medicamentos antineoplásicos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso da combinação de descritores “*ONCOLOGY*” OR “*Gastric CANCER*” OR “*CHEMOTHERAPY*”) nas bases de dados, identificou um total de 142 estudos. Após exclusão de estudos duplicados e aqueles que, após leitura do resumo, mostraram-se fugir ao tema proposto, restaram 18 estudos disponíveis para compor a pesquisa.

Os estudos selecionados, de modo geral, tinham em comum a descrição de efeitos adversos ocorridos após o uso de quimioterapia em um serviço de oncologia. Apresentaram desenhos metodológicos diferentes, o que dificultou a comparação dos resultados, no entanto

usaram em sua maioria a identificação de efeitos adversos e alterações laboratoriais após o início do tratamento com antineoplásicos.

O presente estudo de revisão buscou verificar evidências científicas sobre as principais reações adversas causadas por tratamento com antineoplásico em câncer gástrico. Demonstrou-se que os principais efeitos encontrados foram náusea, fadiga e diarreia.

Destaca-se um estudo observacional transversal que associou o tratamento de câncer gástrico com nefrotoxicidade, onde notou-se que dentre os pacientes observados que realizaram algum tipo de tratamento, 95,3% apresentaram variações dos níveis de creatinina. Evidenciando a importância do monitoramento deste parâmetro no tratamento (ALVES *et al.*, 2021).

Quanto a avaliação dos sintomas destaca-se o estudo realizado no reino unido entre novembro de 1997 e dezembro de 2002, onde foram analisados 152 pacientes, e encontrados vários resultados significativos, como fadiga, náuseas, dor, perda de apetite e constipação (MCKERNAN *et al.*, 2008).

Outro estudo realizado no distrito federal entre janeiro e junho de 2015, avaliou 53 indivíduos antes do primeiro e segundo ciclos de quimioterapia, obtendo como dados significativos a piora dos sintomas fadiga, náuseas, insônia e diarreia (COSTA *et al.*, 2017).

Em um estudo prospectivo realizado em Belém de setembro de 2017 a junho de 2018 com 18 pacientes portadores de neoplasias do trato gastrointestinal, apenas diarreia e náuseas/vômitos apresentaram aumento de intensidade durante a pesquisa. O único sintoma que apresentou redução com significância estatística foi a constipação (SILVA *et al.*, 2019)

Já no estudo longitudinal, de caráter prospectivo, envolvendo 72 pacientes em tratamento quimioterápico para neoplasias do trato gastrointestinal em Natal, identificou-se que as toxicidades gastrointestinais mais prevalentes foram náusea, diarreia, dor abdominal e anorexia. No entanto, também foi observado leucopenia, anemia e neutropenia (ROCHA, 2018).

Em outro estudo de revisão sistemática da literatura, foi possível identificar que náuseas, vômitos, neuropatia e hipomagnesemia como o maior número de estudos apresentados com evidências de reações adversas (PEREIRA, et al., 2021).

No estudo de observacional prospectivo do tipo de coorte realizado com 38 pacientes de câncer gástrico no Rio de Janeiro, discriminou os indivíduos através da avaliação de fadiga de esforço e fadiga geral antes, durante e após o tratamento antineoplásico, observou um aumento significativo após exposição a quimioterapia (BORGES, 2018).

Todos os estudos trouxeram efeitos adversos do tratamento quimioterápico, com impacto na sobrevida e melhora do paciente. Poucos estudos trouxeram manejo de tratamento frente a esses efeitos indesejáveis.

Apesar de não ser possível influir muito sobre os efeitos colaterais de um tratamento, é possível mudar as relações entre os cuidadores e os pacientes, caso estas estejam prejudicadas, para que haja uma maior confiança no tratamento e perspectiva de melhora do quadro geral de cada indivíduo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação dos efeitos adversos, respalda o caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e auxilia no manejo clínico dos casos de câncer gástrico. São necessários mais estudos na prevenção e manejo adequado para estas reações, principalmente nos casos de câncer gástrico onde o tratamento por muitas vezes inicia tardiamente e com inúmeros sintomas que podem ser potencializados durante o tratamento.

REFERÊNCIAS

ALVES NP, FARIA STR, MALTA NETO NR, SOUZA YP, PIANTINO CB. A terapêutica do câncer gástrico e sua associação com a nefrotoxicidade / *Gastric cancer treatment and its association with nephrotoxicity*. **Rev Med (São Paulo)**. 2021 set.-out.;100(5):455-9.

ARAÚJO, J. M. D. DE; JUNIOR, F. P. DE A.; MAIOR, F. N. S. Tendência de Mortalidade por Câncer Gástrico no Nordeste Brasileiro. **Saúde (Santa Maria)**, 2021.

BISSON, M.P. **Farmácia Clínica & Atenção Farmacêutica**. 4ed, Santana de Paraíba, São Paulo: Manole, 2021.

BORGES, J. A. **Estudo da fadiga ao esforço em pacientes com câncer gástrico submetidos a quimioterapia** Dissertação (Mestrado em Ciências Cardiovasculares) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2018.

CHEONG, J.-H. et al. Predictive test for chemotherapy response in resectable gastric cancer: a multi-cohort, retrospective analysis. **The Lancet. Oncology**, v.19, n. 5, p. 629–638, 2018.

CHESON B.D., VENA D.A., FOSS F.M., SORENSEN J.M. Neurotoxicity of purine analogs: a review. **Journal of Clinical Oncology**, v. 12, p. 2216-2228, 1994.

COSTA, V. B.; CAMARGO, C. R.; SANTOS, P. H. F.; LIMA, L. R.; STIVAL, M. M.; FUNGHETTO, S. S. Avaliação da qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com câncer em tratamento quimioterápico. **Cienc Cuid Saude**, v. 16, n. 3, p. 2–8, 2017.

FLOYD J.D., NGUYEN D.T., LOBINS R.L., BASHIR Q., DOLL D.C., PERRY M.C. Cardiotoxicity os câncer therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 30, p.7685-96, 2005.

GAMBARDELLA, V. et al. Precision Medicine to Treat Advanced Gastroesophageal Adenocarcinoma: A Work in Progress. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9, p. 3049, 2020.

INCA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/image/capa-estimativa-2020-publicacao_0.jpg>. Acesso em: 12 jul. 2022.

Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. **Antineoplásicos parenterais: Erros de Medicação, Riscos e Práticas Seguras na Utilização**. Boletim ISMP Brasil. v. 3, n. 3, 2014.

JIAO, X. et al. Recurrence pattern and its predictors for advanced gastric cancer after total gastrectomy. **Medicine**, v. 99, n. 51, p. e23795, 18 dez. 2020.

JIN, H. et al. Examining the gastric cancer survival gap between Asians and whites in the United States. **Gastric Cancer**, v. 20, n. 4, p. 573–582, 2017.

KANAT O, ERTAS H, CANER B. Platinum-induced neurotoxicity: A review of possible mechanisms. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 8, n. 4, p. 329-335, 2017.

LI Y., LI Y., LI J., PI G., TAN W. Paclitaxel- and/or cisplatin-induced ocular neurotoxicity: a case report and literature review. **OncoTargets and Therapy**, v. 7, p. 1361–1366, 2014.

LIU, D. et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 14, p. 305, 8 dez. 2016.

LYMAN, G. H., ABELLA, E., PETTENGELL, R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 90, n. 3, p. 190–199, 2014.

MAKIYAMA, A. et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 38, n. 17, p. 1919–1927, 2020.

MCKERNAN, M.; MCMILLAN, D. C.; ANDERSON, JR.; ANGERSON, W. J.; STUART, R. C. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. **British Journal of Cancer**, v. 98, n. 5, p. 888–893, 2008.

McWHIRTER D. *et al.* Chemotherapy induced hepatotoxicity in metastatic colorectal cancer: A review of mechanisms and outcomes. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v.88, n. 2, p. 404-415, 2013.

MITCHELL, E. P. Gastrointestinal Toxicity of Chemotherapeutic Agents. **Seminars in Oncology**. **Seminars in Oncology**, v. 33, n. 1, p. 106–120, 2006.

PEREIRA, N.M.L., LEMOS, T.M.A.M., MARTINS, R.R., COSTA, R.F., RAFFIN, F.N. Manejo e Prevenção de Reações Adversas da Quimioterapia Antineoplásica com Platinas em Pacientes com Cânceres Esofágico e Gástrico: Revisão Sistemática da Literatura **Revista Brasileira de Cancerologia** ; v67n4.1347, 2021.

ROCHA, I. M. G. **Toxicidade em pacientes com câncer no trato gastrointestinal durante a quimioterapia: associações com sarcopenia e caquexia** Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Natal, 2018.

SANTOS, L.C. *et al.*, Nephrotoxicity in câncer treatment: na overview. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 11, n. 4, p. 190-204, 2020.

SILVA, W. M. P *et al.*, Qualidade de vida de pacientes portadores de câncer trato gastrointestinal em tratamento quimioterápico em um centro de alta complexidade em oncologia na região Amazônica, Brasil. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 2, n. 5, p. 4579-4599 sep./out. 2019.

VIEIRA, S.C. **Oncologia básica para profissionais da saúde**. 1ed, Teresina: EDUFPI, 2016.

VIEIRA, S.C. *et al.* **Oncologia básica**. 1ed, Teresina, PI: Fundação Quixote, 2012.

