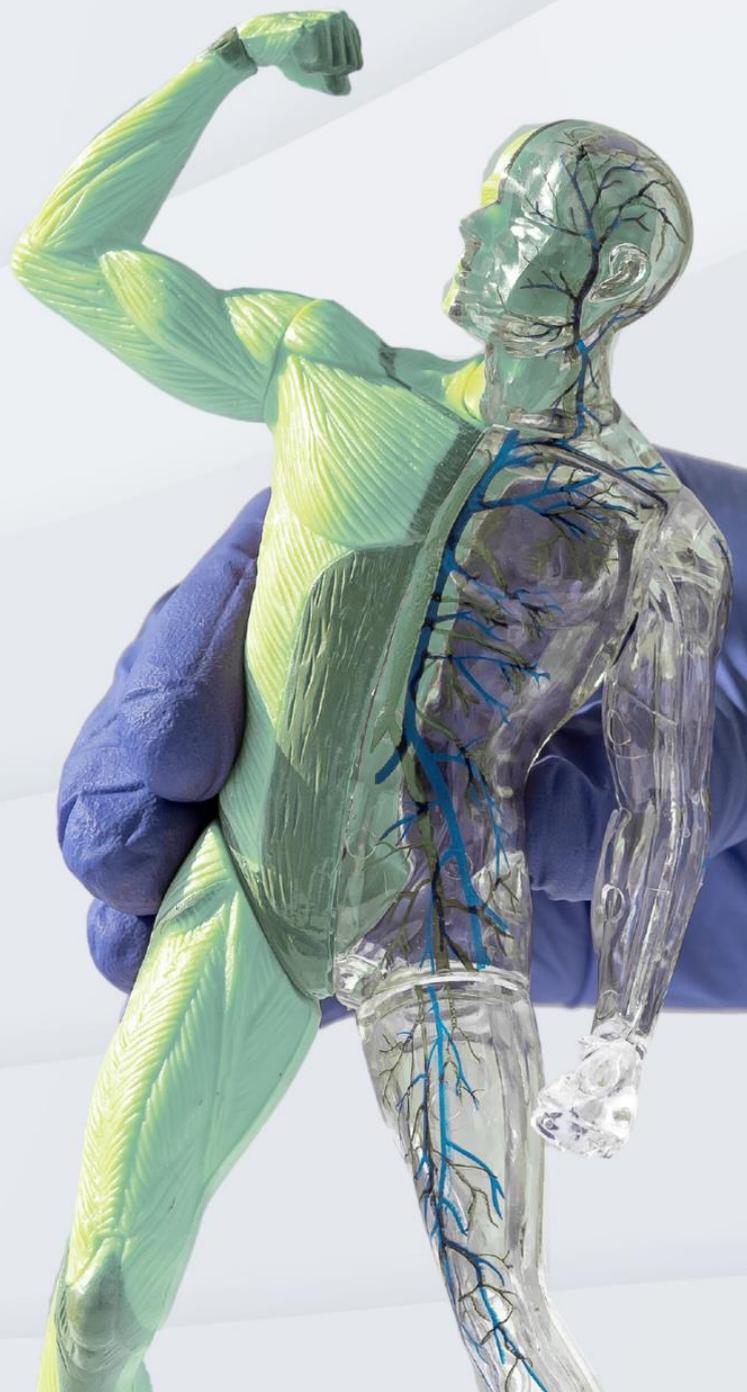


ALÉM DA *Teoria*

CONTRIBUIÇÕES DAS CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS PARA A SAÚDE



Organizador
Gislei Frota Aragão

ALÉM DA *Teoria*

CONTRIBUIÇÕES DAS CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS PARA A SAÚDE



Organizador

Gislei Frota Aragão



2023 - Ampla Editora

Copyright da Edição © Ampla Editora

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Ampla Editora

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

Além da teoria: contribuições das ciências fisiológicas para a saúde está licenciado sob CC BY-NC 4.0.



Essa licença permite que outros remixem, adaptem e desenvolvam seu trabalho para fins não comerciais e, embora os novos trabalhos devam ser creditados e não possam ser usados para fins comerciais, os usuários não precisam licenciar esses trabalhos derivados sob os mesmos termos. O conteúdo da obra e sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores e não representam a posição oficial da Ampla Editora. O download e o compartilhamento da obra são permitidos, desde que os autores sejam reconhecidos. Todos os direitos desta edição foram cedidos à Ampla Editora.

ISBN: 978-65-5381-146-1

DOI: 10.51859/ampla.atc461.1123-0

Ampla Editora

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

Antoniele 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 Morais – 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

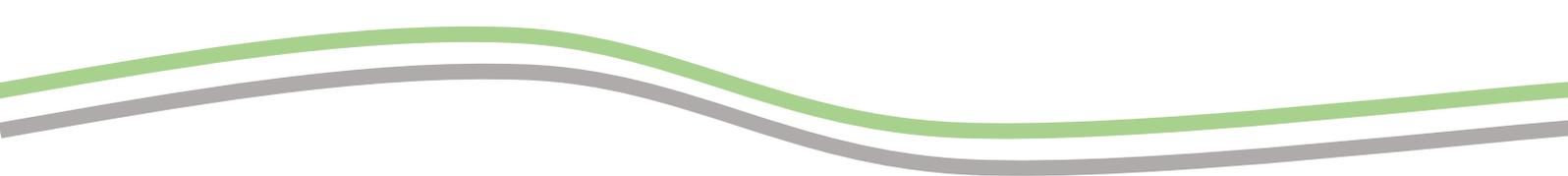
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia

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 - Ampla Editora

Copyright da Edição © Ampla Editora

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Ampla Editora

Diagramação: Juliana Ferreira

Revisão: Os autores

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

A367

Além da teoria: contribuições das ciências fisiológicas para a saúde / Gislei Frota Aragão (Organizadora). – Campina Grande/PB: Ampla, 2023.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-146-1

DOI 10.51859/ampla.atc461.1123-0

1. Saúde. 2. Qualidade de vida. I. Aragão, Gislei Frota (Organizadora). II. Título.

CDD 613

Índice para catálogo sistemático

I. Saúde

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

PRÉFACIO

Caros,

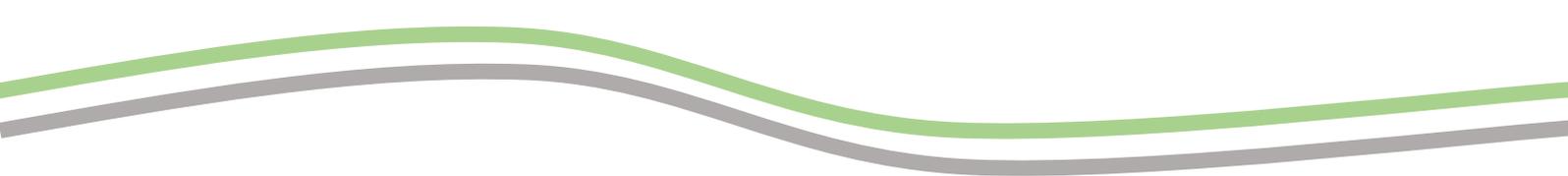
É com imensa satisfação e alegria que compartilho com você esta obra única e inovadora, intitulada "Além da Teoria: Contribuições das Ciências Fisiológicas para a Saúde". Este livro reúne o resultado de esforços de jovens pesquisadores do Programa de Ciências Fisiológicas do Instituto Superior de Ciências Biomédicas da Universidade Estadual do Ceará.

Ao longo das páginas que se seguem, você encontrará uma coletânea de estudos pioneiros que emergem do âmbito acadêmico e visam, sobretudo, contribuir para a ciência e, conseqüentemente, para a qualidade de vida da população em geral. Nossos trabalhos exploram áreas diversas da saúde, enveredando por trilhas pouco percorridas, mas repletas de potencial para transformar a compreensão dos fenômenos fisiológicos e farmacológicos.

A relevância dos trabalhos aqui apresentados transcende o ambiente acadêmico. Cada capítulo possui a capacidade de iluminar novos caminhos para a ciência, abrindo portas para tratamentos inovadores, entendimento aprofundado de condições de saúde complexas e, sobretudo, a melhoria da qualidade de vida das pessoas.

Este livro abriga uma diversidade de temas, desde o estudo dos efeitos da metformina nos sintomas comportamentais do transtorno do espectro autista até o papel do canabidiol no tratamento desse mesmo transtorno. Através de revisões narrativas e mini-revisões, investigamos o uso de plantas medicinais no tratamento do declínio cognitivo, alterações vasculares e sistêmicas em modelos de sepse, e o efeito de substâncias como o mentol e a *Piper longum* em processos inflamatórios.

Neste contexto, é fundamental compartilharmos essas ideias com a população em geral. A ciência deve transcender os limites da academia e alcançar a sociedade, para que todos possam se beneficiar dos avanços conquistados por meio do conhecimento científico. Compartilhamos o compromisso de tornar o conhecimento mais acessível e compreensível, capacitando cada leitor a tomar decisões mais informadas sobre sua saúde e bem-estar.



Como organizador desta obra, sinto-me honrado em liderar este grupo de talentosos jovens pesquisadores e testemunhar o prazer e a satisfação que cada um deles encontrou em realizar esse trabalho. Cada página escrita aqui é permeada por nossa dedicação à ciência, ao progresso e ao desejo de deixar uma marca positiva na sociedade.

Convidamos você, leitor, a embarcar conosco nessa jornada de descoberta e aprendizado. Este livro é uma ponte entre a academia e o público em geral, uma ferramenta para inspirar e informar, e, acima de tudo, uma celebração da ciência e do conhecimento compartilhado.

Com gratidão e entusiasmo,
Prof Gislei Frota Aragão

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - EFEITO DA METFORMINA NOS SINTOMAS COMPORTAMENTAIS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA MINI REVISÃO	10
CAPÍTULO II - USO E EFICÁCIA DO CANABIDIOL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA	19
CAPÍTULO III - USO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O TRATAMENTO DO DECLÍNIO COGNITIVO INDUZIDO POR QUIMIOTERAPIA: UMA MINI-REVISÃO.....	27
CAPÍTULO IV - PAPEL DA COENZIMA Q10 EM DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA MINI REVISÃO.....	41
CAPÍTULO V - AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA <i>PIPER LONGUM</i> : REVISÃO NARRATIVA.....	48
CAPÍTULO VI - ALTERAÇÕES VASCULARES EM MODELO DE SEPSE INDUZIDA POR LIGADURA E PERFURAÇÃO CECAL EM RATOS: UMA MINI REVISÃO	58
CAPÍTULO VII - ALTERAÇÕES SISTÊMICAS PROVOCADAS POR SEPSE INDUZIDA POR LIGADURA E PERFURAÇÃO CECAL EM RATOS: REVISÃO	67
CAPÍTULO VIII - EFEITO DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS OBTIDAS DE EXTRATOS DA PLANTA LIBIDIBIA FERREA NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM DIABÉTICOS: UMA MINI-REVIEW.....	79
CAPÍTULO IX - VASORREATIVIDADE DA ARTÉRIA BASILAR DE RATOS DIABÉTICOS	88
CAPÍTULO X - UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS POTENCIAIS BENEFÍCIOS DA MATRICARIA CHAMOMILLA NAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO DIABETES MELLITUS	96
CAPÍTULO XI - ALTERAÇÕES NA REATIVIDADE MUSCULAR DE ARTÉRIA RENAL DE ANIMAIS COM NEFROPATIA DIABÉTICA E SEUS POSSÍVEIS ALVOS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA	112
CAPÍTULO XII - O PAPEL DA CRONONUTRIÇÃO NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA E GLICEMIA PÓS-PRANDIAL: MINI REVISÃO.....	125
CAPÍTULO XIII - O MENTOL PROMOVE RELAXAMENTO DA MUSCULATURA LISA?	142

CAPÍTULO I

EFEITO DA METFORMINA NOS SINTOMAS COMPORTAMENTAIS DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA MINI REVISÃO

EFFECT OF METFORMIN ON THE BEHAVIORAL SYMPTOMS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: A MINI REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-1

Madna Costa Freitas¹
Gislei Frota Aragão²

¹ Nutricionista. Mestranda em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

² Professor do Programa Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará - UECE

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) caracteriza-se como um distúrbio associado ao neurodesenvolvimento e pode envolver aspectos comportamentais relacionados com deficiências na comunicação e interação social e com padrões restritos e repetitivos de comportamento. Através da atual compreensão do mecanismo de ação da metformina é possível levantar a possibilidade que esse medicamento possa também ser utilizado em distúrbios do neurodesenvolvimento, distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos. Dessa forma, essa mini revisão objetiva discutir trabalhos que apresentem o efeito da metformina nos sintomas comportamentais do TEA. Foram encontrados 5 estudos pré-clínicos com doses e vias de administração diferentes. Os estudos mostraram que a Metformina conseguiu reverter significativamente os parâmetros relacionados à interação social, ansiedade, comportamentos repetitivos e hiperatividade. Desta forma, concluiu-se que a metformina tem potencial para agir na redução dos sintomas comportamentais presentes no Transtorno do Espectro Autista, sendo assim um fármaco potencialmente útil no tratamento de crianças com essa patologia, iniciando a administração preferencialmente de forma precoce. Entretanto, estudos maiores e controlados devem ser realizados para confirmar o uso deste fármaco na prática clínica rotineira para estes pacientes.

Palavras-chave: Autismo. Metformina. Comportamento. Neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized as a disorder associated with neurodevelopment and may involve behavioral aspects related to deficiencies in communication and social interaction and with restricted and repetitive patterns of behavior (DSM-V, 2013). Through the current understanding of metformin's mechanism of action, it is possible to raise the possibility that this drug may also be used in neurodevelopmental disorders, neurodegenerative and psychiatric disorders (GANTOIS et al., 2019). Thus, this mini-review aims to expose studies that present the effect of metformin on the behavioral symptoms of ASD. 5 pre-clinical studies with different doses and routes of administration were found. The studies showed that Metformin was able to significantly reverse parameters related to social interaction, anxiety, repetitive behaviors and hyperactivity. Concluding that Metformin's mechanism of action has the potential to reduce the behavioral symptoms present in Autistic Spectrum Disorder, thus being a possible drug in the treatment of children with this pathology, preferably starting administration early.

Keywords: Autism. Metformin. Behavior. Neurodevelopment.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) caracteriza-se como um distúrbio associado ao neurodesenvolvimento, iniciando na fase intra-uterina no momento em que está acontecendo a formação neural e se prossegue com o neurodesenvolvimento pós-natal (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Esse transtorno pode envolver aspectos comportamentais relacionados com deficiências na comunicação e interação social e com padrões restritos e repetitivos de comportamento (DSM-5, 2013).

Estudos apontam que existe uma crescente no risco de desenvolver o autismo na presença de adversidades de origem ambiental durante o período gestacional, como a exposição materna a teratógenos, exemplificando o Ácido Valproico (VPA), o etanol e a talidomida ou a micro-organismos (infecções virais ou bacterianas) (ARNDT et al., 2005; INGRAM et al., 2000).