CAPÍTULO IX

A PELE DE TILÁPIA E O POTENCIAL DESENVOLVIMENTO DE BIOMATERIAIS PARA MEDICINA REGENERATIVA DE TECIDO: UMA REVISÃO NARRATIVA

TILAPIA SKIN AND THE POTENTIAL DEVELOPMENT OF BIOMATERIALS FOR TISSUE REGENERATIVE MEDICINE: A NARRATIVE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.TIS270.2123-9

Renata Pereira da Silva ¹
Lídia Sampaio Batista ²
Edmar Maciel Lima Junior ³
Felipe Augusto Rocha Rodrigues ⁴
Gislei Frota Aragão ⁵
Carlos Roberto Koscky Paier ⁶

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

² Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

³ Coordenador Geral da Pesquisa da Pele de Tilápia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

⁴ Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

⁵ Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

⁶ Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

A pele de tilápia tem sido usada com sucesso como curativo biológico por ser abundante em colágeno tipo I. Biomateriais ricos em colágeno são usados na medicina regenerativa, pois o colágeno desempenha o papel de orientar e determinar a maioria dos tecidos. O objetivo desta pesquisa é compreender o potencial uso da pele de tilápia. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada em banco de dados sobre a pele de tilápia e seus biomateriais. O desenvolvimento dos mecanismos para a reconstrução de tecidos e órgãos com a mesma funcionalidade e processo cicatricial natural colabora para a promoção de melhorias nas atuais práticas terapêuticas com os derivados da pele de tilápia, colaborando com o progresso da medicina regenerativa.

Palavras-chave: Medicina Regenerativa. Pele de Tilápia. Biomateriais. Colágeno.

ABSTRACT

Tilapia skin has been used successfully as a biological dressing because it is abundant in type I collagen. Collagen-rich biomaterials are used in regenerative medicine, as collagen plays the role of orienting and determining most tissues. The objective of this research is to understand the potential use of tilapia skin. This is a narrative review of the literature carried out in a database on tilapia skin and its biomaterials. The development of mechanisms for the reconstruction of tissues and organs with the same functionality and natural healing process would contribute to a reduction and promote improvements in current therapeutic practices with tilapia skin derivatives, collaborating with the progress of regenerative medicine.

Keywords: Regenerative Medicine. Tilapia skin. Biomaterials. Collagen.

1. INTRODUÇÃO

A medicina regenerativa é uma técnica terapêutica que utiliza células, tecidos ou órgãos para restaurar ou substituir funções normais do corpo. Várias condições clínicas demandam a substituição ou regeneração de órgãos e tecidos, desde lesões traumáticas, doenças, defeitos genéticos até o envelhecimento, entre outros. Originalmente, a principal forma de tratar tecidos e órgãos danificados era com a substituição total ou parcial desses órgãos por outro saudável, ou a substituição por dispositivos e próteses permanentes ou temporárias. Essas técnicas terapêuticas podem apresentar muitos efeitos adversos, como incompatibilidade entre doador e receptor, e rejeição imunológica por diferentes mecanismos (MASON; DUNNILL, 2008). Ainda assim, a pesquisa por novos materiais substitutivos de tecidos e órgãos é intensa. Afinal, quanto às doações de órgãos, uma das principais desvantagens é a fila de espera, pois o número de doadores é menor que a necessidade de transplantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

No entanto, o desenvolvimento de biomateriais indutores de regeneração tecidual é desafiador, em virtude da complexidade dos processos fisiológicos envolvidos. A cicatrização é muito complexa, requer vários tipos de células, cada uma desempenhando um papel diferente em momentos distintos durante o processo de cura. Na cicatrização humana e animal influenciam vários fatores físicos e químicos, como citocinas, fatores de crescimento, pH, oxigenação, temperatura, estado nutricional, saúde geral, além de muitos outros fatores, que induzem ou retardam o reparo do tecido (PIRES, 2015).

Desenvolver mecanismos para a reconstrução de tecidos e órgãos com a mesma funcionalidade e processo cicatricial natural é uma tarefa árdua. Para isso, é necessária a elaboração de biomateriais adequados, que forneçam uma superfície com estrutura e composição química permissiva ao acesso, penetração, proliferação e diferenciação das células, além de apresentar tamanho e forma propícios à regeneração e reparo da região receptora. Os dispositivos produzidos a partir de biomateriais devem ser biocompatíveis, biodegradáveis e suas taxas de degradação devem coadunar com a taxa de crescimento e repovoamento celular dos tecidos a serem regenerados (PIRES, 2015).

Ademais, a depender da aplicação médica, tais dispositivos também devem apresentar resistência mecânica à degradação enzimática, com propriedades mecânicas e estruturais específicas; e demonstrar níveis aceitáveis de rejeição ou ausência de rejeição. Reconhecendo a grande quantidade de colágeno tipo I presentes na pele de tilápia e a importância do desenvolvimento de novos biomateriais a partir desta matéria-prima compatíveis para

aplicações invasivas em medicina regenerativa, como neurocirurgias de reparo da dura-máter e curativos biológicos para queimaduras ou lesões cutâneas.

Desta forma, realizamos uma revisão narrativa da literatura, desenvolvida em dezembro de 2022. A busca dos artigos para compor este trabalho foi realizada nas bases de dados eletrônicas Public Medline (Pubmed) e Biblioteca da Saúde (BVS) através da utilização dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Oreochromis niloticus*, pele de tilápia, biomateriais, colágeno e suas respectivas traduções para o inglês; em associação com o booleano “AND” e complementada com uma revisão manual das referências dos artigos selecionados e publicações do Ministério da Saúde.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. MORFOLOGIA DA PELE HUMANA E CICATRIZAÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo e cobre toda a superfície externa dele. Histologicamente compõe-se, essencialmente, de três grandes camadas de tecidos: superior (a epiderme); intermediária (derme ou cório); e a profunda (hipoderme ou tecido celular subcutâneo). A epiderme é constituída por epitélio estratificado cuja espessura apresenta variações topográficas desde 0,04 mm nas pálpebras até 1,6 mm nas regiões palmoplantares. Graças à camada queratinizada da epiderme, protege o organismo contra a desidratação e contra o atrito (JUNQUEIRA, 2013). A segunda camada tissular componente da pele, disposta imediatamente abaixo da epiderme, é a derme ou cório, que compreende denso estroma fibroelástico, no qual situam-se as estruturas vasculares e nervosas, e os órgãos anexiais da pele, as glândulas sebáceas e sudoríparas e os folículos pilosos. A terceira camada da pele, mais profunda, a hipoderme, compõe-se de tecido adiposo (RIVITTI, 2014).

O tecido conjuntivo, constituinte da epiderme e da derme, une os tecidos, servindo para conexão, sustentação e preenchimento. Ele é ainda responsável pela defesa do organismo, pela coagulação sanguínea, pela cicatrização e pelo transporte de gases, nutrientes e catabólitos. Como os demais tecidos, o tecido conjuntivo é composto por células e por matriz extracelular. As células do tecido conjuntivo propriamente dito são: as células mesenquimais, os fibroblastos, os plasmócitos, os macrófagos, os mastócitos, as células adiposas e os leucócitos (RIVITTI, 2014). A matriz extracelular geralmente é formada por uma parte fibrilar, com as fibras colágenas, as fibras reticulares e/ou as fibras elásticas, e por uma parte não fibrilar, a substância fundamental, com os glicosaminoglicanos, as proteoglicanas e as glicoproteínas.

O citoplasma dessas células apresenta-se repleto de queratina. A queratina contém seis polipeptídeos diferentes, com peso molecular entre 40 e 70kDa. Aires (2008) acrescenta que a epiderme humana se renova a cada 15 a 30 dias, dependendo principalmente do local e da idade da pessoa. As estruturas anexas derivadas do ectoderma, como pêlos, unhas, glândulas sebáceas e sudoríparas fixam-se na derme através de uma invaginação da epiderme. A complexidade estrutural da pele, constituída por uma diversidade de células, com especificidades funcionais, confere a capacidade de executar diversas funções como: proteção contra agentes nocivos químicos, físicos e biológicos; síntese de vitamina D; percepção sensorial; papel importante no processo de cicatrização de feridas e percepção sensorial. Além disso, pode ser utilizada como uma via para a administração de medicamentos e/ou cosméticos (STONE et al., 2018; ALLOWAY, 2011). Há mecanismos que permitem que este tecido regule o próprio crescimento e diferenciação através da interação com as citocinas liberadas por linfócitos T CD4+, que, dependendo do perfil (inflamatório ou antiinflamatório), orientam as modificações na espessura da pele. Algumas patologias, como a dermatite e a psoríase, ocorre a desregulação dos mecanismos de tolerância imune em relação às estruturas da pele promove uma resposta de defesa destrutiva do próprio tecido.

Outros tipos celulares com importantes funções na epiderme são os melanócitos, as células de Merkel e as células de Langerhans. Os melanócitos são células dendríticas responsáveis pela síntese e armazenamento de melanina, são encontrados também no sistema nervoso central, mucosas, olhos, ouvidos e na matriz dos pêlos. As células de Merkel estão localizadas entre os queratinócitos e funcionam como receptores sensoriais, encontradas nos lábios, gengivas, distais dos dedos e bainha externa dos folículos pilosos. Já as células de Langerhans são células dendríticas residentes e funcionam como apresentadoras de antígenos aos linfócitos T originam-se na medula óssea a partir de células-tronco hematopoiéticas e compõem cerca de 2% a 8% das células da epiderme (CESTARI, 2018).

As células de Merkel apresentam pequenos grânulos citoplasmáticos elétron-densos compostos de glutamato, se localizam na parte profunda da epiderme, apoiadas na membrana basal e presas aos queratinócitos por meio de desmossomos, em contato com a base das células existe uma estrutura em forma de disco, onde se inserem fibras nervosas aferentes (conduzem impulsos para o sistema nervoso central) (JUNQUEIRA, 2013).

A manutenção das características funcionais da pele pode ser prejudicada com o avanço da idade ou por rupturas da continuidade do tecido, mais comumente causadas por quedas, queimaduras, radiação e procedimentos cirúrgicos, que são conhecidas como feridas. A variedade de tipos de feridas resultou em uma ampla gama de curativos desenvolvidos para

atingir diferentes aspectos do processo de cicatrização da ferida. O curativo ideal deve alcançar uma cura rápida a um custo razoável, com o mínimo de inconveniência para o paciente (BOATENG, 2008).

O termo “cicatrização” se refere a uma série complexa de eventos biológicos, que são normalmente descritos como a sucessão de quatro fases sobrepostas: inflamação, hemostasia, granulação e remodelamento. A fase inflamatória tem como objetivo a prevenção da infiltração de patógenos, ocorrendo o recrutamento de células de defesa, em um processo dinâmico que envolve mediadores solúveis (citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento), células sanguíneas e matriz extracelular, ocorrendo por regeneração ou reparação (SINGER E CLARK, 1999). Após o processo de lesão, imediatamente inicia-se a cascata de coagulação para obstruir a parede do vaso. Em seguida são liberadas substâncias vasoativas (serotonina, histaminas, prostaglandinas e leucotrienos), proteínas adesivas, fatores de crescimento e proteases (MANDELBAUM, 2003).

A cicatrização restaura a função e a resistência à tração semelhante ao tecido que fora destruído, entretanto, em alguns casos existe o desenvolvimento de queloides. Nesses casos, é formada uma cicatriz fibrótica, que não repara a função do tecido que estava no local anteriormente. Segundo Junqueira (2013), a capacidade de regeneração dos tecidos conjuntivos é observada quando os tecidos são destruídos por lesões inflamatórias ou traumáticas. Nos casos dos tecidos em que as células não são capazes de se regenerar (ex.: músculo cardíaco), a lesão é preenchida por uma cicatriz de tecido conjuntivo. A cicatrização de feridas cirúrgicas depende da capacidade de o tecido conjuntivo se regenerar. O fibroblasto é a principal célula envolvida na cicatrização.

Junqueira (2013), ainda acrescenta que, quando os fibrócitos são estimulados adequadamente, como durante a cicatrização, eles passam para o estado de fibroblastos e sua capacidade de síntese é reativada. Durante o processo de cicatrização, também se observam células conhecidas como miofibroblastos. Essas células reúnem a maioria das características dos fibroblastos, mas contêm maior quantidade de filamentos de actina e de miosina (proteínas do citoesqueleto) e se comportam como células musculares lisas. A atividade contrátil estabelecida nesse processo é responsável pelo fechamento de feridas após as lesões, processo conhecido como contração da ferida.

A cicatrização completa advinda da pele de tilápia ou derivada dos seus biomateriais é o principal objetivo desta pesquisa, para alcançar esse objetivo iremos analisar os diversos mecanismos celulares e moleculares envolvidos nas quatro fases: inflamação, hemostasia, granulação e remodelamento descritos nas pesquisas.

2.2. A PELE DE TILÁPIA

A Tilápia-do-Nilo (*Oreochromis niloticus*), pertencente à família dos ciclídeos, é originária da bacia do rio Nilo, no Leste da África, encontrando-se amplamente disseminada nas regiões tropicais e subtropicais, como o Oriente Médio (Israel), no Sudeste Asiático (Indonésia, Filipinas e Formosa) e no continente americano, nos Estados Unidos, México, Panamá e em toda a América do Sul (CARVALHO, 2006). No Ceará, a piscicultura da Tilápia é difundida em diversos reservatórios, nas principais bacias hidrográficas do Estado, sendo o Açude Castanhão, localizado nos municípios de Jaguaribara, Alto Santo, Jaguaribe e Jaguaratama, o seu principal produtor (LIMA JUNIOR et al., 2017).

A pele da tilápia possui características microscópicas semelhantes à estrutura morfológica da pele humana e elevada resistência e extensão à tração. Sua derme é composta por feixes de colágeno compactados, longos e organizados, predominantemente do tipo I, de considerável importância para seu uso clínico (ALVES, 2015). O colágeno cutâneo da Tilápia possui resíduos de aminoácidos com características que permitem sua utilização como princípio ativo. Por exemplo, a quantidade de resíduos de hidroxilisina e hidroxiprolina em qualquer molécula de colágeno é muito maior do que em outras proteínas conhecidas. Estes aminoácidos são classificados como essenciais e não-essenciais, respectivamente, sendo que, os não-essenciais são produzidos no organismo. Mesmo assim, o oferecimento local (in situ) desses aminoácidos ao tecido durante o processo de cicatrização é importante para formar novas proteínas de colágeno e, conseqüentemente, novas fibras. É proposto também que peptídeos derivados da proteólise do colágeno da pele de tilápia possuem atividades biológicas facilitadoras dos processos inerentes à regeneração tecidual. Os biomateriais compreendem uma representativa fração dos produtos utilizados na área de saúde. Dentre eles, podem ser citados os dispositivos biomédicos (como biosensores, tubos de circulação sanguínea, sistemas de hemodiálise), materiais implantáveis (como suturas, placas, substitutos ósseos, tendões, telas ou malhas, válvulas cardíacas, lentes, dentes), dispositivos para a liberação de medicamentos (na forma de filmes, implantes subdérmicos e partículas), órgãos artificiais (como coração, rim, fígado, pâncreas, pulmões, pele) e curativos, dentre muitos outros (PIRES et al., 2015). A pele da tilápia tem sido usada em várias áreas médicas, pelos quais existem diversos usos cientificamente comprovados nas fases pré-clínica e clínica de desenvolvimento. Seu uso está difundido nos mais diversos serviços de saúde, principalmente como curativos biológicos para queimaduras em crianças e adultos e com grande potencial em neovaginoplastia (LIMA JÚNIOR et al., 2017; DIAS et al., 2019).

Estudos clínicos já foram realizados com a pele da Tilápia, como o estudo de correção cirúrgica da síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (agênese vaginal), em que três mulheres foram submetidas à neovaginoplastia, usando pele da tilápia como biomaterial para curativo da ferida cirúrgica. Após a regeneração tecidual e expulsão do curativo biológico de pele de Tilápia, análises histológicas e imunohistoquímicas demonstraram a presença de epitélio escamoso estratificado com alta expressão de citoqueratinas e fator de crescimento de fibroblastos, recapitulando as características do tecido vaginal adulto normal (DIAS et al., 2019).

ALVES e colaboradores (2015) analisaram as características microscópicas da pele de Tilápia, que se mostraram semelhantes à da pele humana. A pele de Tilápia também possui elevada resistência à tração e é constituída por cerca de 51% de colágeno tipo I, o mais comum no corpo humano, estando presente em estruturas como tendões, ossos, cartilagens (LIMA JUNIOR et al., 2017).

2.3. BIOMATERIAIS E BIOCAMPATIBILIDADE

O uso de biomateriais vem crescendo nos últimos anos impulsionado também pelo aumento da expectativa de vida das pessoas. No Brasil, além da necessidade de melhoria da saúde geral dos brasileiros, grande parte dos biomateriais utilizados é importada e não é oferecida no Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma, observa-se uma enorme necessidade de desenvolvimento científico e tecnológico brasileiro na área de biomateriais, como forma de atender às necessidades do povo brasileiro de melhoria da saúde geral e de redução de custos dos materiais envolvidos (PIRES et al., 2015).

Os biomateriais compreendem uma representativa fração dos produtos utilizados na área de saúde. Dentre eles, podem ser citados como exemplos os dispositivos biomédicos (como biossensores, tubos de circulação sanguínea, sistemas de hemodiálise), materiais implantáveis (como suturas, placas, substitutos ósseos, tendões, telas ou malhas, válvulas cardíacas, lentes, dentes), dispositivos para a liberação de medicamentos (na forma de filmes, implantes subdérmicos e partículas), órgãos artificiais (como coração, rim, fígado, pâncreas, pulmões, pele) e curativos, dentre muitos outros (PIRES et al., 2015).

Todos os materiais utilizados ou colocados em contato com o corpo precisam ser avaliados quanto à toxicidade. A toxicologia desempenha um papel importante no desenvolvimento de biomateriais, a fim de garantir a segurança para o uso pretendido. Já a biocompatibilidade é considerada como a falta de reação adversa significativa entre o tecido receptor e o biomaterial (BROWNE, 1988). Uma definição atualizada de biocompatibilidade

pode ser a capacidade de um biomaterial de induzir uma resposta apropriada e vantajosa do hospedeiro durante o uso clínico pretendido (MURRAY, 2007).

Um material usado como enxerto é considerado biocompatível se não existirem reações adversas e incontroláveis no sistema biológico. Nesse sentido, os testes de biocompatibilidade realizados nos biomateriais são muito importantes para o sucesso do implante. Os testes de citotoxicidade *in vitro* representam a fase inicial do processo e podem ser considerados como uma pré-seleção desses materiais, sendo amplamente utilizados em estudos de efeitos tóxicos biomateriais (MURRAY, 2007). Esses testes são recomendados para todos os novos biomateriais, pois fornecem avaliação rápida, protocolos padronizados e dados comparativos, além de terem a capacidade de identificar materiais tóxicos mesmo antes dos testes em animais.

2.4. COLÁGENO

O colágeno está presente em várias estruturas do nosso corpo, como nos tendões, ligamentos, ossos, matriz extracelular, vasos sanguíneos e na pele. Ele é um dos principais componentes dos biomateriais, pois desempenha o papel de orientar e definir a maioria dos tecidos. É uma proteína de matriz extracelular essencial para diferentes aplicações cosméticas e farmacológicas (DELISTOIANOV et al, 2008).