Para que aconteça um neurodesenvolvimento normal, importantes de sinalização são ativadas, sendo elas responsáveis pela cortico-gênese, sinaptogênese, neurogênese e pela homeostase do sistema nervoso central (SNC), entre outras 6 funções (GANESAN, et al., 2019). Dentro da perspectiva do TEA podemos destacar a via da quinase relacionada à tropomiosina (Trk - da expressão em inglês, *tropomyosin-related kinase*) e a alvo mamífero (ou mecanístico) da rapamicina (mTOR - da expressão em inglês, *mammalian target of rapamycin*) (GANESAN, et al., 2019), parte de um complexo ainda maior, a PI3K-AKT-mTOR. Este complexo tem função importante na multiplicação, crescimento e diferenciação celular, plasticidade sináptica, regulação da síntese proteica e na morfologia dos dendritos, assim como no crescimento e na sobrevivência axonal, entre outras diversas funções (LIMA, 2019).

Como forma de buscar tratamentos alternativos para o TEA, começaram a surgir evidências crescentes sobre os efeitos benéficos da Metformina em doenças do neurodesenvolvimento. O mecanismo de ação desse medicamento oferece a possibilidade de tratar distúrbios do neurodesenvolvimento por agir inibindo a atividade da via mTORC1 de maneira dependente ou independente de AMPK. Com isso, estudos em modelos animais estão sendo realizados para avaliar o potencial melhorador da Metformina nas deficiências relacionadas ao neurodesenvolvimento, como no TEA (GANTOIS et al., 2017).

A Metformina também pode apresentar uma ação no Sistema Nervoso Central (SNC), já que os transportadores OCTN1 também são encontrados nas células endoteliais da barreira hematoencefálica, mesmo que em menor quantidade. Dessa forma, esse fármaco tem o

potencial de atravessar rapidamente essa barreira e ser distribuído por várias regiões do cérebro (LABUZEK et al. 2010).

Através da atual compreensão do mecanismo de ação da metformina é possível levantar a possibilidade que esse medicamento possa também ser utilizado em distúrbios do neurodesenvolvimento, distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos. Por isso, estudos pré-clínicos estão sendo realizados para verificar a eficácia desse fármaco na melhora dos sintomas comportamentais associados ao Transtorno do Espectro Autista (GANTOIS et al., 2017).

Diante disso, o objetivo desta mini-revisão é discutir trabalhos que apresentem o efeito da metformina nos sintomas comportamentais do Transtorno do Espectro Autista em modelos animais.

2. METODOLOGIA

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Foram selecionados os seguintes descritores, conforme o *Medical Subject Headings* (MeSH): “*Metformin*”, “*Autistic Disorder*”, “*Autism Spectrum Disorder*”, que posteriormente foram aplicados nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed) e *Web of Science* (via Portal Periódicos da Capes) utilizando duas estratégias de buscas diferentes: “*Metformin AND Autistic Disorder*” e “*Metformin AND Autism Spectrum Disorder*”. Os artigos selecionados foram publicados na língua inglesa no período de 2017 a 2023.

2.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Foi utilizada a ferramenta PICO para definir a pergunta central da pesquisa e também como forma de facilitar a busca dos dados. A pergunta PICO foi descrita conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição da pergunta PICO

Descrição	
População	Animais com sintomas autistas, induzidos ou geneticamente modificados.
Intervenção	Tratamento precoce com qualquer dosagem de metformina via oral ou intraperitoneal.
Controle	Intervenções de controle sem o tratamento com a Metformina e/ou sem a indução para o comportamento autista.
Desfecho	Melhora dos sintomas comportamentais decorrentes do autismo nos animais tratados com Metformina.
Tipo de Estudo	Estudos experimentais randomizados e cegos.

Fonte: Autoria própria.

2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados artigos que atendessem aos critérios propostos pela pergunta PICO. Não houve limitação para idade do animal ou período de tratamento. Além disso, também foram incluídos estudos com qualquer dose de metformina e qualquer via de administração.

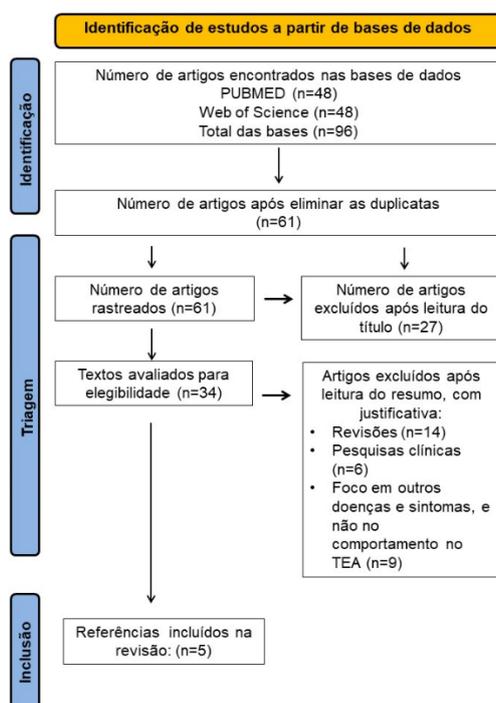
2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos que não trouxessem como foco do estudo o TEA e não fossem estudos pré-clínicos com doses controladas. Também foi feita a exclusão de revisões, teses e dissertações. Artigos publicados em anos inferiores a 2017 também não foram incluídos na revisão.

2.5. SUMÁRIO DOS ARTIGOS ENCONTRADOS

Inicialmente foram encontrados após a aplicação dos descritores um total de 96 trabalhos, sendo 48 na base de dados MEDLINE e 48 na base de dados *Web of Science*. Foram removidas as duplicatas, resultando em 61 artigos, onde foram avaliados todos os títulos, excluindo 27 trabalhos que não respondiam aos critérios da pergunta PICO. Os 34 artigos restantes passaram pela avaliação do resumo para elegibilidade e após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados 5 trabalhos experimentais para leitura completa e todos foram incluídos na revisão, como mostra o no flow chart, adaptado do PRISMA (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção dos estudos



Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS

3.1. CARACTERÍSTICAS DOS TRABALHOS

Três trabalhos utilizaram camundongos e dois trabalhos utilizaram ratos. Dos três que fizeram o estudo em camundongos, dois administraram a metformina via intraperitoneal e um via oral, assim como nos estudos realizados em ratos. A dose intraperitoneal nos camundongos foi de 200 mg/kg nos dois estudos, já a dose via oral variou entre 200 mg/kg e 400 mg/kg. Nos ratos a dose aplicada foi de 500 mg/kg em um trabalho e em outro de 200 mg/kg. Em todos, os experimentos foram realizados apenas com machos e o período de tratamento variou de 7 a 14 dias em camundongos e em ratos de 14 a 29 dias. A tabela 2 mostra as principais características e informações extraídas dos artigos selecionados.

Tabela 2 – Descrição dos estudos encontrados

AUTOR	ANIMAL/ESPÉCIE	DOSE E TEMPO DO TRATAMENTO	TESTES COMPORTAMENTAIS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Gantois et al. (2017)	Camundongos machos	200mg/kg de Metformina via intraperitoneal por 10 dias (DPN21 à DPN31)	Campo aberto; Três câmaras; Autocuidado; Labirinto Aquático de Morris	O tratamento com a metformina apresentou melhora dos déficits de interação social e comportamentos repetitivos em camundongos Fmr1-/y
Wang et al. (2018)	Camundongos machos	200mg/kg de Metformina via intraperitoneal por 7 dias (DPN7 à DPN14)	Campo aberto; Três câmaras; Autocuidado; <i>Marble Burying</i> ; Labirinto em cruz elevado	O tratamento com metformina durante o desenvolvimento neonatal, resgatou os déficits sociais e reduziu o comportamento repetitivo em camundongos BTBR
Ishola et al. (2020)	Ratos machos	500mg/kg de Metformina via oral por 29 dias (DPN21 à DPN50)	Campo aberto; Três câmaras; Labirinto em Y; Labirinto em cruz elevado; Labirinto Aquático de Morris	A metformina resgatou o déficit induzido por VPA na interação social, comportamentos estereotipados repetitivos, ansiedade e declínio cognitivo

AUTOR	ANIMAL/ESPÉCIE	DOSE E TEMPO DO TRATAMENTO	TESTES COMPORTAMENTAIS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Deng et al. (2022)	Camundongos machos	400mg/kg de Metformina via oral por duas semanas (DPN21 à DPN35)	Campo aberto; Três câmaras; <i>Marble Burying</i> ; Labirinto em cruz elevado; Autocuidado	Os camundongos tratados com Metformina reduziram a hiperatividade no teste de campo aberto e aumentaram as interações sociais no teste das três câmaras.
Atia et al. (2023)	Ratos machos	200mg/kg de Metformina via oral por duas semanas (DPN21 à DPN35)	Três câmaras; Autocuidado; Transição de claro e escuro	Os grupos expostos ao VPA e tratados com metformina obtiveram melhoria dos déficits sociais semelhantes ao TEA, dos comportamentos repetitivos e da ansiedade.

Fonte: Autoria própria. Legenda: DPN, Dia Pós-Nascido. VPA, Ácido Valpróico. TEA, Transtorno do Espectro Autista.

4. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados a partir dos artigos analisados nesta revisão reforçam que a Metformina é um fármaco que pode auxiliar na melhora dos sintomas comportamentais no TEA, como sociabilidade, comportamentos estereotipados e repetitivos, hiperatividade e ansiedade.

Os estudos experimentais ressaltaram a necessidade de iniciar a administração de metformina nas primeiras semanas de vida após o desmame, confirmando que mesmo em um período menor de tratamento já é possível observar efeitos benéficos. Por isso, é consenso que as intervenções precoces voltadas para as principais deficiências sociais do TEA são cruciais para atingir um resultado a longo prazo da doença (BURNSIDE et al., 2017).

Estudos clínicos analisaram o efeito da metformina concentrada na memória espacial e verbal de crianças e adolescentes com TEA na faixa etária de 6 a 17 anos durante 16 semanas, porém foi possível observar que a Metformina apresentou efeito nesses parâmetros (ARMAN et al., 2018). A partir disso, torna-se relevante que outros estudos clínicos sejam realizados utilizando a metformina de forma precoce, a partir do primeiro ano de vida, visto que em

estudos pré-clínicos, a administração em animais em uma faixa etária equivalente, foi capaz de reverter os déficits de memória espacial induzidos por VPA, assim como apresentou melhoras no aprendizado (WANG et al., 2018).

Dentro dos resultados apresentados nos estudos pré-clínicos, a melhora mais relevante foi a de interação social através do teste das três câmaras, onde a administração de metformina produziu um aumento significativo no tempo gasto com o animal do que apenas com o objeto, assim como preveniu significativamente a redução induzida pelo VPA no tempo gasto na nova câmara de animais e aumentou o tempo gasto na câmara com animal familiar. Dessa forma, o déficit induzido por VPA no índice de preferência por novidades sociais foi significativamente revertido pela metformina administração (ISHOLA et al., 2020).

Em sua maioria, os artigos pré-clínicos com autismo realizam a indução dos sintomas comportamentais característicos desse transtorno através da administração pré-natal de ácido valpróico. Sabe-se que a indução de TEA pelo VPA se dá através da remodelação da cromatina por inibição de atividade de HDAC, inibição da GABA transaminase, ou via β -catenina-Ras-ERK-p21 (MATSUO et al., 2020). Dessa forma, observa-se que a metformina pode modular a atividade de HDAC e atenuar a sinalização de ERK ativando a via AMPK e assim resgatando aspectos comportamentais patológicos de doenças do neurodesenvolvimento (BANERJEE et al., 2016).

Por outro lado, a Metformina também pode agir inibindo a mTOR, via super expressa no TEA, de forma independente de AMPK através da inativação de GTPases da família Rag ou de forma dependente de p53, através de um aumento da REED1 (Proteína *Regulada no Desenvolvimento e na Resposta ao Dano no DNA 1*). A REDD1 é uma proteína que faz a regulação negativa da mTORC1 e realiza o controle da sobrevivência celular, sendo ativada por meio de respostas aos danos do DNA e depleção de nutrientes, glicocorticóides e insulina (KALENDER ET AL. 2010).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo de ação da metformina tem o potencial para agir na redução dos sintomas comportamentais presentes no Transtorno do Espectro Autista, sendo assim um possível fármaco no tratamento de crianças com esse transtorno, iniciando a administração preferencialmente de forma precoce.

Ressalta-se a importância de realizar estudos pré-clínicos que testem novas doses, assim como estudos clínicos que façam a administração da metformina de forma precoce, ainda nos primeiros anos de vida da criança. Também é relevante sejam realizados ensaios clínicos

multicêntricos randomizados com um número grande de participantes, voltados para um melhor detalhamento do mecanismo de ação desse fármaco e a sua associação com o TEA.

REFERÊNCIAS

AMAN, Michael G. et al. Effects of Metformin on Spatial and Verbal Memory in Children with ASD and Overweight Associated with Atypical Antipsychotic Use. *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology*, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 266-273, maio 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2017.0072>.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub, 2013.

ARNDT, T.L.; STODGELL, C.J.; RODIER, P.M., (2005) The teratology in autism. *Int JDev Neurosci*. Apr-May;23(2-3):189-99.

ATIA, Amany Aa et al. The comparative effectiveness of metformin and risperidone in a rat model of valproic acid-induced autism, Potential role for enhanced autophagy. *Psychopharmacology*, [S.L.], v. 240, n. 6, p. 1313-1332, 3 maio 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-023-06371-1>.

BANERJEE, Poulomi et al. Dysregulation of Wnt-Signaling and a Candidate Set of miRNAs Underlie the Effect of Metformin on Neural Crest Cell Development. *Stem Cells*, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 334-345, 25 nov. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1002/stem.2245>.

DENG, Wenlin et al. Metformin Alleviates Autistic-Like Behaviors Elicited by High-Fat Diet Consumption and Modulates the Crosstalk Between Serotonin and Gut Microbiota in Mice. *Behavioural Neurology*, [S.L.], v. 2022, p. 1-15, 17 fev. 2022. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6711160>.

GANESAN, H., BALASUBRAMANIAN, V., IYER, M., VENUGOPAL, A., SUBRAMANIAM, MD., CHO, SG., et al. mTOR signalling pathway - A root cause for idiopathic autism? *BMB Reports*, v. 52, n. 7, p. 424-433, 31 jul. 2019.

GANTOIS, Ilse et al. Metformin ameliorates core deficits in a mouse model of fragile X syndrome. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 23, n. 6, p. 674-677, 15 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4335>.

INGRAM, J.L., et al., (2000) Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicol Teratol*, 22(3): p. 319-24.

ISHOLA, Ismail O. et al. Novel potential of metformin on valproic acid-induced autism spectrum disorder in rats: involvement of antioxidant defence system. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 650-661, 16 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/fcp.12567>.