Na busca por alternativas viáveis para aproveitamento de rejeitos de pescados, surge a extração de colágeno da pele de peixes (BANDEIRA, 2009; KLOMKLAO et al., 2007). Essa proteína fibrosa tem sido estudada amplamente e como um biomaterial na regeneração de tecidos, pois possui características semelhantes às do colágeno de mamíferos, com menor risco de transmissão de zoonoses, sem restrições religiosas associadas, como no caso da restrição ao uso de produtos derivados de bovinos e suínos por alguns consumidores em diferentes regiões do mundo (YAMAMOTO, 2015). O colágeno, quando em sua forma purificada, possui várias aplicações na indústria farmacêutica e de cosméticos. A qualidade e aplicação específica do colágeno extraído estão diretamente relacionadas com suas propriedades funcionais e pureza.

O colágeno é sintetizado pelo organismo por células especializadas denominadas fibroblastos. São conhecidas 28 isoformas da proteína e 46 cadeias polipeptídicas (SHOULDERS, 2009). São constituídas principalmente de resíduos de glicina, prolina e hidroxiprolina. O percentual desses três resíduos juntos é de aproximadamente 50% do conteúdo total de aminoácidos do colágeno. Ainda, o colágeno possui aproximadamente massa molecular de 300.000 Da e é estabilizado por ligações de hidrogênio, interações intramoleculares fracas (dipolo induzido de Van der Waals e dipolo-dipolo) e ligações cruzadas covalentes entre as cadeias (SILVA E PENNA, 2012). Para a tripla hélice ser formada é

necessário que existam resíduos de glicina (Gly) a cada terceira posição ao longo da cadeia, formando uma unidade repetitiva do triplete Gly-X-Y, em que a posição Y geralmente é ocupada pelos aminoácidos prolina e hidroxiprolina, enquanto a posição X pode ser ocupada por qualquer um dos 20 aminoácidos proteicos (BRONDSKY E RAMSHAW, 1997; GONÇALVEZ, 2015).

Os diferentes tipos de colágeno e suas estruturas são cruciais para proporcionar estabilidade mecânica, elasticidade e resistência a tecidos e órgãos. A pele da Tilápia possui características microscópicas semelhantes à estrutura morfológica da pele humana e elevada resistência e extensão à tração. A derme desta pele é composta por feixes de colágeno compactados, longos e organizados, predominantemente do tipo I, de considerável importância para seu uso clínico (ALVES, 2015).

O colágeno cutâneo da Tilápia possui resíduos de aminoácidos com características que permitem que esta proteína seja utilizada como princípio ativo. A quantidade de resíduos de hidroxilisina e hidroxiprolina em qualquer molécula de colágeno maiores é muito maior do que em outras proteínas conhecidas. Estes aminoácidos não classificados como não-essenciais, isto é, são produzidos no organismo. Mesmo assim, o oferecimento local (*in situ*) desses aminoácidos ao tecido durante o processo de cicatrização é importante para formar novas proteínas de colágeno e, conseqüentemente, novas fibras. É proposto também que peptídeos derivados da proteólise do colágeno da pele de Tilápia possuem atividades biológicas facilitadoras dos processos inerentes à regeneração tecidual. Para que o uso terapêutico do colágeno extraído da pele de tilápia seja viabilizado, são necessárias algumas etapas de processamento, tais como extração, liofilização, esterilização e testes de citotoxicidade.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Novos avanços científicos em termos de propriedades químicas de materiais, engenharia de tecidos, células-tronco, transferência genética, biomaterial e terapias de fator de crescimento estão em desenvolvimento. Essas novas terapias criam melhores oportunidades para restaurar e regenerar os tecidos. A pele tilápia tem se mostrado como um biomaterial eficaz em feridas e tem tido destaque como enxerto tecidual em procedimentos cirúrgicos reparadores.

Os resultados obtidos com os estudos da pesquisa com pele de tilápia como curativo biológico dará suporte aos biomateriais em desenvolvimento para os diferentes tipos de necessidade de medicina regenerativa de tecidos. Portanto, a importância do desenvolvimento de novos biomateriais para aplicações dérmicas e cirúrgicas, a partir do colágeno oriundo da

matriz extracelular da pele de tilápia do Nilo, propícia à produção de um biomaterial durável, resistente e biocompatível, contribuindo com o progresso da medicina regenerativa.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. Fisiologia- 3 .ed. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2008.

ALVES, A. P. N. N.; VERDE M. E. Q. L.; FERREIRA JÚNIOR A. E. C.; SILVA PGB; FEITOSA V.P.; LIMA JÚNIOR E. M., ET AL. Avaliação microscópica, estudo histoquímico e análise de propriedades tensiométricas da pele de tilápia do Nilo. Rev Bras Queimaduras. 14(3):203-210, 2015.

BOATENG, J.S. et al. Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review. Journal of Pharmaceutical Sciences, Glasgow, v. 97, n. 1, p. 2892–2923, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Transplantes. Registro Brasileiro de Transplantes. Portaria Nº 2.600, de 21 de outubro de 2009. Brasília, 2009.

BRODSKY, B., RAMSHAW, J.A.M. The Collagen Triple-Helix Structure. Matrix Biology, New Jersey, v. 15, n. 1997, p. 545-554, 1997.

BROWNE RM. The in vitro assessment of the cytotoxicity of dental materials - does it have a role? Int Endod 1988;21:50-8.

CARVALHO, E.D. Avaliação dos impactos da piscicultura em tanques-rede nas represas dos grandes tributários do alto Paraná (Tietê e Paranapanema): o pescado, a ictiofauna agregada e as condições limnológicas. Relatório Científico (FAPESP). Botucatu, SP. 2006. 46p.

CESTARI, S. Dermatologia Pediátrica. Artes Médicas, p 9-16. 2018.

DELISTOIANOV, Nádia et al. Implante de tubo de silicone com e sem colágeno na regeneração de nervos em eqüinos. Ciência Rural, v. 38, p. 1667-1674, 2008.

DIAS, M.T.P.M. et al. Neovaginoplasty for radiation-induced vaginal stenosis using Nile Tilapia Fish Skin as a biological graft. Journal of Surgical Case Reports, v.11, p. 1-3, 2019.

JUNQUEIRA LC, Carneiro J. Histologia básica.- [12. ed]. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013. LIMA-JUNIOR, E. M.; PICOLLO, N. S.; MIRANDA, M. J. B. W.; RIBEIRO, L. C.; ALVES, A. P. N. N.; FERREIRA, G. E.; PARENTE, E. A.; MORAES-FILHO, M. O. Uso da pele de tilápia (*Oreochromis niloticus*), como curativo biológico oclusivo, no tratamento de queimaduras. Rev Bras Queimaduras. 16(1):10-17, 2017.

MANDELBAUM, Samuel Henrique; SANTIS, Érico Pampado Di; MANDELBAUM, Maria Helena Sant'Ana. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - Parte I. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 78, n. 4, p. 393-410, jul./ago. 2003.

MASON, C.; DUNNILL, P. A brief definition of regenerative medicine. Regenerative Medicine, v. 3, n. 1, p. 2-5, 2008.

MURRAY, P.E.; GODOY, C.G.; GODOY, F.G. How is the biocompatibility of dental biomaterials evaluated?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*; 12:E258-66, 2007.

PIRES, Ana Luiza R., Bierhalz, Andréa C. K. e Moraes, ngela M. BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO. *Química Nova* [online]. 2015, v. 38, n. 7 [Acesso em 10 de dezembro 2022] pp. 957-971. Disponível em: <<https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>>. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150094>.

RIVITTI, E. A. *Manual de Dermatologia Clínica de Sampaio e Rivitti*. Rio de Janeiro: Artes Médicas, 2014.

SHOULDERS, Matthew D.; RAINES, Ronald T. COLLAGEN STRUCTURE AND STABILITY. *Annual Review of Biochemistry*, Madison, v. 2009, n. 78, p. 1-48, mar. 2010.

SILVA, T. F. D; PENNA, A. L. B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. *Rev Inst Adolfo Lutz*, São José do Rio Preto, v. 71, n. 3, p. 530-539, jun./2012.

SINGER, A.J.; CLARCK, R.A. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med*, Boston, v. 341, p. 738-46, 1999.

STONE, R., NATESAN, S., KOWALCZEWSKI, C. J., MANGUM, L. H., CLAY, N. E., CLOHESSY, R. M. CHRISTY, R. J. Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care. *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A, 2018.

YAMAMOTO K, YOSHIZAWA Y, YANAGIGUCHI K, IKEDA T, YAMADA S, HAYASHI Y. The characterization of fish (*Tilapia*) collagen sponge as a biomaterial. *Int J Polym Sci*, 2015.

EFEITOS DA TERAPIA PROBIÓTICA COM KEFIR DE LEITE NA OSTEOPOROSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

EFFECTS OF PROBIOTIC THERAPY WITH MILK KEFIR ON OSTEOPOROSIS:
A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/AMPLLA.TIS270.2123-10

Thays Allane Cordeiro Maia¹
Lorena Vasconcelos Vieira²
Sofia Tavares Bessa³
Igor Santos da Rocha⁴
Marco Gabriel Silva Leitão⁵
Delane Viana Gondim⁶

¹ Cirurgiã-Dentista e Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional (NPDM), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

² Cirurgião-Dentista e Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

³ Acadêmico de Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

⁴ Acadêmico de Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

⁵ Acadêmico de Odontologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

⁶ Professora do Departamento de Morfologia e do Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

RESUMO

Introdução: A osteoporose é uma doença que gera um desequilíbrio no processo de remodelação óssea. Os bisfosfonatos são a primeira linha de tratamento, mas causam muitos efeitos adversos. A busca por terapias alternativas tem sido incentivada, como o uso do kefir de leite (KL), probiótico que aumenta a absorção e incorporação de cálcio nos ossos. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da terapia probiótica com KL na osteoporose. **Metodologia:** Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed, Embase e Scopus utilizando os descritores “osteoporosis” e “Kefir”. Foram incluídos estudos experimentais e ensaios clínicos que avaliaram o KL na osteoporose. Encontrou-se um total de 37 artigos e após a remoção das duplicatas e aplicação da estratégia PICOS estabelecida, foram selecionados 5 artigos para compor esta revisão. **Resultados/Discussão:** Os estudos utilizaram diferentes modelos/tipos de osteoporose e o fêmur é o principal osso avaliado. Utilizaram o KL liofilizado após 20 horas de fermentação, com administração diária por via oral e com a dose variando entre 100-656 mg/kg a 1600 mg. Os estudos mostraram que na presença de osteoporose, a terapia com KL consegue melhorar a DMO e os parâmetros de microarquitetura óssea. Também aumenta as

propriedades biomecânicas de dureza e módulo de elasticidade. Em relação ao metabolismo ósseo, ele conseguiu elevar os níveis de osteocalcina, OPG e cálcio e reduzir os de CTx, RANKL e as citocinas pró-inflamatórias. **Conclusão:** A terapia com KL, tem o potencial de prevenir ou tratar diferentes tipos de osteoporose, podendo se tornar uma terapia adjuvante no manejo da saúde óssea em pacientes osteoporóticos.

Palavras-chave: Osteoporose, Perda óssea, Probióticos, Kefir de leite.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is a disease that generates an instability in the bone remodeling process. Bisphosphonates are the first treatment line, however, they cause a lot of adverse effects. The search for alternative therapies has been motivated, as the Milk Kefir (MK), probiotics that increase the absorption and incorporation of calcium in the bones. **Objective:** Evaluate the effects of the probiotics therapy with MK in osteoporosis. **Methods:** A bibliography search was performed in the databases PubMed, Embase and Scopus with the keywords “osteoporosis” and “Kefir”. We included experimental studies and clinical trials that evaluated MK in osteoporosis. 37 studies were found

and after duplicates excluding and established PICOS strategy application, 5 studies were selected to be part of this review. **Results/Discussion:** The studies used different models/types of osteoporosis and the femur was the main evaluated bone. Lyophilized MK was used after 20 hours of fermentation, with daily administration by oral via and with the dose scaled between 100-656 mg/kg. The studies showed that in the osteoporosis presence, the MK therapy can improve the BMD and the bone microarchitecture parameters as well as it increases the biomechanical

properties of stiffness and elasticity modulus. Regarding bone metabolism, MK could elevate levels of osteocalcin, OPG and calcium and it could reduce levels of CTx, RANKL and pro-inflammatory cytokines. **Conclusion:** The MK therapy has the potential to prevent or treat different osteoporosis types, having the possibility to be an adjuvant therapy in the bone health in osteoporotic patients.

Keywords: Osteoporosis, Bone Loss, Probiotics, Milk Kefir.

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença que afeta o metabolismo ósseo, gerando taxa de reabsorção óssea maior que a de formação, ou seja, existe um desequilíbrio no processo de remodelação óssea. Ela se caracteriza pela redução da massa óssea e ruptura da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em perda de força mecânica e aumento do risco de fratura (ROSEN; COMPSTON; LIAN, 2013; SPEZZIA, 2017).

As estratégias terapêuticas para a osteoporose buscam minimizar a reabsorção óssea e aumentar a densidade mineral e força óssea. Os antirreabsortivos bisfosfonatos (BF) atuam inibindo os osteoclastos e são os medicamentos mais prescritos em todo o mundo, sendo os BF orais, como o alendronato de sódio (ALN), os mais utilizados na osteoporose (ALJOHANI et al., 2017; GIUDICE et al., 2018).

O uso prolongado desses fármacos causa vários efeitos adversos, como gastrointestinais, renais, imunológicos, hipocalcemia e osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamentos (OMRM) (JUNIOR et al., 2019). Dessa forma, é estimulada a adoção de terapias alternativas, menos invasivas e mais seguras para prevenção e tratamento da osteoporose (CHO et al., 2012; CHE; WONG; LAM, 2016). A ingestão de cálcio já é relatada como um método eficiente, pois sabe-se que esse mineral é indispensável para a construção e manutenção dos ossos (CHEN et al., 2015).

As terapias probióticas que fornecem cálcio vêm ganhando interesse da comunidade científica devido aos seus possíveis efeitos positivos na formação óssea (CHEN et al., 2015; TU et al., 2015). O Kefir de leite (KL) é um probiótico fermentado a partir dos grãos de Kefir, sendo uma importante fonte de proteínas e cálcio (ROSA et al., 2017). A literatura sugere que a microbiota presente nos grãos degrada as proteínas do leite em peptídeos ativos, como fosfopeptídeos caseínicos (CPPs), que desencadeiam benefícios para a saúde, como o aumento da absorção de cálcio e incorporação desse mineral nos ossos (TU et al., 2015).

Diante dessa possibilidade de o KL ter um efeito ósseo anabólico, foi realizada uma revisão bibliográfica com o objetivo de avaliar os efeitos da terapia probiótica com KL na osteoporose.

2. METODOLOGIA

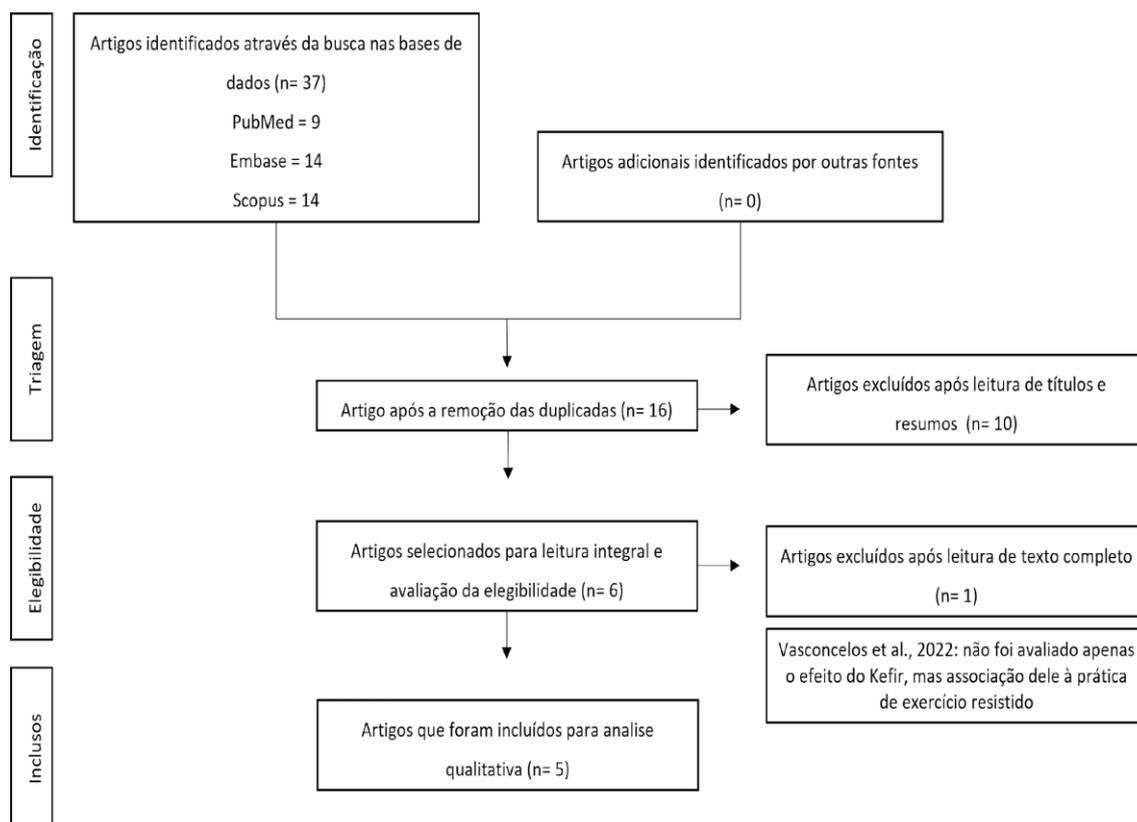
A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Embase e Scopus, utilizando os descritores (MeSH, Emtree e DeCS) “osteoporosis” e “Kefir” intercalados pelo operador booleano “AND”. As buscas foram realizadas a partir da data de início das bases de dados até novembro de 2022, sem restrição de idioma.

Os critérios de seleção foram estruturados de acordo com a estratégia PICOS (Pacientes, Intervenção, Comparação, Desfechos e Desenho do Estudo):

- Pacientes (P): presença de osteoporose primária (tipo I ou II) ou secundária;
- Intervenção (I): tratamento com o probiótico Kefir;
- Comparação (C): medicamentos antirreabsortivos, cálcio, vitamina C ou placebo;
- Outcome/Desfechos (O): melhora do metabolismo ósseo e de parâmetros de microarquitetura, força e densidade mineral óssea (DMO);
- Desenho do estudo (S): estudos experimentais e ensaios clínicos

Foram excluídos estudos laboratoriais, relatórios técnicos e de casos, artigos de opinião e de revisão, capítulos de livro e artigos que associem o Kefir a outros compostos. Um total de 37 artigos foram identificados na busca inicial. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 16 estudos. Com base na estratégia PICOS definida nesta revisão, 10 estudos foram excluídos após avaliação de títulos e resumos. Os textos completos de 6 artigos foram avaliados para elegibilidade. Ao final da seleção, foram incluídos 5 estudos para a síntese qualitativa. (Figura 1).