KALENDER, Adem et al. Metformin, Independent of AMPK, Inhibits mTORC1 in a Rag GTPase-Dependent Manner. *Cell Metabolism*, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 390-401, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.014>

LABUZEK, K., D. Suchy, et al. (2010). "Quantification of metformin by the HPLC method in brain regions, cerebrospinal fluid and plasma of rats treated with lipopolysaccharide." *Pharmacol Rep* 62(5): 956-965.

LIMA, Matheus Henrique Alves de. Análise das proteínas da via PI3K/mTOR, ciclo celular e apoptose em pacientes portadores de estomatites associadas ao uso de everolimo. Orientador: Fábio de Abreu Alves. 2019. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia., São Paulo, 2019. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/06/998176/mhalima.pdf> Acesso em: 01 de jul. 2023.

MATSUO, Kazuya; YABUKI, Yasushi; FUKUNAGA, Kohji. 5-aminolevulinic acid inhibits oxidative stress and ameliorates autistic-like behaviors in prenatal valproic acid-exposed rats. *Neuropharmacology*, [S.L.], v. 168, p. 107975, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107975>.

WANG, Lian; CAI, Yulong; FAN, Xiaotang. Metformin Administration During Early Postnatal Life Rescues Autistic-Like Behaviors in the BTBR T+ Itpr3tf/J Mouse Model of Autism. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*, [S.L.], v. 12, p. 1-10, 29 nov. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00290>.

CAPÍTULO II

USO E EFICÁCIA DO CANABIDIOL NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

USE AND EFFICACY OF CANNABIDIOL IN AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

DOI: 10.51859/ampla.atc461.1123-2

Alana Silva Pinheiro ¹
Gislei Frota Aragão ²

¹ Acadêmica de Medicina, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil

² Professor Adjunto, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil

RESUMO

Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento que se caracteriza por déficits na comunicação e na interação social, com presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. O canabidiol (CBD) é um dos principais componentes da planta Cannabis sativa que interage com o sistema endocanabinóide humano, gerando modulação de eventos na cognição, responsividade, suscetibilidade a convulsões, nocicepção e plasticidade neuronal. É possível associar o CBD ao tratamento do TEA por meio de algumas abordagens de estudo. O objetivo deste presente capítulo de livro é avaliar estudos clínicos e revisões sistemáticas já existentes na literatura, com o intuito de identificar os mecanismos de ação do CBD nos indivíduos com TEA, associando a possível eficácia desta alternativa terapêutica a fim de fomentar os estudos sobre a relevância desta substância para a medicina atual. O canabidiol age na modulação da excitação e inibição da neurotransmissão por meio de alvos que aumentam ou diminuem a sinalização de glutamato e de GABA, podendo auxiliar nos sintomas do autismo. Esse capítulo é mais uma forma de fomentar o conhecimento sobre o assunto, a fim de evidenciar os possíveis mecanismos e efeitos do CBD, para futuras pesquisas e correlações da substância com patologias diversas, até para além do TEA.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro Autista, Canabidiol, Cannabis, Neurodesenvolvimento

SUMMARY

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition that is characterized by deficits in communication and social interaction, with the presence of repetitive behaviors and restricted interests. Cannabidiol (CBD) is one of the main components of the Cannabis sativa plant that interacts with the human endocannabinoid system, generating modulation of events in cognition, responsiveness, susceptibility to seizures, nociception and neuronal plasticity. It is possible to associate CBD with the treatment of ASD through some study approaches. The objective of this present book chapter is to evaluate clinical studies and systematic reviews already existing in the literature, with the aim of identifying the mechanisms of action of CBD in individuals with ASD, associating the possible effectiveness of this therapeutic alternative in order to encourage studies on the relevance of this substance to current medicine. Cannabidiol acts in the modulation of excitation and inhibition of neurotransmission through targets that increase or decrease glutamate and GABA signaling, and may help with autism symptoms. This chapter is one more way to promote knowledge on the subject, in order to highlight the possible mechanisms and effects of CBD, for future research and correlations of the substance with different pathologies, even beyond ASD.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder, Cannabidiol, Cannabis, Neurodevelopment

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento que se caracteriza por déficits na comunicação e na interação social, com presença de comportamentos repetitivos e interesses restritos. Alguns sintomas podem aparecer conjuntamente ao TEA, como irritabilidade, comportamentos desafiadores e automutilação, principalmente nos casos deste transtorno associado à deficiência intelectual. Além disso, outros sintomas são também recorrentes nessa condição, como depressão, ansiedade, déficit de atenção e hiperatividade, e problemas no sono. Esses fatores favorecem a exclusão social e o isolamento dos indivíduos que os possuem (Fusar-Poli, L. et. al., 2020; Junior, E. et. al., 2022).

O canabidiol (CBD) é um dos principais componentes da planta *Cannabis sativa*, sendo muito estudado para utilização no tratamento de espasticidade, distúrbios do sono, dor, esclerose múltipla, ansiedade e fobia. Os componentes da planta, inclusive o canabidiol, interagem com o sistema endocanabinóide humano, gerando modulação de eventos na cognição, responsividade, suscetibilidade a convulsões, nocicepção e plasticidade neuronal. O sistema endocanabinóide em humanos é composto essencialmente por dois receptores (CB1 e CB2), por endocanabinóides que ativam esses receptores e por enzimas responsáveis pela síntese dessas substâncias (Junior, E. et. al., 2022).

Juntamente ao CBD, o THC (Delta-9-hidrocanabidiol) faz parte dos componentes da *Cannabis*, sendo também estudadas as suas propriedades terapêuticas. Embora seja um componente psicoativo, parece haver relação com aumento do tempo de sono, causando efeito sedativo, e com diminuição da atividade locomotora, que pode auxiliar na ansiedade. Logo, compostos de THC e CBD em algumas proporções podem ser relevantes para melhoras significativas em algumas condições (Fusar-Poli, L. et. al., 2020).

Existem evidências de que o tratamento convencional do TEA, que inclui antipsicóticos atípicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, estimulantes e ansiolíticos, é utilizado para melhorar alguns sintomas como agitação e comportamento obsessivo-compulsivo. No entanto, esses medicamentos geram alguns efeitos colaterais, como nefropatia e síndromes metabólicas, e a responsividade ao tratamento é muitas vezes insuficiente, levando a sociedade a questionar a real eficácia do uso dessas terapêuticas e a propor novas opções para o tratamento do TEA (Junior, E. et. al., 2022).

Dentro disso, embora não haja certezas quanto à etiologia do TEA, estudos revelam que é possível haver alterações no sistema endocanabinóide em indivíduos com TEA, o que afetaria as respostas emocionais e a interação social. Isso levanta a hipótese da capacidade do

canabidiol de regular esses sintomas. Há ainda a possibilidade de auxílio do CBD no tratamento do TEA devido à sua eficácia nas convulsões da Síndrome de Dravet e Lennox-Gastaut, já que é uma substância aprovada para uso oral nessas duas formas de epilepsia em crianças com mais de 2 anos. Uma vez que a epilepsia e o TEA, que possuem ocorrência simultânea em muitos casos, compartilham e associam alguns mecanismos neuropatológicos, o uso do CBD parece apontar benefícios para ambas as condições (Fusar-Poli, L. et. al., 2020).

Diante do exposto, é possível associar o CBD ao tratamento do TEA por meio de algumas abordagens de estudo. O objetivo deste presente capítulo de livro é avaliar estudos clínicos e revisões sistemáticas já existentes na literatura, com o intuito de identificar os mecanismos de ação do CBD nos indivíduos com TEA, associando a possível eficácia desta alternativa terapêutica a fim de fomentar os estudos sobre a relevância desta substância para a medicina atual.

2. MÉTODOS

Foram utilizadas para construção do capítulo duas bases de dados, sendo elas a EMBASE e a PUBMED. Na EMBASE foram utilizados filtros para os anos de 2018, 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023, sendo selecionados somente *clinical trials* e revisões sistemáticas. Os descritores usados foram “autismo” e “cannabidiol”, com o operador booleano “and” entre elas. Inicialmente, foram encontrados nessas condições 26 resultados, dos quais somente 4 mostraram-se realmente dentro do proposto segundo seleção por título. No entanto, para a realização final da seleção, 2 foram excluídos de acordo com a leitura do material. Por fim, 2 artigos foram utilizados pela base EMBASE.

Já na base PUBMED, foram utilizados filtros em relação aos últimos 5 anos, com seleção direcionada para *clinical trials* e revisões sistemáticas. Os descritores usados foram “autism spectrum disorder” e “cannabidiol”, sendo relacionados pelo operador booleano “and”. Dos 10 resultados, somente 3 foram selecionados por título. No entanto, desses 3, 1 possuía correspondência ao artigo já selecionado da base EMBASE. Logo, foram totalizados também 2 artigos da base PUBMED.

Em suma, para a confecção do presente capítulo, foram filtrados e selecionados ao total 4 estudos, sendo 2 revisões sistemáticas e 2 *clinical trials*, que abordavam diretamente o TEA e o uso do canabidiol.

3. RESULTADOS

Diante dos estudos avaliados, foi possível identificar as diferentes abordagens de ações do canabidiol no TEA e as possíveis eficácias dessas ações. Para melhor discutir esses tópicos, os resultados foram separados em tabela, conforme título do estudo, seu tipo, seu ano de publicação, a ação apresentada do canabidiol no TEA, a possível eficácia nos sintomas, e contrapartidas observadas (Tabela 1).

Tabela 1: Principais informações obtidas no artigo selecionados

Título, tipo e ano do estudo	Ação do Canabidiol no TEA	Eficácia nos sintomas	Contrapartidas
<i>Cannabinoids for People with ASD: A Systematic Review of Published and Ongoing Studies</i> Revisão sistemática 2020	CBD aumenta o sistema excitatório de glutamato em regiões subcorticais e diminui em regiões corticais de indivíduos com e sem TEA. CBD diminui a transmissão inibitória de GABA em regiões críticas e subcorticais de indivíduos com TEA, enquanto aumenta em indivíduos neurotípicos.	Os canabinóides, compostos com diferentes proporções de CBD e THC, possuem efeitos benéficos no TEA para sintomas comportamentais, hiperatividade e distúrbios do sono, causando menos efeitos colaterais que os medicamentos convencionais e reduzindo significativamente a frequência e a intensidade de convulsões em pacientes com epilepsia comórbida.	Mudanças nos sintomas centrais foram pouco explorados. Não há estudo relacionado ao efeito do CBD nos sintomas do comportamento repetitivo e do interesse restrito. Existem efeitos adversos dos canabinóides, como sonolência, aumento do apetite e irritabilidade. Um episódio psicótico grave foi relatado e relacionado ao uso da solução em óleo do canabinóide em um estudo.
<i>Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review</i> Revisão sistemática 2022	CBD agiria inibindo o ácido graxo amida hidrolase (FAAH), que é responsável por degradar o AEA, um endocanabinóide que sua diminuição pode ser associada a sintomas do TEA. Isso aumentaria AEA nas fendas sinápticas, reduzindo sintomas do TEA.	Produtos da Cannabis melhoraram sintomas relacionados ao TEA, como automutilação e acessos de raiva, hiperatividade, problemas de sono, ansiedade, agitação psicomotora, irritabilidade, agressividade, sensibilidade sensorial, cognição, atenção, interação social, alteração da linguagem, depressão e inquietação. Estudos revelam que THC pode ajudar na hiperatividade, agressividade, estereotípias e falas impróprias, no entanto, não deve ser usado puro, devido ao efeito psicoativo.	Produtos da Cannabis podem causar efeitos adversos como distúrbios do sono, inquietação, irritabilidade moderada, aumento do apetite, hiperemia conjuntival, problemas no comportamento, diminuição da cognição, fadiga e agressão/agitação, mesmo que de forma mais branda que os medicamentos convencionais.
<i>The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD)</i> Clinical trial 2019	O CBD age na modulação da excitação e inibição da neurotransmissão, por meio de alvos que aumentam ou diminuem a sinalização de glutamato e de GABA, o que gera respostas nas flutuações de baixa frequência e nas conectividades funcionais. No TEA, esses mecanismos são diferentes.	CBD com alteração na conectividade funcional no vermis, mas não no giro fusiforme em indivíduos com TEA.	Estudo avalia impacto da administração aguda do CBD, não possuindo visão sobre os efeitos a longo prazo.

Título, tipo e ano do estudo	Ação do Canabidiol no TEA	Eficácia nos sintomas	Contrapartidas
<i>Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial</i> Clinical trial 2021	Não se aplica.	Extrato da planta causa melhoras significativas nos principais sintomas do TEA.	Presença de sonolência.

4. DISCUSSÃO

O FDA (*US Food and Drug Administration*) aprovou risperidona e aripiprazol para o tratamento de crianças e adolescentes com Transtorno do Espectro Autista. Embora esses medicamentos sejam usados para contornar alguns sintomas comportamentais, não auxiliam significativamente nas questões centrais do transtorno. Existem também alguns antipsicóticos, estabilizadores de humor, antidepressivos e estimulantes que auxiliam no tratamento, porém causam muitos efeitos adversos, como perda de peso, ganho de peso, dislipidemia, diabetes e síndrome metabólica. Por esse motivo, alternativas terapêuticas são estudadas, dentre elas o Canabidiol. Essa substância em forma de compostos com THC em diferentes proporções possui efeitos benéficos nos sintomas comportamentais, hiperatividade e distúrbios do sono do TEA, causando menos efeitos colaterais que os medicamentos convencionais. Estudos revelam ainda que o THC pode ajudar na hiperatividade, agressividade, estereotipias e falas impróprias, mas devido ao efeito psicoativo, é utilizado com CBD para neutralizar esse efeito (Fusar-Poli, L. et. al., 2020; Junior, E. et. al., 2022).

O canabidiol age, então, na modulação da excitação e inibição da neurotransmissão por meio de alvos que aumentam ou diminuem a sinalização de glutamato e de GABA. Assim, ele desempenha papel crucial na regulação de flutuações de baixa frequência e nas conectividades funcionais. No entanto, no TEA, esses alvos encontram-se alterados, o que gera respostas diferentes em relação aos indivíduos neurotípicos. Há indícios de redução de receptores GABA no giro fusiforme, de ácido glutâmico descarboxilase (que converte glutamato em GABA), e de células inibitórias de Purkinje no vermis em autistas. Essa evidência gera a hipótese sobre a possibilidade de o canabidiol aumentar as flutuações de baixa frequência e as conectividades funcionais nos locais onde o GABA está prejudicado (Pretzsch, C. M. et. al., 2019).

Entretanto, um estudo sobre o papel dos fitocanabinóides no autismo, realizado com 30 pessoas, 13 autistas e 17 não autistas, controlado por placebo, randomizado e duplo-cego no Reino Unido demonstrou que o CBD modula a atividade do giro fusiforme e que a amplitude

fracionada de flutuações de baixa frequência dessa região sofre alterações nos indivíduos neurotípicos, assim como a região do vermis. No entanto, em indivíduos com TEA, houve alteração na conectividade funcional no vermis, mas não no giro fusiforme, o que pode ser explicado por conexões limitadas do fusiforme nesses indivíduos (Pretzsch, C. M. et. al., 2019).