Figura 1 - Diagrama de fluxo para seleção dos artigos (Modelo PRISMA)



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca bibliográfica um total de 5 artigos foram incluídos no estudo, sendo que 4 são estudos experimentais (CHEN et al., 2015; TU et al., 2020; CHANG et al., 2022 e YEN et al., 2022) e um é ensaio clínico randomizado (ECR) (TU et al., 2015), fato que demonstra que o uso da terapia probiótica com KL na osteoporose é uma alternativa que surgiu recentemente e que ainda busca-se entender seus mecanismos e seus efeitos no tecido e metabolismo ósseo, por meio dos estudos experimentais.

3.1. TIPOS E MODELOS DE OSTEOPOROSE

A osteoporose se caracteriza por uma desordem osteometabólica sistêmica que desencadeia redução da densidade mineral óssea (DMO) e deterioração da microarquitetura óssea, no entanto, sua etiologia varia de acordo com o mecanismo da perda óssea (YEN et al., 2022). Dessa forma, ela pode ser classificada em primária ou secundária. A primária é subdividida em tipo I, conhecida por pós-menopausa, e tipo II, associada ao envelhecimento. A secundária, pode ocorrer devido a processos inflamatórios, deficiências ou alterações

endócrinas e nutricionais, presença de outras doenças, como o mieloma múltiplo e por uso de drogas como heparina, álcool e glicocorticoides (GALI, 2001).

Em relação ao tipo de osteoporose avaliada, nos estudos experimentais, dois utilizaram a osteoporose induzida por ovariectomia (OVX) (CHEN et al., 2015; TU et al., 2020), sendo que um deles utilizou ratos (CHEN et al., 2015) e o outro camundongos (TU et al., 2020). Nos outros dois artigos os animais utilizados foram camundongos, sendo que o modelo de indução da osteoporose variou, sendo por deficiência de vitamina C devido ao nocaute do AKR1A1 em Chang et al. (2022) e por hemofilia, devido ao nocaute do F8KO no de Yen et al. (2022). No ECR foram incluídas 40 pacientes mulheres com osteoporose pós-menopausa, a qual nos animais é simulada pela indução de osteoporose por OVX (TU et al., 2015) (Tabela 1).

Um dos principais tipos de osteoporose humana é a pós-menopausa e o modelo animal de indução por OVX é um dos mais utilizados. Nessas condições a perda óssea ocorre devido a deficiência de estrogênio, que causa aumento da reabsorção óssea e deficiência da função osteoblástica (KOMORI, 2015). O estrogênio tem um papel importante na manutenção óssea pois ele se liga ao receptor de estrogênio para promover a expressão da osteoprotegerina (OPG), e suprimir a ação do ligante do fator nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), inibindo assim a ativação de osteoclastos e a reabsorção óssea. Ele também pode ativar a sinalização de Wnt/ β -catenina para aumentar a osteoblastogênese (CHENG et al., 2022).

Outro tipo de osteoporose muito comum em humanos é a osteoporose induzida por glicocorticoides, no entanto nenhum dos estudos selecionados utilizaram o modelo que a simula (KOMORI, 2015). Na literatura já é relatado que nesse tipo de osteoporose a associação de exercício físico e terapia com KL conseguem melhorar os parâmetros ósseos (VASCONCELOS et al., 2022).

Os outros dois métodos de indução da osteoporose utilizados pelos estudos incluídos são mais raros, mas recentemente vêm sendo investigados pra avaliar se o KL também tem efeito em outras formas de osteoporose, além da pós-menopausa ou induzida por OVX. Na induzida por deficiência de vitamina C, o nocaute do AKR1A1 dificulta aproximadamente 85% da biossíntese de Vitamina C, o que contribui para uma morfogênese óssea defeituosa, pois essa vitamina participa da produção do colágeno, principal componente da matriz óssea orgânica (CHANG et al., 2022). Estudos sugerem que a vitamina C é um nutriente essencial para a diferenciação de osteoblasto in vitro e in vivo e que a sua deficiência favorece a reabsorção óssea (LAI et al., 2017).

Na osteoporose induzida por hemofilia, doença causada pela falta dos fatores de coagulação VIII (FVIII; hemofilia A) e/ou IX (FIX; hemofilia B), existe uma taxa aumentada da

atividade dos osteoclastos e consequentemente da reabsorção óssea (MERCHAN; VALENTINO, 2019; WANG; BAI, 2021). Boud'huin et al. (2009) mostraram que na hemofilia há aumento da osteoclastogênese devido à deficiência do complexo FVIII-vWF, o qual tem o papel de inibir o RANKL e aumentar o efeito inibitório de OPG. Além disso, a diminuição da geração de trombina devido a deficiência do FVIII, reduz a proliferação e atividade osteoblástica, o que contribui para o desequilíbrio no processo de remodelação óssea, favorecendo a reabsorção (MERCHAN; VALENTINO, 2019).

3.2. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO TECIDO ÓSSEO OSTEOPORÓTICO

Todos os estudos experimentais realizaram os testes de Micro-CT para avaliar a DMO e os parâmetros de microarquitetura trabecular e o de nanoindentação, para avaliar as propriedades biomecânicas (CHEN et al., 2015; TU et al., 2020; CHANG et al., 2022; YEN et al., 2022). No ECR foi avaliada a DMO por meio de absorciometria de Raios-x de dupla energia (DXA) (Tabela 1).

A realização desses testes é importante para avaliar a qualidade óssea na avaliação de potenciais agentes para a prevenção e tratamento da osteoporose, pois de maneira geral, eles têm que melhorar a densidade mineral óssea e aumentar a força óssea, para evitar a ocorrência de fraturas (EFFENDY et al., 2013). Em comparação com outras técnicas de imagem, a micro-TC é a ferramenta mais eficaz na detecção de alterações ósseas precoces para previsão de fraturas e avaliações de potenciais agentes anti-osteoporóticos (EFFENDY et al., 2013). A nanoindentação é um dos métodos para avaliar as propriedades biomecânicas que fornece resultados de dureza e módulo de elasticidade e seu uso tem o potencial de melhorar a avaliação do risco de fratura (NYMAN et al., 2016).

Com exceção do estudo de Tu et al. (2020), todos os outros estudos, inclusive o ECR, realizaram dosagens bioquímicas de marcadores do metabolismo ósseo (Tabela 1). Dentre os marcadores que avaliam a formação óssea, tem-se: a FAO, é uma enzima presente na membrana dos osteoblastos que está envolvida no processo de formação e mineralização óssea; a osteocalcina (OC), é um peptídeo secretado por osteoblastos maduros e demonstra a presença de atividade osteoblástica. Em relação ao marcador de reabsorção óssea, o principal é o CTx, que é um produto da degradação do colágeno tipo I, que é o principal constituinte da matriz óssea orgânica (VIEIRA, 1999).

Além disso, também são avaliados os constituintes do eixo RANK/RANKL/OPG, o qual é responsável pelo processo de remodelação óssea. O RANKL é um ligante para o receptor RANK, presente nos osteoclastos, que ao ser ativado causa a diferenciação e ativação dos mesmos. Já

OPG, atua se ligando ao RANKL e evitando sua ligação ao RANK, para assim, equilibrar o processo de reabsorção. Desequilíbrios nesse eixo, como aumento de RANKL e diminuição de OPG, podem desencadear patologias ósseas, como a osteoporose (YASUDA, 2021). Associado aos marcadores, Chang et al. (2022) e Yen et al. (2022) também realizaram nos seus estudos, as dosagens de citocinas pró-inflamatórias (Tabela 1), como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , as quais em altas quantidades estimulam a osteoclastogênese e conseqüentemente a reabsorção óssea (ZUPAN et al., 2013).

O osso utilizado para avaliação em todos os estudos foi o fêmur (CHEN et al., 2015; TU et al., 2020; CHANG et al., 2022 e YEN et al., 2022), sendo que o de Yen et al. (2022) e Tu et al. (2015) também avaliaram as vértebras lombares (Tabela 1). Provavelmente esses ossos são os mais utilizados nas avaliações pois o diagnóstico da osteoporose se dar por medições da DMO da coluna lombar e fêmur proximal e também por serem os lugares em que mais ocorrem as fraturas osteoporóticas (EASTELL et al., 2016).

Tabela 1 - Informações gerais dos estudos incluídos

ESTUDOS EXPERIMENTAIS					
Autor/Ano	Tipo de osteoporose (OST)	Participantes/amostra	Grupos experimentais	Métodos de avaliação	Osso avaliado
CHEN et al., 2015	OST pós-ovariectomia (OVX)	56 Ratas fêmeas com 12 semanas de idade	Sham; OVX; OVX/KL 1x; OVX/KL 2x; OVX/KL 4x; OVX/ALN (bifosfonato)	- Dosagens bioquímicas (marcadores do metabolismo ósseo) - Micro-CT (DMO e microarquitetura trabecular) - Nanoindentação (dureza e módulo elástico)	Fêmur
TU et al., 2020	OST pós-ovariectomia (OVX)	30 camundongas fêmeas com 8 semanas de idade	Sham; OVX; OVX/Ca; OVX/KL; OVX/KL+Ca	- Micro-CT (DMO e microarquitetura trabecular) - Nanoindentação (dureza e módulo elástico)	Fêmur
CHANG et al., 2022	OST induzida por deficiência de vitamina C, devido ao nocaute do AKR1A1	30 camundongas machos com 8 semanas de idade	Controle; Simulado; KL -D (tratado com baixa dose de KL); KL +D (tratado com alta dose de KL); Vit C (tratado com vitamina C)	- Dosagens bioquímicas (marcadores do metabolismo ósseo, citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo) - Micro-CT (DMO e microarquitetura trabecular) - Nanoindentação (dureza e módulo elástico)	Fêmur

YEN et al., 2022	OST induzida por hemofilia, devido ao nocaute do F8KO	48 camundongos machos com 20 semanas de idade	Controle; Simulado; KL -D (tratado com dose baixa de KL); KL +/-D (tratado com dose média de KL); KL +D (tratado com dose alta de KL)	- Dosagens bioquímicas (marcadores do metabolismo ósseo e citocinas pró-inflamatórias) - Micro-CT (DMO e microarquitetura trabecular) - Nanoindentação (dureza e módulo elástico)	Fêmur e 4° vértebra lombar
ENSAIOS CLÍNICOS					
Autor/Ano	Tipo de osteoporose (OST)	Participantes/amostra	Grupos experimentais	Métodos de avaliação	Osso avaliado
TU et al., 2015	OST pós-menopausa	40; 16 no grupo Controle (67,94 ± 8,37 anos) 24 no grupo Tratamento (64,08 ± 14,51 anos)	Grupo controle (ingere cálcio) Grupo de tratamento (ingere KL)	- Dosagens bioquímicas - DMO	Vértebras da coluna lombar, colo femoral e quadril

Legenda: OST (osteoporose), OVX (ovariectomia), ALN (alendronato de sódio), DMO (densidade mineral óssea), Ca (cálcio), KL-D (dose baixa de KL), KL +D (dose alta de KL), KL +/-D (dose média de KL), Vit C (vitamina C).

3.3. TERAPIA COM KL

Entre as escolhas para tratamento da osteoporose, estão incluídos os antirreabsortivos, sendo os principais os bisfosfonatos, que causam a inibição direta dos osteoclastos (CHEN et al., 2015). A ingestão de cálcio também é recomendada para prevenção e tratamento dessa condição, pois sabe-se que esse mineral é indispensável na construção e manutenção dos ossos e além disso, reduz um dos efeitos colaterais dos bisfosfonatos, que é a hipocalcemia (TU et al., 2015; JUNIOR et al., 2019).

Os produtos lácteos são importantes fontes de cálcio que podem reduzir a reabsorção e aumentar a formação óssea. O KL difere dos outros produtos fermentados porque é produzido a partir de grãos de kefir, que são compostos por inúmeras espécies bacterianas dos grupos de ácido láctico e ácido acético em associação com leveduras não-fermentadoras, que vivem em uma relação de simbiose. Entre 65-80% da microbiota destes grãos é formada por *Lactobacillus* e *Lactococcus*, sendo os principais *Lactobacillus kefir* e *Lactobacillus kefiranofaciens* (ROSA et al., 2017).

Em relação ao tratamento com KL nos estudos incluídos na revisão, o tempo de fermentação de 20 horas, a utilização do kefir liofilizado e a administração por via oral foram adotados por todos os estudos, incluindo o ECR (CHEN et al., 2015; TU et al., 2015; TU et al., 2020; CHANG et al., 2022 e YEN et al., 2022) (Tabela 2). Em relação ao tempo de fermentação, os estudos incluídos utilizaram o mesmo período de 20 horas, no entanto, a literatura já relata que maiores períodos de fermentação estão associados a melhores respostas terapêuticas e que

isso se dar devido a presença de uma maior complexidade microbológica (GARROTE et al., 2000; VIEIRA et al., 2021). Vieira et al. (2021) ao avaliar por espectroscopia Raman os picos correspondentes ao *L. kefir* no KL com 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 dias de fermentação, observou que a partir de 4 dias havia maior intensidade do espectro *L. Kefiri*. Além disso, o KL com 4 dias de fermentação, gerou maior redução da perda óssea alveolar e dos parâmetros inflamatórios em animais com periodontite, quando comparados ao KL com 1 dia de fermentação.

Nos estudos experimentais a dose do KL utilizada variou de 100 mg/kg à 656 mg/kg, essa grande variação se deu pelo fato de alguns estudos compararam o efeito de diferentes doses do KL (CHEN et al., 2015; CHANG et al., 2022 e YEN et al., 2022). Apenas o estudo de Yen et al. (2022) observou que os efeitos do KL foram dependentes da dose. No ECR a dose utilizada foi de 1600 mg. Em todos eles, incluindo o ECR, a administração foi feita uma vez por dia, todos os dias, com exceção do estudo de Chen et al. (2015), pois nele era comparado o efeito do KL quando era dado 1, 2 e 4 vezes por dia. O tempo de tratamento com o KL foi de 8 (TU et al., 2020; YEN et al., 2022) ou 12 (CHEN et al., 2015; CHANG et al., 2022) semanas nos estudos *in vivo* e de 6 meses no ECR (TU et al., 2015) (Tabela 2). O período de administração ainda não está estabelecido na literatura, mas sabe-se que o tratamento com probióticos deve ser por pelo menos 28 dias, que é quando ocorre um *shift* bacteriano no organismo (VIEIRA et al., 2021).

Tabela 2 - Características da terapia probiótica com Kefir de leite (KL)

ESTUDOS EXPERIMENTAIS					
Autor/Ano	Tempo de fermentação	Forma e dose de administração	Quantas administrações por dia	Via de administração	Tempo de tratamento
CHEN et al., 2015	20 horas	KL Liofilizado dissolvido em água; 164 mg/kg/administração/dia	Variou entre 1, 2 e 4 entre os diferentes grupos	Via oral por gavagem	Diariamente por 12 semanas
TU et al., 2020	20 horas	Peptídios do KL liofilizado 100 mg/kg	1 vez	Via oral por gavagem	Diariamente por 8 semanas
CHANG et al., 2022	20 horas	Peptídios do KL liofilizado; Baixa dose: 164 mg/kg Alta dose: 654 mg/kg	1 vez	Via oral por gavagem	Diariamente por 12 semanas
YEN et al., 2022	20 horas	Peptídios do KL liofilizado; Baixa dose: 164 mg/kg Média dose: 328 mg/kg Alta dose: 656 mg/kg	1 vez	Via oral por gavagem	Diariamente por 8 semanas

ENSAIOS CLÍNICOS					
Autor/Ano	Tempo de fermentação	Forma e dose de administração	Quantas administrações por dia	Via de administração	Tempo de tratamento
TU et al., 2015	20 horas	KL Liofilizado; 1600 mg de KL	1 vez	Via oral	6 meses

3.4. EFEITOS DO KL NO TECIDO ÓSSEO NA PRESENÇA DE OSTEOPOROSE

Os quatro estudos experimentais incluídos (CHEN et al., 2015; TU et al., 2020; CHANG et al., 2022 e YEN et al., 2022), constataram que o tratamento com KL, independente da dose ou quantidades de administrações, aumentou a DMO e algum dos parâmetros de microarquitetura trabecular avaliados por Micro-CT. Também houve aumento das propriedades biomecânicas de dureza e módulo de elasticidade.

Em relação aos marcadores do metabolismo ósseo, Chen et al. (2015) e Chang et al. (2022) obtiveram redução nos níveis de CTx. A redução dos níveis de RANKL e aumento nos de OPG foram observados nos estudos de Chang et al. (2022) e Yen et al. (2022). O aumento nos níveis de OC ocorreu apenas no estudo de Chang et al. (2022). No ECR a terapia com KL conseguiu reduzir os níveis de CTx no primeiro e terceiro mês, no entanto, tendem a subir no sexto mês. Após os seis meses, os grupos que receberam KL tiveram aumento significativo de cálcio, OC e da DMO no fêmur e quadril, demonstrando que os efeitos sobre a formação óssea são mais pronunciados (Tabela 3).

Diante dos resultados, observa-se que o KL tem efeito ósseo anabólico, por conseguir reduzir marcadores de reabsorção (CTx e RANKL) e aumentar os de formação (OPG e OC) óssea o que culmina na melhora dos parâmetros de qualidade óssea. Esses efeitos do KL podem ocorrer devido a sua propriedade de aumentar a absorção de cálcio por meio dos CPPs formados a partir da degradação da caseína durante a fermentação. O aumento da absorção e dos níveis séricos de cálcio, estimula a secreção de calcitonina que estimula a deposição desse mineral nos ossos e assim contribui para a formação óssea (CHEN et al., 2015; WANG; YU; HE, 2019).

Um ensaio *in vitro* constatou que o KL aumentou a absorção intracelular de cálcio na célula Caco-2 através de canais de cálcio TRPV6 (CHEN et al., 2015). Estudos clínicos já demonstraram que o leite fermentado aumenta o metabolismo do cálcio em mulheres com osteoporose pós menopausa (NARVA et al., 2004; TU et al., 2015). Além disso, um estudo de revisão demonstrou que todos os estudos de intervenção controlados e cerca de 75% dos

estudos observacionais indicam melhorias na saúde do osso ao ter uma dieta rica em cálcio, incluindo a ingestão de produtos lácteos (HEANEY, 2000).

Na avaliação do estresse oxidativo por Chang et al. (2022), observou-se que a terapia probiótica com KL reduziu os níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) e aumentou a enzima antioxidante catalase. Isso ocorre devido a propriedade antioxidante do KL que já foi demonstrada em outros estudos, como o de Ozcan et al. (2009), em que o consumo de KL em animais submetidos a estresse oxidativo aumentou a glutathione peroxidase (enzima antioxidante) e reduziu o malondialdeído (EROS) a níveis comparáveis aos do grupo não induzido. Observamos que a redução do estresse oxidativo foi acompanhada pela redução das citocinas pró-inflamatórias, pois são componentes que se inter-relacionam (CHANG et al., 2022).