Estudos observaram também a diferença de resposta dos sistemas neurais em indivíduos com e sem TEA, sendo em ambos os grupos utilizados o CBD oral de 600 mg e uma substância placebo. Como resultados, o mecanismo de ação do CBD no sistema excitatório de glutamato foi igual em ambos os grupos, porém o sistema inibitório de GABA foi diferente nos indivíduos com TEA, o que sustenta a hipótese de o TEA possuir fisiologia do sistema GABAérgico diferente dos indivíduos neurotípicos. (Junior, E. et. al., 2022) Paralelamente a isso, a epilepsia é uma das condições que mais aparecem concomitantemente ao autismo, sendo convulsões e anormalidades não epilépticas associadas aos comportamentos mais frequentes do TEA. Dessa forma, tratamentos voltados para as convulsões da epilepsia podem auxiliar no tratamento dos sintomas do autismo, pois ambas as manifestações possuem desequilíbrio entre excitação e inibição do sistema nervoso central. Dentro disso, o CBD pode alterar o sistema GABAérgico, atuando como os antiepilépticos (Fusar-Poli, L. et. al., 2020).

Outra análise feita é que o sistema endocanabinóide possui relevância na modulação de emoções, comportamento, interação social, susceptibilidade a convulsões, cognição, nocicepção e plasticidade. Isso levanta hipóteses do envolvimento dele nos mecanismos do TEA. Corroborando com isso, alguns estudos têm demonstrado a existência de níveis baixos de Anandamida (AEA), endocanabinóide desse sistema, em indivíduos com autismo. Outros estudos apontam para a ação do CBD inibindo o ácido graxo amida hidrolase (FAAH), que é responsável por degradar o AEA. Logo, os produtos de Cannabis poderiam aumentar AEA nas fendas sinápticas, promovendo melhoras nos sintomas causados pela redução do sistema endocanabinóide nesse transtorno (Junior, E. et. al., 2022).

Um outro estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e realizado em Jerusalém com 150 participantes abordou o efeito do extrato de Cannabis na melhora das avaliações comportamentais de crianças e adolescentes com TEA. Foram separados 3 grupos: placebo oral, extrato da planta com CBD e THC na proporção de 20:1, e CBD puro e THC puro na mesma proporção, com os participantes passando por 2 períodos de tratamento diferentes e espaçados entre 4 semanas. Como resultados, não foram apresentadas vantagens do uso do extrato da planta em relação ao CBD e THC puros, mesmo assim o extrato apresentou melhoras significativas nos principais sintomas do TEA, com efeitos adversos aceitáveis, como a sonolência (Aran, A. et. al., 2021).

Embora haja evidências de os produtos da Cannabis causarem efeitos adversos como distúrbios do sono, inquietação, irritabilidade moderada, aumento do apetite, hiperemia conjuntival, problemas no comportamento, diminuição da cognição, fadiga e agressão/agitação, essas ocorrências são mais brandas que as dos medicamentos convencionais. Há estudos também que utilizaram medicamentos junto aos canabinóides, o que afeta a certeza sobre a origem dos efeitos colaterais. Entre as análises, um caso relatado de uso de CBD causou episódio psicótico grave, porém a suspensão da solução em óleo da substância e a inclusão de antipsicótico resolveu a situação (Fusar-Poli, L. et. al., 2020; Junior, E. et. al., 2022).

Em suma, não há muitas evidências da ação do CBD nos sintomas centrais, nem nos sintomas de comportamentos repetitivos e de interesse restrito. Nem há homogeneidade entre os estudos quanto às concentrações de THC e CBD utilizadas, além de possuírem diferentes estratégias e ferramentas de análise, o que demonstra a necessidade de mais estudos baseados na homogeneidade dos grupos e das condições de coleta de dados, a fim de construir uma literatura mais fundamentada sobre o assunto (Fusar-Poli, L. et. al., 2020). Desse modo, é imprescindível a produção de novos estudos voltados para o uso dos derivados da Cannabis, a fim de sanar as dúvidas sobre os efeitos desses produtos e ampliar as opções terapêuticas existentes.

5. CONCLUSÃO

O canabidiol enfrenta ainda muitos desafios quanto a sua utilização como medicamento, uma vez que os estudos são escassos e não possuem certeza quanto aos seus resultados. Dentro disso, é importante que a comunidade científica busque novos métodos de análise da eficácia do CBD nas diversas condições nos indivíduos, inclusive o Transtorno do Espectro Autista. As propriedades neurais dos componentes da planta Cannabis são de extrema relevância para a medicina atual e são muito promissoras para a medicina futura. Posto isso, esse capítulo é mais uma forma de fomentar o conhecimento sobre o assunto, a fim de evidenciar os possíveis mecanismos e efeitos do CBD, para futuras pesquisas e correlações da substância com patologias diversas, até para além do TEA.

REFERÊNCIAS

ARAN, Adi et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. **Molecular autism**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2021.

FUSAR-POLI, Laura et al. Cannabinoids for people with ASD: a systematic review of published and ongoing studies. **Brain sciences**, v. 10, n. 9, p. 572, 2020.

PRETZSCH, Charlotte M. et al. The effect of cannabidiol (CBD) on low-frequency activity and functional connectivity in the brain of adults with and without autism spectrum disorder (ASD). **Journal of Psychopharmacology**, v. 33, n. 9, p. 1141-1148, 2019.

SILVA JUNIOR, Estácio Amaro da et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. **Trends in psychiatry and psychotherapy**, v. 44, p. e20200149, 2021.

CAPÍTULO III

USO DE PLANTAS MEDICINAIS PARA O TRATAMENTO DO DECLÍNIO COGNITIVO INDUZIDO POR QUIMIOTERAPIA: UMA MINI-REVISÃO

USE OF MEDICINAL PLANTS FOR THE TREATMENT OF CHEMOTHERAPY-INDUCED COGNITIVE IMPAIRMENT: A MINI-REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.atc461.1123-3

Quezia Damaris Jones Severino Vasconcelos¹
Gislei Frota Aragão²

¹ Nutricionista. Mestre em Farmacologia Clínica pela Universidade Federal do Ceará. Doutoranda em Ciências Fisiológicas – Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil.

² Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas - Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil

RESUMO

O declínio cognitivo induzido pela quimioterapia (DCIQ) acomete uma grande parcela de indivíduos que fazem e/ou fizeram tratamento quimioterápico prejudicando sua qualidade de vida. Os sintomas variam de leve confusão mental à perda de memória e dificuldade de concentração. A fitoterapia e o uso de plantas medicinais e/ou moléculas derivadas de plantas surgem como uma alternativa de intervenção podendo melhorar diversos aspectos fisiológicos do DCIQ. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo discutir artigos publicados que envolvem especificamente o tratamento do DCIQ com plantas medicinais e/ou derivados. Foram encontrados 5 estudos pré-clínicos que utilizaram diferentes tipos de plantas medicinais e/ou compostos derivados de plantas. Em todos eles, o uso dessas substâncias melhorou parâmetros relacionados com memória, aprendizagem e cognição, além de estresse oxidativo e inflamação a nível do sistema nervoso central. As espécies e/ou moléculas citadas nos estudos foram: *Thunbergia erecta*, *Hypericum perforatum* L., *Piperlongumine*, *Berberine* e *Polydatin*. Os trabalhos avaliados demonstraram melhoras significativas com o uso de substâncias derivadas de plantas e/ou fitoterápicos em relação aos parâmetros relacionados ao DCIQ. Entretanto, nenhum trabalho clínico foi encontrado enfatizando a importância de se realizar pesquisas em humanos e ensaios randomizados, já que nos estudos *in vivo* e *ex vivo*, o uso de plantas medicinais apresentam bons resultados.

Palavras-chave: Câncer. Declínio Cognitivo Induzido pela Quimioterapia. Fitoterapia. Plantas medicinais.

ABSTRACT

Chemotherapy-induced cognitive impairment (CICI) affects many people who are undergoing and/or have undergone chemotherapy and impairs their quality of life. Symptoms range from mild mental confusion to memory loss and difficulty concentrating. Phytotherapy and the use of medicinal plants and/or plant molecules are emerging as an intervention that can improve several physiological aspects of CICI. Therefore, this study aims to address works that specifically focus on CICI and its treatment with medicinal plants and/or herbal agents. Five preclinical studies were found that used different types of medicinal plants and/or herbal agents. In all studies, the use of these compounds improved parameters related to memory, learning, and cognition, as well as oxidative stress and inflammation at the central nervous system level. The species and/or molecules mentioned in the studies were: *Thunbergia erecta*, *Hypericum perforatum* L., *Piperlongumine*, *Berberine*, and *Polydatin*. The evaluated papers show significant improvements in using herbal substances and/or herbal medicines on parameters related to CICI. However, no clinical work was found, which emphasizes the importance of conducting human research and randomized trials, since *in vivo* and *ex vivo* studies show good results with the use of medicinal plants.

Keywords: Cancer. Chemotherapy-induced cognitive impairment. Phytotherapy. Medicinal plants.

1. INTRODUÇÃO

O declínio cognitivo induzido pela quimioterapia (DCIQ), do inglês *chemotherapy-induced cognitive impairment*, é uma desordem debilitante que pode acometer indivíduos com câncer que fazem tratamento quimioterápico. Essa condição é caracterizada por vários sintomas de declínio cognitivo, como problemas na concentração, memória e aprendizagem que podem impactar a qualidade de vida de pacientes oncológicos. Na verdade, esses sintomas podem persistir por anos, mesmo após essa intervenção. Os mecanismos por trás dessas manifestações são diversos, contudo o aumento da inflamação e estresse oxidativo no sistema nervoso central (SNC) ocasionados pela toxicidade dos agentes antineoplásicos estão implicados. Dessa forma, compostos com atividade anti-inflamatória e antioxidante poderiam ser benéficos, podendo até mesmo retardar ou prevenir o aparecimento do DCIQ (GIBSON; MONJE, 2019; GUTMANN, 2019).

O uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças é bem antigo, ocorre desde os primórdios das civilizações humanas, sendo descrito por gregos, egípcios e chineses há mais de 2000 anos. No decorrer dos anos, essa prática se tornou cada vez mais comum, no qual a pesquisa científica corroborava com os achados já feitos pelas tradições populares (BRASIL, 2019). O reino vegetal é rico em espécies e, dessa forma, potencialidades medicinais para prevenção e tratamento de diversas complicações fisiológicas (FILHO; ZANCHETT, 2020). O câncer, como uma doença crônica e de grande importância epidemiológica, social e fisiológica, se torna um alvo importante para o uso de plantas medicinais que podem servir como coadjuvante no tratamento, além de amenizar os efeitos colaterais de quimioterápicos, como o DCIQ (HABIBEH et al., 2020; HO et al., 2021).

Portanto, o objetivo desta mini revisão foi analisar a literatura quanto a publicação de trabalhos, clínicos e experimentais, que abordassem a utilização de plantas medicinais, fitoterápicos e/ou substâncias extraídas do reino vegetal, frente ao tratamento complementar para o declínio cognitivo induzido pela quimioterapia, caracterizando as principais espécies encontradas e seus possíveis benefícios.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Duas bases de dados foram utilizadas: MEDLINE (via Pubmed) e *Web of Science* (via Portal Periódicos da Capes). Os seguintes descritores, conforme o *Medical Subject Headings* (MeSH), foram utilizados: “*Medicinal Plants*”, “*Medicinal Herbs*”, “*Cancer*”, “*Phytotherapy*”,

“Herbal Medicine”, “Neurotoxicity”, “Chemobrain” e “Chemotherapy-Related Cognitive Impairment”.

Foram empregadas oito estratégias de busca distintas: “CANCER” AND “PHYTOTHERAPY” AND “NEUROTOXICITY”; “CANCER” AND “MEDICINAL PLANTS” AND “NEUROTOXICITY”; “CANCER” AND “HERBAL MEDICINE” AND “NEUROTOXICITY”; “CANCER” AND “MEDICINAL HERBS” AND “NEUROTOXICITY”; “CANCER” AND “PHYTOTHERAPY” AND “CHEMOBRAIN”; “CANCER” AND “MEDICINAL PLANTS” AND “CHEMOBRAIN”; “CANCER” AND “PHYTOTHERAPY” AND “CHEMOTHERAPY-RELATED COGNITIVE IMPAIRMENT” e “CANCER” AND “MEDICINAL PLANTS” AND “CHEMOTHERAPY-RELATED COGNITIVE IMPAIRMENT”. O período de publicação escolhido foi 2017-2023, sendo aceitos apenas trabalhos publicados em inglês.

2.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Para a definição do tema do trabalho seguiu o formato PICO, uma ferramenta comumente utilizada para designar a pergunta de pesquisa, facilitando o processo de busca na literatura (LIBERATI et al., 2009). Portanto, os critérios de seleção dos estudos foram: 1) População, humanos (qualquer idade) com DCIQ e/ou animais induzidos com DCIQ; 2) Intervenção, utilização de fitoterapia e/ou plantas medicinais; 3) Controle, grupos comparativos sem utilização de fitoterapia e/ou plantas medicinais; 4) Desfecho, melhora dos sintomas da DCIQ; 5) Tipo de estudo, ensaios clínicos randomizados, estudos transversais e prospectivos, e/ou modelos experimentais. A pergunta PICO está descrita na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição da pergunta PICO.

	Descrição
População	Pacientes com câncer (qualquer idade) que apresentam DCIQ, com diagnóstico clínico, e/ou animais (qualquer espécie) induzidos com características de DCIQ.
Intervenção	Utilização de extratos e/ou resina de plantas medicinais e/ou fitoterapia e/ou moléculas extraídas de plantas como tratamento coadjuvante para o DCIQ (qualquer dose).
Controle	Intervenções controle tipo placebo, sem tratamento com fitoterapia e/ou plantas medicinais, e/ou com um medicamento de comparação para efeito da intervenção.
Desfecho	Melhora de sintomas decorrentes do DCIQ, como a neurotoxicidade, memória e parâmetros de estresse oxidativo.
Tipo de estudo	Ensaio clínicos randomizados, crossover, duplo-cego placebo controlado, estudos prospectivos e/ou experimentais.

Legenda: DCIQ, declínio cognitivo induzido por quimioterapia. Fonte: Autoria própria.

2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos neste trabalho artigos que abordaram o tema proposto, conforme a pergunta PICO. Não teve limitação de idade para os pacientes com câncer e nem para os animais em estudos experimentais. A intervenção foi abrangente para o uso de extratos e/ou resina de plantas medicinais, assim como fitoterapia e/ou moléculas extraídas de plantas, podendo vir de qualquer espécie da flora. Portanto, poderiam incluir materiais vegetais e/ou derivados de plantas ou partes de plantas, ou seja, folhas, caules, brotos, flores, raízes ou tubérculos. Também não teve limite para o tempo de tratamento com esses compostos, dose e método de administração.

2.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos trabalhos com pacientes com câncer e DCIQ que faziam outros tratamentos concomitantes com a quimioterapia, como por exemplo a radioterapia. O objetivo era analisar apenas a influência dos quimioterápicos, portanto, sendo excluídos outros tipos de tratamento para o câncer. Não foram incluídos estudos *in vitro*, revisões de qualquer categoria, teses e dissertações. Trabalhos fora do período de publicação (2017-2023) também foram excluídos.

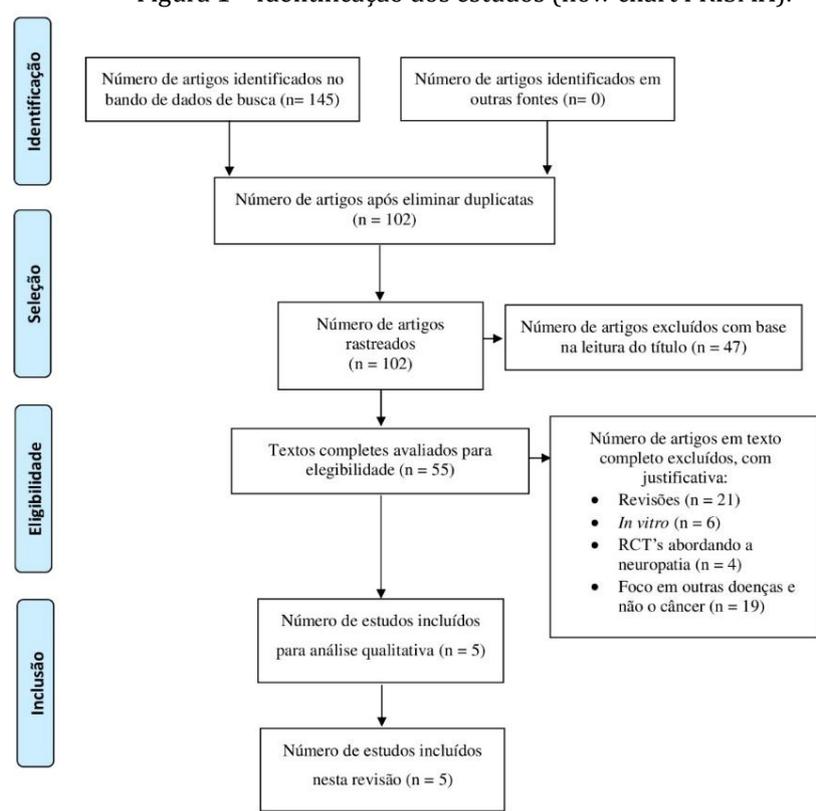
3. RESULTADOS

3.1. SUMÁRIO DOS ARTIGOS ENCONTRADOS

A busca inicial resultou em 145 trabalhos, sendo 42 na base de dados MEDLINE e 103 na base de dados *Web of Science*. Após a remoção de trabalhos em duplicata, restou 102 estudos. Os títulos destes artigos foram avaliados pelo autor (QDJSV), e 47 trabalhos foram considerados irrelevantes conforme a pergunta PICO. Ao todo, 55 artigos restaram para a leitura do resumo e elegibilidade. Baseado nos critérios de exclusão, 50 artigos foram excluídos conforme pode ser visto no *flow chart*, adaptado do PRISMA (Figura 1). Foram incluídos para leitura completa apenas 5 trabalhos, todos experimentais.

Cabe ressaltar que nenhum trabalho em humanos que abordasse o tema foi encontrado. Possivelmente, a pergunta proposta estava muito específica, pois a população, além de precisar serem pacientes com câncer, deveriam apresentar o diagnóstico clínico de DCIQ e não fazerem nenhum outro tipo de tratamento (somente a quimioterapia). Além disso, a intervenção precisava ser com o uso de plantas medicinais e/ou fitoterapia. Desse modo, é nítido que existe uma lacuna quanto a realização de trabalhos clínicos nessa temática.

Figura 1 – Identificação dos estudos (flow chart PRISMA).



Fonte: Autoria própria.

3.2. CARACTERÍSTICAS DOS TRABALHOS

Quatro trabalhos utilizaram ratos, sendo três da linhagem Wistar e um da linhagem Sprague-Dawley. Apenas um trabalho encontrado utilizou camundongos, C57BL/6. O fármaco usado para a indução do DCIQ variou entre os estudos, sendo doxorubicina (2 mg/kg/4 semanas) e ciclofosfamida (50 mg/kg/1x semana/4 semanas) os mais prevalentes. Os seguintes fitoterápicos e/ou substâncias extraídas de plantas foram citadas: *Thunbergia erecta*, *Hypericum perforatum* L. (HP L.), *Piperlongumine* (PLD), *Berberine* (BBR) e *Polydatin* (PLD). O tempo de tratamento variou de 3 a 12 semanas. Nos 5 estudos experimentais, o tratamento melhorou parâmetros neurocomportamentais, além da neuroinflamação e estresse oxidativo.

Tabela 2 – Principais características encontradas nos estudos selecionados.

Autor(es) (ano)	Espécie animal	Droga de indução (dose)	Planta/Molécula utilizada (dose)	Tempo de intervenção	Principais resultados
El-Din et al. (2023)	Ratos Wistar machos (180-200 g) n = 12/grupo	Doxorrubicina (4 mg/kg/semana) e ciclofosfamida (40 mg/kg/semana)	<i>Thunbergia erecta</i> – extrato alcoólico da folha (50, 100 e 250 mg/kg/5x por semana)	3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - A avaliação da citotoxicidade do extrato com os agentes quimioterápicos se mostrou segura. - O tratamento com o extrato preveniu a perda de peso ocasionada pelos agentes quimioterápicos. - Os animais tratados com o extrato (nas três doses) melhoraram parâmetros de aprendizagem quando comparados aos animais induzidos. - Avaliação no teste <i>moris water maze</i> mostrou melhor resultado na dose maior do extrato (200 mg/kg).
Khalil et al. (2023)	Ratos Wistar machos (170-200 g) n = 7/grupo	Cisplatina (10 mg/kg/dia/dose única dia 14)	<i>Hypericum perforatum</i> L. (HP L.) (100 mg/kg/dia)	3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - Ratos administrados com cisplatina reduziram atividade motora, <i>rearing</i> (campo aberto) e alternância (Y-maze). Contudo, o tratamento com HP L. reverteu isso. - Comparados grupos com cisplatina e cisplatina + tratamento, teve melhoras nas enzimas antioxidantes no cérebro. - Além disso, o HP L. também melhorou peroxidação lipídica e citocinas inflamatórias TNF-α, IL-1β e IL-6.
Ntagwabira et al. (2022)	Camundongos C57BL/6 fêmeas (16 semanas de idade) n = 12/grupo	Ciclofosfamida (50 mg/kg/semana), doxorrubicina (2 mg/kg/semana) e docetaxel (8	<i>Piperlongumine</i> (PL) – 2 mg/kg/semana	12 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - O uso do TAC reduziu peso dos animais. - O TAC também diminuiu parâmetros de

Autor(es) (ano)	Espécie animal	Droga de indução (dose)	Planta/Molécula utilizada (dose)	Tempo de intervenção	Principais resultados
		mg/kg/semana) - TAC			sociabilidade, o tratamento com PL reduziu isso. - Análise proteômica revelou que TAC apresenta proteínas relacionadas com disfunção mitocondrial, dano ao DNA, e estresse oxidativo.- Quando comparado o resultado da proteômica no grupo TAC com o grupo tratado com PL, esse último revelou proteínas benéficas relacionadas com diminuição de vias negativas.
Shaker et al. (2021)	Ratos Wistar machos (150-200 g) n = 15/grupo	Doxorrubicina (2 mg/kg/semana)	<i>Berberine</i> (BBR) – 50 e 100 mg/kg/5x por semana	4 semanas	- O tratamento com o BBR mitigou os efeitos adversos relacionados a cognição e memória provocadas pela doxorrubicina (testes <i>passive avoidance</i> , <i>y-maze</i> e <i>water maze</i>). - BBR na dose de 100 mg/kg melhorou danos ao hipocampo (estresse oxidativo, inflamação e morte celular) ocasionados pela doxorrubicina. - BBR nas doses de 50 e 100 mg/kg diminuiu concentração de TNF- α , IL-1 β e NF-KB.

Autor(es) (ano)	Espécie animal	Droga de indução (dose)	Planta/Molécula utilizada (dose)	Tempo de intervenção	Principais resultados
Tong et al. (2020)	Ratos Sprague-Dawley machos (210-230 g) n = 6/grupo	Doxorrubicina (2 mg/kg/semana)	<i>Polydatin</i> (PLD) – 50 mg/kg/dia	4 semanas	- PLD melhorou padrões comportamentais de cognição e memória espacial (teste <i>water maze</i>). - A coadministração de PLD e doxorrubicina restaurou parcialmente parâmetros histopatológicos no hipocampo. - PDL aliviou parâmetros de estresse oxidativo e neuroinflamação – glutatona reduzida, MDA, TNF- α .

Legenda: s.c., subcutâneo; HP L., *Hypericum perforatum* L.; IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; TAC, ciclofosfamida, doxorrubicina e docetaxel; PL, *Piperlongumine*; BBR, *Berberine*; PLD, *Polydatin*.

3.3. ANÁLISE QUALITATIVA DOS ESTUDOS

Os resultados da pesquisa foram avaliados pelo autor (QDJSV). Os dados dos trabalhos experimentais foram avaliados conforme sua metodologia baseada em alguns parâmetros como: confirmação da aceitação pelo comitê de ética em pesquisa animal, análise e interpretação dos dados adequados, e, presença de conflito de interesses. Qualquer discrepância dos dados foi checada com os respectivos autores dos trabalhos.

4. DISCUSSÃO

4.1. O USO DE QUIMIOTERÁPICOS E O APARECIMENTO DO DCIQ

A quimioterapia é um dos tipos de tratamento para o câncer mais utilizado rotineiramente, no qual um número substancial de pacientes oncológicos faz o uso de agentes antineoplásicos com a finalidade de tratar e/ou combater a doença. Nesse tipo de intervenção, as células cancerígenas conseguem ser reconhecidas por fármacos específicos que as atacam e as destroem ou diminuem sua taxa de crescimento. Na prática clínica, esse tipo de tratamento apresenta bons resultados, no entanto não está livre de prejuízos. Muitos dos fármacos quimioterápicos apresentam efeitos colaterais, que variam de leves a fortes (HILL, 2019; WANG; LEI; HAN, 2018).

Uma consequência já conhecida do uso prolongado e ininterrupto dos fármacos antineoplásicos é o declínio cognitivo induzido pela quimioterapia (DCIQ) ou *chemobrain*.

Manifestações comuns desse efeito adverso são a perda da memória, dificuldade de manter o foco e a atenção, e confusão mental. Esses sintomas costumam persistir mesmo após o tratamento, diminuindo a qualidade de vida das pessoas que já passaram pelo câncer. Trata-se de uma desordem multifatorial que afeta cerca de 60% dos indivíduos que fizeram e/ou fazem o uso da quimioterapia. A sua incidência e severidade variam conforme o tipo de medicamento utilizado, tempo de tratamento e dose administrada (GIBSON; MONJE, 2019; GUTMANN, 2019).

O DCIQ está intimamente relacionado aos danos promovidos às células nervosas. As drogas quimioterápicas podem ocasionar disfunção mitocondrial levando a uma produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), que aumentam o estresse oxidativo. No tecido nervoso, essas espécies reativas acabam por lesionar o DNA das células, além de desencadear processos inflamatórios. Por exemplo, pode ocorrer a diminuição da produção de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), muito importante para a sinaptogênese, neurogênese e gliogênese (CHUNG et al., 2018).

Os mecanismos por trás do DCIQ ainda não estão completamente elucidados, contudo uma ativação da micróglia e astrócitos induzida pelas drogas antineoplásicas parece estar envolvida. Pode existir uma desregulação de neurônios e alterações na plasticidade neuronal. No sistema nervoso central (SNC), a micróglia atua no reconhecimento e apresentação de antígenos e fagocitose de substâncias. Já os astrócitos têm um papel essencial nas sinapses, mantendo a homeostasia do meio extracelular. Ambos os tipos celulares fazem parte da barreira hematoencefálica impedindo que moléculas entrem no SNC (TOLBA et al., 2023; YANG; ZHOU, 2019).

Nos trabalhos experimentais encontrados, alguns fármacos foram utilizados para induzir características de DCIQ nos animais, dentre eles a doxorubicina (DOX), cisplatina (CIS), ciclofosfamida (CPX) e docetaxel (DTX). Em sua maioria, eles promoveram perda de peso, alterações neurocomportamentais relacionadas com aprendizagem, memória e cognição, além de modificações no SNC, com aumento do estresse oxidativo e neuroinflamação. Essas drogas causam citotoxicidade em células precursoras neuronais, inibindo a neurogênese no hipocampo e ocasionam alterações nos oligodendrócitos promovendo defeitos na produção de mielina. Dessa forma, o uso desses fármacos quimioterápicos inicia uma cascata de eventos celulares e moleculares que começa com a ativação da micróglia e astrócitos alterando a função normal dos oligodendrócitos, culminando também com mudanças comportamentais nos animais (CHIANG et al., 2020; JOHN et al., 2022; TONG et al., 2020).

4.2. FITOTERÁPICOS E SUBSTÂNCIAS PROVENIENTES DE PLANTAS E SEUS BENEFÍCIOS PARA O DCIQ

A fitoterapia pode ser definida como a utilização de fitomedicamentos, plantas medicinais e/ou seus extratos para o tratamento de doenças. As plantas medicinais são capazes de restaurar a habilidade do corpo de se proteger e curar, além de regular processos fisiológicos promovendo uma melhora dos estados físicos, mentais e emocionais (EFFERTH et al., 2017). Para os pacientes oncológicos, o emprego de plantas medicinais traria diversos benefícios, em especial pelo seu potencial de prevenção, tratamento do câncer e melhora dos efeitos colaterais. As plantas medicinais apresentam pouca ou nenhuma toxicidade e um custo de produção pequeno, são ricas em compostos antioxidantes e anti-inflamatório e, desse modo, podem auxiliar pacientes oncológicos frente aos sintomas do DCIQ, inclusive mesmo após o tratamento com a quimioterapia (LUO et al., 2019; PARK et al., 2023).