Nos estudos que avaliaram os níveis de citocinas pró-inflamatórias (CHANG et al., 2022 e YEN et al., 2022), foi constatada uma redução dessas após o tratamento com KL, o que pode ter acontecido devido a sua propriedade anti-inflamatória que já foi relatada em um estudo de perda óssea inflamatória (VIEIRA et al., 2021). Observamos que os estudos que tiveram reduções das citocinas pró-inflamatória também apresentaram reduções nos níveis de RANKL e esses resultados estão correlacionados, pois a presença de citocinas pró-inflamatórias contribui para o desequilíbrio no processo de remodelação óssea e potencialização da osteoporose, por elas recrutarem células imunes, como os linfócitos, que secretam RANKL, o qual se liga aos receptores RANK presente nos osteoclastos para desencadear sua diferenciação e ativação (ALVAREZ et al., 2019).

Tabela 3 - Efeitos da terapia com KL no tecido ósseo osteoporótico

ESTUDOS EXPERIMENTAIS		
Autor/Ano	Principais descobertas	Conclusões
CHEN et al., 2015	O KL, independente de quantas vezes foi administrado, reduziu os níveis de CTx, o grau de reabsorção e a separação trabecular. Além disso, aumentou a DMO, volume ósseo, espessura trabecular, número de trabéculas e propriedades biomecânicas quando comparado ao grupo OVX	O KL impediu a perda óssea induzida pela deficiência de estrogênio, resultado comparável ao do ALN. Dessa forma, o KL pode ter o potencial de prevenir ou tratar a OST pós-menopausa
TU et al., 2020	Os grupos OVX/KL e OVX/KL+Ca demonstraram uma menor separação	O KL tem um potencial osteoprotetor na osteoporose pós-menopausa, sendo essa

	trabecular e maior DMO, número trabecular, volume ósseo e propriedades biomecânicas do que nos grupos OVX/Ca e OVX	função independente da suplementação com cálcio
CHANG et al., 2022	O tratamento com KL aumentou as propriedades biomecânicas, DMO, volume ósseo e número de trabéculas e reduziu a separação das trabéculas quando comparados ao grupo simulado. Também demonstrou redução do estresse oxidativo, das citocinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α e dos marcadores CTX-1 e RANKL e aumento dos marcadores OPG e OC.	Os KL demonstrou efeitos de estimulação da osteoblastogênese e inibição da osteoclastogênese na osteoporose em camundongos <i>AKR1A1^{eGFP/egfp}</i> , fato que incentiva o seu uso como suplemento nutricional para a prevenção e tratamento da osteoporose
YEN et al., 2022	Os grupos que receberam KL demonstraram aumento das propriedades biomecânicas, DMO, volume ósseo e número trabecular e redução da separação trabecular no fêmur e na 4ª vertebra lombar. Também houve redução dos níveis séricos de RANKL e aumentou dos de OPG. Além disso, também foi reduzido os níveis de IL-6. Esses resultados foram dependentes da dose.	A administração do KL inibiu a osteoporose e recuperou a estrutura óssea perdida, provocando um efeito terapêutico na osteoporose induzida por hemofilia. Portanto, o KL tem um potencial como terapia adjuvante para o manejo da saúde óssea em pacientes com hemofilia
ENSAIOS CLÍNICOS		
Autor/Ano	Principais descobertas	Conclusões
TU et al., 2015	No grupo tratado com KL, houve uma redução nos níveis de CTx após 1 e 3 meses de tratamento, no entanto, após os 6 meses, ele tendeu a aumentar. Já os níveis de cálcio, osteocalcina e da DMO no colo femoral e quadril aumentaram após 6 meses de tratamento com KL, quando comparados ao grupo controle	A terapia com KL foi associada a mudanças de curto prazo nos parâmetros ósseos e maiores aumentos foram observados após 6 meses de tratamento, principalmente na DMO do quadril

Legenda: KL (Kefir de leite), CTx (C-terminal telopeptide), OVX (ovariectomia), DMO (densidade mineral óssea), ALN (alendronato de sódio), Ca (cálcio), IL-1 β (interleucina 1 beta), IL-6 (interleucina 6), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B), OPG (*osteoprotegerina*), OC (*osteocalcina*).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos incluídos sugerem que a terapia com KL, independente da dose, conseguiu melhorar parâmetros de qualidade, força e metabolismo ósseo, tendo o potencial de prevenir ou tratar diferentes tipos de osteoporose. Dessa forma, o KL pode se tornar uma terapia adjuvante para o manejo da saúde óssea em pacientes com osteoporose. No entanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados para validar os reais efeitos desse probiótico na osteoporose.

REFERÊNCIAS

ALJOHANI, S. et al. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. **Journal Of Cranio-maxillofacial Surgery**, v. 45, n. 9, p.1493-1502, set. 2017.

ALVAREZ, C. et al. Osteoimmunology of oral and maxillofacial diseases: translational applications based on biological mechanisms. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1664, 2019.

BAUD'HUIN, M. et al. Factor VIII-von Willebrand factor complex inhibits osteoclastogenesis and controls cell survival. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 46, p. 31704-31713, 2009.

CHANG, G. R. et al. Kefir peptides ameliorate osteoporosis in AKR1A1 knockout mice with vitamin C deficiency by promoting osteoblastogenesis and inhibiting osteoclastogenesis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 156, p. 113859, 2022.

CHE, C. T; WONG, M.S; LAM, C.W.K. Natural Products from Chinese Medicines with Potential Benefits to Bone Health. **Molecules**; 21(3): 239, 2016.

CHEN, H. L. et al. Kefir improves bone mass and microarchitecture in an ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 2, p. 589-599, 2015.

CHENG, C. H. et al. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1376, 2022.

CHO, D. C. et al. A synergistic bone sparing effect of curcumin and alendronate in ovariectomized rat. **Acta neurochirurgica**, v. 154, n. 12, p. 2215-2223, 2012.

DE VASCONCELOS, R. F. et al. Milk kefir therapy improves the skeletal response to resistance exercise in rats submitted to glucocorticoid-induced osteoporosis. **Experimental Gerontology**, v. 167, p. 111921, 2022.

EASTELL, R. et al. Postmenopausal osteoporosis. **Nature reviews Disease primers**, v. 2, n. 1, p. 1-16, 2016.

EFFENDY, N. M. et al. Micro-CT assessments of potential anti-osteoporotic agents. **Current drug targets**, v. 14, n. 13, p. 1542-1551, 2013.

GALI, J.C. Osteoporose. **Acta ortop. Bras**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-62, 2001.

GARROTE, G. L. et al. Inhibitory power of kefir: the role of organic acids. **Journal of food protection**, v. 63, n. 3, p. 364-369, 2000.

GIUDICE, A. et al. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [s.l.], p.1-14, jun. 2018.

HEANEY, R. P. Calcium, dairy products and osteoporosis. **Journal of the American college of nutrition**, v. 19, n. sup2, p. 83S-99S, 2000.

JUNIOR, J. C. F. et al. Efeito colateral dos bisfosfonatos em pacientes com osteoporose. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v 28, n. 1, p. 30-34, 2019.

KOMORI, Toshihisa. Animal models for osteoporosis. **European journal of pharmacology**, v. 759, p. 287-294, 2015.

LAI, C. W. et al. Um novo modelo de osteoporose com deficiência de ácido ascórbico em camundongos knockout do gene *Akr1A1*. **Oncotarget**, v. 8, n. 5, pág. 7357, 2017.

MERCHAN, E. R.; VALENTINO, L. A. C. Increased bone resorption in hemophilia. **Blood Reviews**, v. 33, p. 6-10, 2019.

NARVA, M. et al. The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on acute changes in calcium metabolism in postmenopausal women. **Eur J Nutr**, v. 43, p 61–68, 2004.

NYMAN, J. S. et al. Tissue-level mechanical properties of bone contributing to fracture risk. **Current osteoporosis reports**, v. 14, n. 4, p. 138-150, 2016.

OZCAN, A. Y. L. A. et al. Effect of kefir on the oxidative stress due to lead in rats. **Journal of Applied Animal Research**, v. 35, n. 1, p. 91-93, 2009.

ROSA, D. D. et al. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits. **Nutrition Research Reviews**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.82-96, 22 fev. 2017.

ROSEN, C.J; COMPSTON, J.E; LIAN, J.B. ASBMR Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. **John Wiley & Sons**, 2013.

SPEZZIA, S. Manifestações ósseas bucais da osteoporose. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 26, n. 2, p.67-76, 14 nov. 2017.

TU, M. et al. Short-Term Effects of Kefir-Fermented Milk Consumption on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in a Randomized Clinical Trial of Osteoporotic Patients. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 12, p.1-17, 10 dez. 2015.

TU, M. Y. et al. Kefir peptides prevent estrogen deficiency-induced bone loss and modulate the structure of the gut microbiota in ovariectomized mice. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3432, 2020.

VIEIRA, J. G. H. Considerações sobre os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo e sua utilidade prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, p. 415-422, 1999.

VIEIRA, L. V. et al. Milk Kefir therapy reduces inflammation and alveolar bone loss on periodontitis in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, p. 111677, 2021.

WANG, H.; BAI, X. Mechanisms of bone remodeling disorder in hemophilia. In: **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**. Thieme Medical Publishers, Inc., 2021. p. 043-052.

WANG, T.; YU, X; HE, C. Pro-inflammatory cytokines: cellular and molecular drug targets for glucocorticoid-induced-osteoporosis via osteocyte. **Current drug targets**, v. 20, n. 1, p. 1-15, 2019.

YASUDA, H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 39, n. 1, p. 2-11, 2021.

YEN, Chih-Ching et al. Therapeutic effects of kefir peptides on hemophilia-induced osteoporosis in mice with deficient coagulation factor VIII. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, 2022.

ZUPAN, J. et al. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. **Biochemia medica**, v. 23, n. 1, p. 43-63, 2013.

TÓPICOS INTERDISCIPLINARES DA
SAÚDE HUMANA

PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS

VOLUME II



9 786553 811270