O trabalho realizado com o extrato da folha da planta *Thunbergia erecta*, reverteu parâmetros de dano histopatológico no córtex pré-frontal e hipocampo ocasionados pela administração de DOX e CPX em ratos, como a neurodegeneração e edema. Os autores justificaram, em parte, a melhora do comportamento destes animais devido a melhora histológica nessas áreas cerebrais (EL-DIN; GEORGE; YOUSSEF, 2023). Em outro estudo, foi avaliado o benefício do *Hypericum perforatum* L. quanto a toxicidade induzida pela CIS. Esta droga aumentou consideravelmente o estresse oxidativo e perfil inflamatório neuronal dos animais. Houve uma depleção da superóxido dismutase e catalase, e aumento da peroxidação lipídica, além de alterações em genes relacionados ao estado oxidativo como PON-3 e GPX. Também teve aumento de NFκB, um fator responsável por ativação de vias pró-inflamatórias. Contudo, o tratamento com o *Hypericum perforatum* L. reverteu todos esses parâmetros. A atividade antioxidante desse fitoterápico foi atribuída à sua composição rica em compostos fenólicos, que agem como sequestradores de radicais livres beneficiando o tecido neuronal (KHALIL et al., 2023).

A berberina é um alcaloide de ocorrência natural presente em diversas espécies de plantas, como *Berberis vulgaris* e *Berberis aristata*. Esse composto é utilizado há muito tempo pela medicina tradicional chinesa e a *Ayurvedica*. Os benefícios desse alcalóide são muitos, desde o tratamento para a diabetes como para doenças digestivas (CHANDER et al., 2017). Em um estudo encontrado nesta revisão, o *Berberine* melhorou diversos parâmetros de DCIQ ocasionados pela administração isolada da DOX. O tratamento atenuou a resposta inflamatória promovida por esse quimioterápico, principalmente devido a inibição da via NFκB, o que pode levar a uma diminuição tanto a síntese como liberação de citocinas pró-inflamatórias. Além

disso, o *Berberine* melhorou a integridade da função mitocondrial, com a diminuição de fatores pró-apoptóticos, como BCL2 e caspase-3 (SHAKER et al., 2021).

Outro trabalho encontrado também avaliou um alcalóide derivado de planta, o *Piperlongumine*. Essa molécula é um composto biologicamente ativo derivado de pimentas, por exemplo *Piper longum* L. Na medicina *Ayurvedica* é utilizado para tratar tumores e outras doenças. As atividades farmacológicas relatadas da *Piperlongumine* incluem: antitumoral, antiangiogênica, antimetástase, antiagregante plaquetário, antinociceptiva, antidepressivo, antiaterosclerótico, além de atividades antibacterianas e antifúngicas (BEZERRA et al., 2013). No estudo, camundongos C57BL/6 foram administrados com um coquetel de quimioterápicos, ocasionando diversos efeitos adversos de DCIQ. A aplicação conjunta de CPX, DOX e DTX diminuiu a concentração do NGF, *nerve growth factor* ou fator de crescimento neuronal. A via do NGF tem papel essencial na manutenção das populações de neurônios no sistema nervoso, regulando a morte e a sobrevivência celular. A desregulação desta proteína tem sido associada ao aparecimento de doenças neurodegenerativas e o DCIQ. Os camundongos que foram administração com os quimioterápicos e tratados com o *Piperlongumine*, tiveram melhoras na concentração de NGF (NTAGWABIRA et al., 2022).

A *Polydatin* é uma molécula biologicamente ativa proveniente de compostos naturais, podendo ser isolada das raízes de *Polygonum cuspidatum*. Também pode ser obtida a partir de outras espécies como *Humulus lupulus*, e frutos e sementes de plantas. Ensaio pré-clínicos revelaram que a *Polydatin* tem várias atividades farmacológicas, como efeitos anti-inflamatórios, antiapoptóticos, antitumorais, hipolipemiantes e de proteção cardiovascular, exibindo alta atividade antioxidante (TANG et al., 2022). Em um trabalho, foi avaliado os benefícios desta substância frente a indução de DCIQ em ratos através do uso de DOX. Os autores encontraram que o tratamento com *Polydatin* inibiu os déficits cognitivos induzidos por DOX tanto no nível histopatológico neurocomportamental quanto no hipocampo. A DOX é capaz de produzir grande quantidade de ROS devido a sua estrutura química que passa por processos intracelulares de transformação redox. Dessa forma, o comprometimento cognitivo induzido por DOX foi associado ao aumento do estresse oxidativo nos tecidos do hipocampo, conforme representado pela elevação significativa dos níveis de malondialdeído e redução dos níveis de glutathiona e Nrf2 (fator de transcrição que responde ao estresse oxidativo). O tratamento com *Polydatin* nos animais reverteu esses parâmetros. Ainda neste trabalho, o alcalóide restaurou a caspase-3 clivada e a caspase-9 clivada para níveis normais, sugerindo que esse tipo de intervenção possa atenuar o DCIQ através da redução da apoptose (TONG et al., 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O declínio cognitivo induzido pela quimioterapia é bastante relatado entre os pacientes oncológicos, e os sintomas podem persistir mesmo após o tratamento quimioterápico. As plantas medicinais são ricas em compostos com atividade antioxidante e anti-inflamatória capazes de melhorar diversos parâmetros relacionados ao DCIQ. Tendo isto em vista, esta mini revisão encontrou alguns trabalhos experimentais que utilizaram compostos derivados de plantas e fitoterápicos para tratar animais induzidos com características de DCIQ. Os quimioterápicos provocaram diversos efeitos colaterais como, aumento do estresse oxidativo, danos a regiões cerebrais, indução de apoptose e processos inflamatórios, além de alterações comportamentais. Em todos os estudos, o tratamento com plantas medicinais e/ou substâncias provenientes de plantas reverteu esses parâmetros. Cabe dizer que nenhuma pesquisa clínica foi encontrada, indicando que apesar de haver bons resultados com animais, trabalhos em humanos são escassos.

Portanto, nos pacientes oncológicos o uso de plantas medicinais com capacidade anti-inflamatória e antioxidante seria bastante benéfico podendo melhorar os sintomas e efeitos adversos do DCIQ. É relevante fazer estudos clínicos com o uso de plantas medicinais como tratamento coadjuvante para o DCIQ no câncer, além de trabalhos focados nos mecanismos de ação destas substâncias.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, D. P. et al. Overview of the therapeutic potential of piperlongumine (piperlongumine). **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 453–463, 14 fev. 2013.

BRASIL; CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO; DEPARTAMENTO DE APOIO TÉCNICO E EDUCAÇÃO PERMANENTE. **Plantas medicinais e fitoterápicos**. 4. ed. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2019. v. 1.

CHANDER, V. et al. A review on Pharmacological potential of Berberine: an active component of Himalayan *Berberis aristata*. **The Journal of Phytopharmacology**, v. 6, n. 1, p. 53–58, 2017.

CHIANG, A. C. A. et al. Bexarotene normalizes chemotherapy-induced myelin decompaction and reverses cognitive and sensorimotor deficits in mice. **Acta Neuropathologica Communications**, v. 8, n. 1, p. 193, 1 dez. 2020.

CHUNG, N. C. et al. Mechanisms and treatment for cancer-and chemotherapy-related cognitive impairment in survivors of non-CNS malignancies. **Oncology (Williston Park)**, v. 32, n. 12, p. 591–598, 17 dez. 2018.

EFFERTH, T. et al. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. **Oncotarget**, v. 8, n. 30, p. 50284–50304, 2017. Disponível em: <www.impactjournals.com/oncotarget/>. Acesso em: 20 fev. 2023.

EL-DIN, M. I. G.; GEORGE, M. Y.; YOUSSEF, F. S. Chemical characterization of the polyphenolic rich fraction of *Thunbergia erecta* and its therapeutic potential against doxorubicin and cyclophosphamide-induced cognitive impairment in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 307, 10 maio 2023.

FILHO, V. C.; ZANCHETT, C. C. C. **Fitoterapia avançada: uma abordagem química, biológica e nutricional [recurso eletrônico]**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2020.

GIBSON, E. M.; MONJE, M. Emerging mechanistic underpinnings and therapeutic targets for chemotherapy-related cognitive impairment. **Current Opinion in Oncology**, v. 31, n. 6, p. 531–539, 1 nov. 2019.

GUTMANN, D. H. Clearing the Fog surrounding Chemobrain. **Cell**, v. 176, n. 1–2, p. 2–4, 10 jan. 2019.

HABIBEH, B. et al. The role of herbal medicine in the side effects of chemotherapy. **Revista Latinoamericana de Hipertensión**, v. 15, n. 1, p. 64–70, 2020.

HILL, B. T. Etiology of cancer. In: SINGH, A.; DAMATO, B. (Org.). **Clinical ophthalmic oncology**. 3. ed. [S.l.]: Springer Cham, 2019. v. 1. p. 11–17.

HO, V. W. T. et al. Efficacy and safety of chinese herbal medicine on treatment of breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Chinese Medicine**, v. 49, n. 7, p. 1557–1575, 2021.

JOHN, J. et al. Neuroprotective effect of Mulmina Mango against chemotherapy-induced cognitive decline in mouse model of mammary carcinoma. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

KHALIL, H. M. A. et al. Hypericum perforatum L. Nanoemulsion Mitigates Cisplatin-Induced Chemobrain via Reducing Neurobehavioral Alterations, Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Apoptosis in Adult Rats. **Toxics**, v. 11, n. 2, 1 fev. 2023.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, jul. 2009.

LUO, H. et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: Shining from Chinese herbal medicine. **Chinese Medicine (United Kingdom)**, v. 14, n. 1, 6 nov. 2019.

NTAGWABIRA, F. et al. Piperlongumine as a neuro-protectant in chemotherapy induced cognitive impairment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, 1 Feb. 2022.

PARK, J.-H. et al. Impact of non-pharmacological interventions on cognitive impairment in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing**, p. 100212, abr. 2023.

SHAKER, F. H. et al. Berberine ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain) in rats. **Life Sciences**, v. 269, 15 mar. 2021.

TANG, D. et al. Polydatin: A Critical Promising Natural Agent for Liver Protection via Antioxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, 2022.

TOLBA, M. F. et al. Modeling neurotoxin-induced neuroinflammation with chemotherapy. In: MARTIN, C. R.; PATEL, V. B.; PREEDY, V. R. (Org.). **Handbook of Animal Models in Neurological Disorders**. 1. ed. [S.l.]: Academic Press, 2023. p. 403–417.

TONG, Y. et al. Polydatin ameliorates chemotherapy-induced cognitive impairment (chemobrain) by inhibiting oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis in rats. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 84, n. 6, p. 1201–1210, 2 jun. 2020.

WANG, J. J.; LEI, K. F.; HAN, F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 12, p. 3855–3864, 2018.

YANG, Q.; ZHOU, J. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells. **GLIA**, v. 67, n. 6, p. 1017–1035, 1 jun. 2019.

CAPÍTULO IV

PAPEL DA COENZIMA Q10 EM DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA MINI REVISÃO

THE ROLE OF COENZYME Q10 IN DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: A MINI REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.atc461.1123-4

Ismael Costa Brito ¹

¹ Nutricionista. Centro universitário Leonardo Da Vinci – UNIasselvi. Mestrando do Programa em Ciências Fisiológicas, Instituto Superior de Ciências Biomédicas, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil.

RESUMO

A Coenzima Q10 (CoQ10) é essencial para a produção de ATP e é necessária em praticamente todos os órgãos. Durante o envelhecimento o ser humano tem sua síntese diminuída ficando cada vez mais difícil a captação através da alimentação. A diminuição da CoQ10 provoca aumento no estresse oxidativo, portanto, podendo impactar diretamente no desenvolvimento de doenças neurológicas como Doença de Alzheimer(DA), Doença de Parkinson(DP), Doença de Huntington(DH), entre outras. O presente trabalho trata-se de uma revisão de trabalhos científicos, com base qualitativa e integrativa sendo usado como fonte de pesquisa as bases de dados Medline (21 artigos) e Embase (137 artigos). Foram analisados trabalhos publicados em inglês, nos últimos dez anos. Dos trabalhos encontrados, após a leitura dos resumos, foram selecionados os dez mais relevantes. Os trabalhos mostram que a suplementação com CoQ10 protegeu neurônios danificados por placas de beta-amilóide contra neurotoxicidade de maneira dose dependente. Em camundongos com DP a suplementação oral de CoQ10 (200mg/kg/dia) reduziu a perda de axônios dopaminérgicos em comparação com uma dieta padrão. Em pacientes com DH foi comprovado que a administração de 360mg/dia de CoQ10 por 2 a 8 semanas resultou na em uma queda na concentração de lactato no córtex occipital. Nota se, tanto em pacientes DA, DP e DH foram associados a disfunção mitocondrial e elevada produção de ROS o que aumentaria a neurotoxicidade por insuficiência no controle do estresse oxidativo. Diante do exposto fica claro que a deficiência de CoQ10 está ligada a manifestações do SNC que com o avanço da idade se torna mais evidente o aparecimento de distúrbios neurodegenerativos, no entanto, a baixa biodisponibilidade da suplementação oral e a dificuldade de acessar o SNC, seria a principal limitação de tratamento para pacientes com deficiência de CoQ10 no entanto, ainda não está claro se os benefícios da suplementação se traduzem em benefícios clínicos.

Palavras-chaves: Coenzima Q10. Doença neurológica. Sistema nervoso central. Suplementação

ABSTRACT

Coenzyme Q10 (CoQ10) is essential for the production of ATP and is required by virtually all organs. During aging, the human being has its synthesis reduced, making it increasingly difficult to capture it through food. The decrease in CoQ10 causes an increase in oxidative stress, therefore, it can directly impact the development of neurological diseases such as Alzheimer's Disease (AD), Parkinson's Disease (PD), Huntington's Disease (HD), among others. The present work is a review of scientific works, with a qualitative and integrative basis, using the Medline (21 articles) and Embase (137 articles) databases as a research source. Papers published in English in the last ten years were analyzed. From the works found, after reading the abstracts, the ten most relevant were selected. Studies show that CoQ10 supplementation protected neurons damaged by beta-amyloid plaques against neurotoxicity in a dose-dependent manner. In mice with PD, oral CoQ10 supplementation (200mg/kg/day) reduced the loss of dopaminergic axons compared to a standard diet. In patients with DH it has been shown that the administration of 360mg/day of CoQ10 for 2 to 8 weeks resulted in a drop in lactate concentration in the occipital cortex. Note that both in AD, PD and DH patients were associated with mitochondrial dysfunction and high production of ROS which would increase neurotoxicity due to failure to control oxidative stress. Given the above, it is clear that CoQ10 deficiency is linked to manifestations of the CNS that with advancing age the appearance of neurodegenerative disorders becomes more evident, however, the low bioavailability of oral supplementation and the difficulty of accessing the CNS would be the main limitation of treatment for patients with CoQ10 deficiency however, it remains unclear whether the benefits of supplementation translate into clinical benefits.

Keywords: Coenzyme Q10. Neurological disease. Central nervous system. Supplementation

1. INTRODUÇÃO

A coenzima Q10 (CoQ10) é um composto essencial encontrado naturalmente em praticamente todas as células do corpo humano. Também conhecida como ubiquinona, é encontrado em membranas celulares e é particularmente conhecido por seu papel na cadeia de transporte de elétrons nas membranas mitocondriais durante a respiração celular aeróbica. Quantidades adequadas de CoQ10 são necessários para a respiração celular e produção de ATP (Crane, 2001).

A CoQ10 é uma enzima onipresente com propriedades antioxidantes e funções essenciais para a produção de ATP, atuando como um cofator para apoiar enzimas na célula. A deficiência de CoQ10 apresenta-se fenotipicamente nos tecidos mais metabolicamente ativos, como músculo esquelético, cérebro e retina. O envelhecimento está associado a um declínio na CoQ10 e aumento do estresse oxidativo. Doenças da retina e distúrbios neurodegenerativos, como doença de Alzheimer (DA), doença de parkinson DP), doença de huntington (HD), entre outras, têm uma carga aumentada de estresse oxidativo, que não pode ser neutralizada pelos níveis reduzidos de CoQ10 observados nesses estados de doença (Manzar et al., 2020).

A neurotoxicidade causada pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), promove a elevação do estresse oxidativo, causando neurodegeneração que é a característica clássica da morte celular apoptótica no sistema nervoso central (SNC). Neurodegeneração é um termo amplo para a perda progressiva da estrutura ou função dos neurônios, incluindo morte apoptótica de células neuronais, mutações genéticas e epigenéticas em um gene diferente, desregulação de Ca²⁺, estresse oxidativo, neuroinflamação, deficiência de transporte axonal, disfunção mitocondrial e também idade avançada, que são os principais fatores de risco (Rasheed et al., 2017).

A gravidade da deficiência de CoQ se correlaciona com a diminuição dos níveis e da atividade da sulfeto quinona oxidoreductase (SQR). A redução da atividade SQR leva a uma alteração na via de oxidação do sulfeto de hidrogênio mitocondrial, o que resulta em modificação nos níveis de tióis e declínio no sistema glutatona. Essas alterações podem contribuir para o comprometimento bioenergético, aumento do dano oxidativo e neuropatologia (Luna-Sánchez et al., 2017).

O objetivo deste trabalho foi descrever o papel da CoQ10 nas doenças relacionadas ao Sistema Nervoso Central, por meio de uma revisão de literatura.

2. MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão de trabalhos científicos com base qualitativa e integrativa sendo usado como fonte de pesquisa as bases de dados Medline (encontrados 21 artigos) e Embase (encontrados 137 artigos). Foram analisados os trabalhos publicados em inglês, nos últimos dez anos. Dos trabalhos encontrados, após a leitura dos resumos, foram selecionados os dez mais relevantes sobre o tema de acordo com os autores desta revisão.

3. RESULTADOS

Na tabela 1, estão inseridos os artigos que foram selecionados para compor este trabalho, assim como suas principais informações.

Tabela 1. Artigos selecionados e principais informações

Autor, Data Publicação	Título do artigo	Tipo de estudo (animal ou humano)	Dose usada	Achados principais
Alc Alcázar-Fabra, M. et al (2018)	Clinical syndromes associated with coenzyme q10 deficiency	Camundongo e Humano	5mg a 50mg/Kg/dia em Hmanos e até 200mg/Kg/dia em camundongos	CoQ é eficientemente incorporada em diferentes tecidos pela amamentação e placenta em camundongos (dados não publicados)
Barca et al., (2016)	Decreased Coenzyme Q10 Levels in Multiple System Atrophy Cerebellum.	Estudo clínico em Humanos	-	Foi notado sinais de aumento do estresse oxidativo, que foi descrito na Atrofia Multissistêmica e frequentemente observado com deficiência de CoQ10 in vitro e in vivo.
Frederick L. Crane (2013)	Biochemical Functions of Coenzyme Q10	Técnico-Científico	-	CoQ10 tem ação antioxidante com capacidade única de regeneração da capacidade redox e uma localização única no fundo da estrutura da membrana.
García-Corzo, L. et al (2014)	Ubiquinol-10 ameliorates mitochondrial encephalopathy associated with CoQ deficiency	Estudo experimental em Camundongos	240mg/Kg pc/dia	Formulações hidrossolúveis à base de dextrina de ubiquinol-10 apresentam melhor absorção nos níveis tecidual e mitocondrial.
Iványi, B. et al (2018)	Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency	Estudo clínico em Humano	-	Pacientes com mitocondriopatia podocitária após altas doses de CoQ10 não apresentaram sinais de melhoras.

Autor, Data Publicação	Título do artigo	Tipo de estudo (animal ou humano)	Dose usada	Achados principais
Luna-Sánchez, M. et al (2017)	CoQ deficiency causes disruption of mitochondrial sulfide oxidation, a new pathomechanism associated with this syndrome	Estudo experimental em Camundongos	240mg/Kg/dia	Deficiência de CoQ se correlaciona com a diminuição dos níveis e da atividade da sulfeto:quinona oxidoredutase o que resulta no declínio do sistema glutatona.
Manzar, H. et al (2020)	Cellular consequences of coenzyme q10 deficiency in neurodegeneration of the retina and brain.	Revisão integrativa.	200mg à 2000mg/Kg/dia	A deficiência de CoQ10 apresenta-se fenotipicamente nos tecidos mais metabolicamente ativos, como músculo esquelético, cérebro e retina.
Mischley, L. K., Allen, J., & Bradley, R. (2012)	Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease.	Estudo Clínico em humanos		A coenzima Q10 pode ser um nutriente condicionalmente essencial, requerido apenas por alguns indivíduos ou em certas circunstâncias.
Rasheed, M. Z. et al (2017)	Mitochondrial permeability transition pore: a promising target for the treatment of Parkinson's disease.	Revisão Integrativa.	-	Há fortes evidências que implicam o papel da disfunção mitocondrial na patogênese das Doenças Neurodegenerativas. O complexo mtPTP é uma grande promessa para o tratamento de pacientes com DP.

4. DISCUSSÃO

O diagnóstico da deficiência primária de CoQ10 é um grande desafio devido ao número de genes envolvidos, ao pouco conhecimento da via de biossíntese da CoQ10 e sua regulação em humanos, ao pequeno número de pacientes descritos e à grande variedade de sintomas associados. Além disso, deficiências secundárias podem ser conseqüências de muitas outras disfunções mitocondriais adicionando uma camada de complexidade ao diagnóstico (Alcázar-Fabra et al., 2018).

A observação das manifestações clínicas e/ou a identificação molecular de variantes potencialmente patológicas dos genes CoQ10 deve ser complementada pela determinação bioquímica dos níveis de CoQ, taxa de biossíntese, se possível, e atividades enzimáticas combinadas dos complexos I+III e II+III no músculo ou fibroblasto. É importante identificar os casos potenciais o mais cedo possível porque a suplementação oral de CoQ em altas doses é um

tratamento muito eficaz na maioria dos casos, bloqueando a progressão da doença por deficiência de CoQ10(Alcázar-Fabra et al., 2018).

Luna-Sánchez et al., 2017, demonstraram que a gravidade da deficiência de CoQ se correlaciona com a diminuição dos níveis e da atividade da sulfeto quinona oxidoredutase (SQR). A redução da atividade SQR leva a uma alteração na via de oxidação do sulfeto de hidrogênio mitocondrial, o que resulta em modificação nos níveis de tióis e declínio no sistema glutaciona. Essas alterações podem contribuir para o comprometimento bioenergético, aumento do dano oxidativo e neuropatologia.

A terapia baseada na suplementação oral com ubiquinona-10 mostrou resultados contraditórios no tratamento de deficiências primárias e secundárias de CoQ10, doenças mitocondriais e outras doenças neurológicas como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica ou doença de Huntington. Nossos resultados do trabalho publicado por García-Corzo et al., (2014) demonstram que as formulações hidrossolúveis à base de dextrina de ubiquinol-10 apresentam melhor absorção nos níveis teciduais e mitocondriais, o que resulta em aumento das atividades da cadeia respiratória dependente de CoQ, redução da vacuolização, astrogliose e dano oxidativo em diferentes áreas do cérebro e aumento do peso corporal em um modelo de camundongo deficiente em CoQ com encefalopatia mitocondrial.

O estudo de Barca et al., (2016) traz resultados consistentes com o fato de que a CoQ10 inibe a peroxidação lipídica direta e indiretamente (através da reciclagem da vitamina E), observando um aumento significativo da coloração de 4-HNE, indicando aumento da peroxidação lipídica no cerebelo atrofia de múltiplos sistemas(AMS). Foi excluída a possibilidade de que a deficiência de CoQ10 fosse causada por processos degenerativos inespecíficos levando à perda de mitocôndrias no cerebelo da AMS em comparação com o tecido controle, porque não foi observada diminuição significativa da massa mitocondrial total nos casos de AMS.

Iványi et al., (2018) mostraram que a disfunção multiorgânica em um paciente acompanhado, não apresentou sinais de melhora após a administração de altas doses de CoQ10. O estudo não consegue concluir se o fracasso do tratamento foi devido à baixa biodisponibilidade da CoQ10 administrada, ou se outras funções fisiológicas perturbadas da CoQ10 desempenharam um papel na natureza progressiva da doença.

Em análise de outros nutrientes antioxidantes as diferenças entre casos e controles foram consistentes. As proporções de deficiência em cada nutriente não foram significativamente diferentes para os casos em comparação com os controles, exceto para a

coenzima Q10, que variou de 32 a 36% nos casos em comparação com 8–9% nos controles, em casos de doença de Parkinson mostraram chances significativamente maiores de deficiência funcional de CoQ10.(Mischley et al., 2012)

A progressão ou melhora da Doença de Alzheimer(DA), em particular, não apresenta diferenças significativas com a suplementação de CoQ10. Isso pode ocorrer porque a suplementação oral tem eficácia reduzida. Alternativas artificiais à CoQ10, como a idebenona, mostraram resultados promissores em distúrbios neurodegenerativos, como a DA; no entanto, são necessárias mais evidências sobre a eficácia de tais suplementos. Mais estudos precisam ser conduzidos para delinear o mecanismo de envelhecimento, CoQ10 e patogênese da doença(Manzar et al., 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nota se, tanto em pacientes com DA, DP e DH foram associados a disfunção mitocondrial e elevada produção de ROS o que aumentaria a neurotoxicidade por insuficiência no controle do estresse oxidativo. Diante do exposto fica claro que a deficiência de CoQ10 está ligada a manifestações do SNC, que com o avanço da idade se torna mais evidente o aparecimento de distúrbios neurodegenerativos, no entanto, a baixa biodisponibilidade da suplementação oral e a dificuldade de acessar o SNC, seria a principal limitação de tratamento para pacientes com deficiência de CoQ10 no entanto, ainda não está claro se os benefícios da suplementação se traduzem em benefícios clínicos.

Além disso, as limitações residem na biodisponibilidade de tratamentos que acessam o SNC por via oral e a retina por meio de medicação tópica. A partir da literatura existente, pode-se notar que na doença da retina, a suplementação de CoQ10 em altas doses tem efeitos benéficos, enquanto em condições neurodegenerativas, os efeitos positivos são mais difíceis de ver.

REFERÊNCIAS

Alcázar-Fabra, M., Trevisson, E., & Brea-Calvo, G. (2018). Clinical syndromes associated with Coenzyme Q10 deficiency. In *Essays in Biochemistry* (Vol. 62, Issue 3, pp. 377–398). Portland Press Ltd. <https://doi.org/10.1042/EBC20170107>

Barca, E., Kleiner, G., Tang, G., Ziosi, M., Tadesse, S., Masliah, E., Louis, E. D., Faust, P., Kang, U. J., Torres, J., Cortes, E. P., Vonsattel, J. P. G., Kuo, S. H., & Quinzii, C. M. (2016). Decreased coenzyme Q10 levels in multiple system atrophy cerebellum. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 75(7), 663–672. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw037>

Crane, F. L. (2001). Biochemical Functions of Coenzyme Q10. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(6), 591–598. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719063>

García-Corzo, L., Luna-Sánchez, M., Doerrier, C., Ortiz, F., Escames, G., Acuña-Castroviejo, D., & López, L. C. (2014). Ubiquinol-10 ameliorates mitochondrial encephalopathy associated with CoQ deficiency. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1842(7), 893–901. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.02.008>

Iványi, B., Rácz, G. Z., Gál, P., Brinyiczki, K., Bódi, I., Kalmár, T., Maróti, Z., & Bereczki, C. (2018). Diffuse mesangial sclerosis in a PDSS2 mutation-induced coenzyme Q10 deficiency. *Pediatric Nephrology*, 33(3), 439–446. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3814-1>

Luna-Sánchez, M., Hidalgo-Gutiérrez, A., Hildebrandt, T. M., Chaves-Serrano, J., Barriocanal-Casado, E., Santos-Fandila, Á., Romero, M., Sayed, R. K., Duarte, J., Prokisch, H., Schuelke, M., Distelmaier, F., Escames, G., Acuña-Castroviejo, D., & López, L. C. (2017). CoQ deficiency causes disruption of mitochondrial sulfide oxidation, a new pathomechanism associated with this syndrome. *EMBO Molecular Medicine*, 9(1), 78–95. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606345>

Manzar, H., Abdulhussein, D., Yap, T. E., & Cordeiro, M. F. (2020). Cellular consequences of coenzyme q10 deficiency in neurodegeneration of the retina and brain. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 23, pp. 1–13). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21239299>

Mischley, L. K., Allen, J., & Bradley, R. (2012). Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 318(1–2), 72–75. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.023>

Rasheed, M. Z., Tabassum, H., & Parvez, S. (2017). Mitochondrial permeability transition pore: a promising target for the treatment of Parkinson's disease. In *Protoplasma* (Vol. 254, Issue 1, pp. 33–42). Springer-Verlag Wien. <https://doi.org/10.1007/s00709-015-0930-2>.

CAPÍTULO V

AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO DA *PIPER LONGUM*: REVISÃO NARRATIVA

EVALUATION OF THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF *PIPER LONGUM*: NARRATIVE
REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-5

Matheus Firmino de Morais¹
Ana Maria Sampaio Assreuy²

¹ Enfermeiro. Universidade de Fortaleza – UNIFOR. Mestrando em ciências fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Bióloga. Pós doutora em Biologia Molecular. Professora Emérita da Universidade Estadual do Ceará

RESUMO

Introdução: Uma inflamação extensiva, prolongada ou não regulada é altamente prejudicial ao organismo, necessitando de intervenção farmacológica. A *Piper longum* (PL) é uma importante planta medicinal utilizada como anti-inflamatório. **Objetivo:** Analisar a literatura que abordasse a utilização da *Piper longum* (PL) como tratamento de modelos experimentais onde o processo inflamatório foi induzido, visando uma resposta anti-inflamatória da PL. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa, que realizou a busca nas bases de dados MEDline e LILACS, via BVS. Foram utilizados os descritores “inflamação”, “anti-inflamatório” e “piper”. **Resultados:** A busca inicial resultou em 26 trabalhos, sendo 25 na base de dados Medline e 1 na base de dados LILACS. Após a remoção de trabalhos em duplicata, restaram 26 estudos. Os títulos destes artigos foram avaliados aplicando os critérios de inclusão e exclusão e foram selecionados 6 trabalhos relevantes para esta pesquisa. **Discussão:** Diante dos resultados a PL se mostrou bastante eficaz no combate à inflamação, nos distintos modelos experimentais. **Considerações finais:** Conforme apresentado a *Piper longum* (PL) popularmente conhecido como “pimenta longa” apresentou resultados promissores ao seu efeito anti-inflamatório, apresentando redução significativa de marcadores biológicos no processo inflamatório como a COX-2, TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-1b; e melhorou os marcadores positivos como a IL-10; se mostrando como um potente fitoterápico para auxiliar doenças inflamatórias.

Palavras-chave: Pimenta longa. *Piper*. *Piper longum*. Inflamação. Fitoterápicos.

ABSTRACT

Introduction: Extensive, prolonged or unregulated inflammation is highly harmful to the body, requiring pharmacological intervention. *Piper longum* (PL) is an important medicinal plant used as an anti-inflammatory.

Objective: To analyze the literature that addressed the use of *Piper longum* (PL) as a treatment for experimental models where the inflammatory process was induced, aiming at an anti-inflammatory response of the LP. **Methodology:** This is a systematic review, which searched the MEDline and LILACS databases via VHL. The descriptors “inflammation”, “anti-inflammatory” and “piper” were used. **Results:** The initial search resulted in 26 works, 25 in the MEDLine database and 1 in the LILACS database. After removing duplicate papers, 26 studies remained. The titles of these articles were evaluated applying the inclusion and exclusion criteria and 6 relevant works were chosen for the research. **Discussion:** In view of the results, LP proved to be quite effective in combating inflammation, in different experimental models. **Final considerations:** As presented to *Piper longum* (PL) popularly known as “long pepper”, it presented promising results for its anti-inflammatory effect, showing a significant reduction of biological markers in the inflammatory process such as COX-2, TNF- α , IL-6, IL-17 and IL-1b; and improved positive markers such as IL-10; showing itself as a potent herbal medicine to help inflammatory diseases.

Keywords: Long pepper. *Piper*. *Piper longum*. Inflammation. Phytotherapy.

1. INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é uma reação de defesa do organismo a estímulos nocivos endógenos e exógenos como trauma, infecções, reações imunológicas e necrose tecidual (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS JUNIOR, 2021). Este processo pode ser observado nas fases aguda ou crônica.

A inflamação aguda é caracterizada por uma série de eventos relacionados entre si como o aumento do fluxo sanguíneo, permeabilidade vascular, edema, dor localizada, migração e acúmulo de leucócitos no tecido (LIMA; COSTA; SOUZA; GOMES-LEAL, 2007). Esta resposta também está associada à liberação de citocinas (TNF- α , IL-1 β), quimiocinas, proteínas de sinalização celular no ambiente tecidual com a função de bloquear, inativar ou eliminar o agente causador (ETIENNE; VIEGAS; VIEGAS JUNIOR, 2021).

A inflamação é uma resposta fisiológica do organismo, agindo para limitar a sobrevivência e proliferação dos patógenos invasores. Entretanto, uma inflamação extensiva, prolongada ou não regulada é altamente prejudicial ao organismo, necessitando de intervenção farmacológica.

Os fármacos mais utilizados na atualidade contra processos inflamatórios são os glicocorticoides e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Os AINEs são utilizados principalmente no tratamento da inflamação, dor e edema. Essa classe heterogênea de fármacos possuem agentes inibidores da ciclo-oxigenase (COX), seletivos ou não (BATLOUNI, 2010). Já os glicocorticoides, pertencem à classe dos hormônios esteróides, apresentando efeitos anti-inflamatórios (ANTONOW; MONTEIRO; ARAUJO, 2007).

O uso prolongado do inibidor de COX-2 foi associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, como o aumento do risco relativo de eventos trombóticos, como agregação plaquetária irreversível e vasoconstrição (BRESALIER; SANDLER; QUAN; BOLOGNESE; OXENIUS; HORGAN; LINES; RIDDELL; MORTON; LANAS, 2005). Devido a esses fatores tem sido questionada a segurança do uso dos AINEs na prática clínica, o que levou à retirada de alguns desses fármacos do mercado (A HOWARD; DELAFONTAINE, 2004).

Os glicocorticoides apresentam inúmeros efeitos colaterais como edema e insuficiência cardiovascular, depressão do sistema imune, modificações no humor, alterações do metabolismo da gordura (ANTONOW; MONTEIRO; ARAUJO, 2007).

Diante disso, novas alternativas mais seguras vêm sendo estudadas, como os biofármacos, eles têm revolucionado o tratamento de várias patologias bem como doenças inflamatórias (BRANDÃO; SOUZA, 2015).

A *Piper longum* (PL) conhecida popularmente como Pippali pertencente à família Piperaceae, é uma importante planta medicinal utilizada na medicina tradicional da Ásia e ilhas do Pacífico principalmente na medicina indiana como anti-inflamatório. Conhecida como “pimenta longa”, é amplamente distribuída nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, em todo o subcontinente indiano, Sri Lanka, países do Oriente Médio e Américas (ZAVERI; 2010)(VINAY; RENUKA; PALAK; HARISHA; K., 2013). Geralmente suas espécies habitam áreas sombreadas ou margens de rios, entretanto, podem ser comumente encontradas nas bordas de mata e no interior de clareiras, naturais ou abertas por ação antrópica (QUEIROZ; BARROS; GUIMARÃES, 2020).

Na medicina popular, as espécies desse gênero são conhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, digestivas, analgésicas, antitérmicas e cicatrizantes (SANTOS; RODRIGUES; BERTÉ; RAMAN; MESSIAS-REASON; BUDEL, 2021). Desse modo, esse trabalho teve como objetivo analisar a literatura que abordasse a utilização da *Piper longum* (PL) como tratamento de modelos experimentais onde o processo inflamatório foi induzido, visando uma resposta anti-inflamatória da PL.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão narrativa. Para realizar a busca dos artigos, foram escolhidas as bases de dados MEDLINE e LILACS, via BVS- biblioteca virtual em saúde. Foram utilizados os descritores “*inflamação*”, “*anti-inflamatório*” e “*piper*” conforme os descritores em ciências da saúde e medical subject headings (DeCS/MeSH). Foram empregadas as seguintes estratégias de buscas distintas: “*inflamação*” AND “*anti-inflamatório*” AND “*Piper*”; “*inflammation*” AND “*anti-inflammatory*” AND “*Piper*”.

Esse estudo seguiu a estratégia do método PICO, pois ele permeia a construção da pergunta da pesquisa e dá direcionamento a revisão de literatura (SANTOS; GALVÃO, 2014). Os parâmetros utilizados estão descritos na **tabela 1**.

Tabela 1 – Descrição da pergunta PICO.

Descrição	
População	Uso de animais (qualquer espécie), pessoas (qualquer idade) ou cultivo de células (pessoas saudáveis), induzidas ao processo inflamatório.
Intervenção	Utilização de derivados advindos da <i>Piper longum</i> (PL) para o tratamento de processos inflamatórios (independente da dose).
Controle	Grupos tratados com <i>Piper longum</i> (PL), grupo induzido ao processo inflamatório, podendo apresentar ou não um controle positivo.
Desfecho	Redução das citocinas pró-inflamatórias, melhora dos sinais clínicos do processo inflamatório, melhora dos marcadores do estresse oxidativo.
Tipo de estudo	Estudos experimentais.

Fonte: Autoria própria.

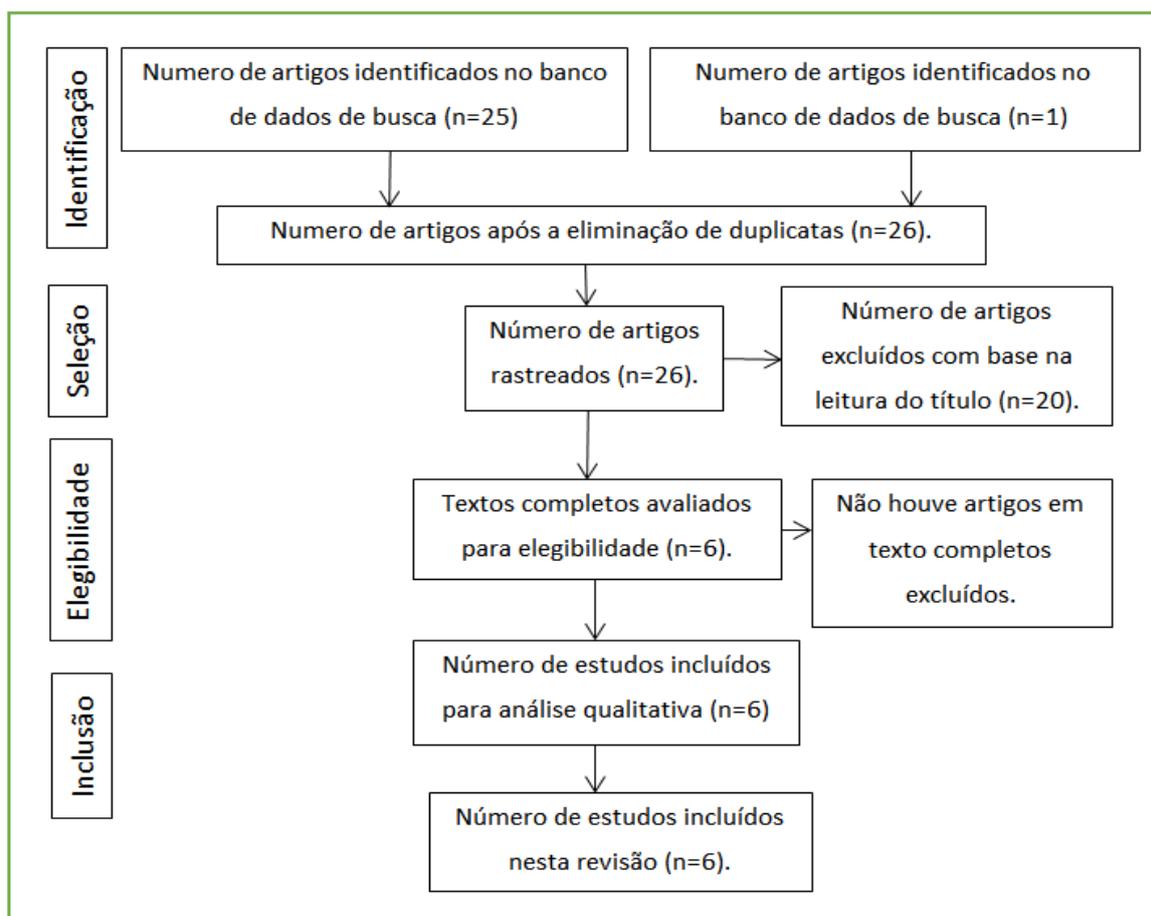
Para realizar a seleção e elegibilidade dos artigos foram adotados os seguintes critérios de inclusão que foram: os artigos que estavam adequados ao objetivo do estudo, seguindo os critérios da pergunta PICO, na língua inglesa, publicado entre 2018 e 2023, e texto completo. Os critérios de exclusão foram os trabalhos que não respondiam aos objetivos, não atendia os critérios da pergunta PICO, revisões, teses e dissertação.

3. RESULTADOS

3.1. ARTIGOS SELECIONADOS

A busca inicial resultou em 26 trabalhos, sendo 25 na base de dados MEDLINE e 1 na base de dados LILACS. Após a remoção de trabalhos em duplicata, restaram 26 estudos. Os títulos destes artigos foram avaliados aplicando os critérios de inclusão e exclusão e foram elegidos 6 trabalhos relevantes para a pesquisa, conforme pode ser visto no flow chart, adaptado do PRISMA (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de busca e seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria.

3.2. CARACTERÍSTICAS DOS TRABALHOS

Em três dos seis artigos selecionados trabalharam com animais em sua metodologia, utilizando diferentes agentes inflamatórios; os demais estudos utilizaram cultivo de células. No que tange ao tecido afetado pelo processo inflamatório é obtido três artigos que investiga esse fenômeno no tecido pulmonar; um em células nervosas; outro em neoplasias; e por fim um estudo se preocupou-se em realizar a caracterização química dos componentes químicos no extrato da *Piper longum* (PL) a fim de descobrir ou relacionados a um efeito anti-inflamatório. A tabela 2 mostra as principais características dos estudos selecionados.

Tabela 2 – Características dos estudos encontrados.

Referência	Metodologia	Conclusão
(TANG; ZHANG; WU; BAI; ZHENG; LI; TANG; ZHU; ZHANG; WANG, 2023)	-Induzido a inflamação por LPS; -Foram separados 4 grupos de camundongos (1-salina, 2-LPS, 3-LPS + 2,5 mg de PL, 4- LPS +5 mg de PL); -Determinação de citocinas inflamatórias.	-As doses mais altas PL apresentaram resultados mais eficientes na redução do TNF- α , IL-6, IL-1b; -Diminuiu a lesão causada pelo processo inflamatório no tecido estudado; -Diminuiu o recrutamento de leucócitos;
(ASHINO; ANA; YOSHIKAWA; POSSEBON; COSTA; IYOMASA-PILON; SOUZA; GONÇALVES; OLIANI; GIROL, 2021)	-induzido a inflamação por benzopireno; -Foram separados em 3 grupos de camundongos (1-controle, 2-induzido, 3- tratado).	-Reduziu danos ao DNA; -Preservou a organização histológica do pulmão e reduziu o influxo de células; -Redução da COX-2; -Redução das citocinas pró-inflamatórias como do TNF- α , IL-17, IL-1b.
(SANT'ANA; SOUZA; POSSEBON; CORNÉLIO; RIFFO-VASQUEZ; GIROL; OLIANI, 2020)	-Induzido a inflamação por exposição à fumaça de cigarro; -Foram separados em 3 grupos de camundongos (1-controle, exposto a ar comprimido; 2-induzido, exposto a fumaça de cigarro; 3- exposto a fumaça de cigarro e tratado com PL); -Análise imuno-histoquímica; -Estudos histopatológicos e morfométricos.	-Diminuiu o infiltrado inflamatório; -Diminuição da migração de neutrófilos; -PL reduz a expressão de NF-kB e COX-2 e modula a proteína endógena AnxA1.
(HENRIQUE; ZANON; GIROL; STEFANINI; CONTESSOTO; SILVEIRA; BEZERRA; SILVEIRA; BARBOSA-FILHO; CORNÉLIO, 2020)	-Usaram duas de células umas derivadas de tecidos normais e outras neoplásicas como grupo;	-A PL exibiu valores de energia livre de ligação semelhante aos de compostos anti-inflamatórios; -PL modula a expressão de genes envolvidos em processos inflamatórios.

Referência	Metodologia	Conclusão
(DEME; NARASIMHULU; PARTHASARATHY, 2019)	-Induzido processo inflamatório por LPS; -Realizado cultivo de células, e induzido grupos de células ao processo inflamatório e um grupo tratado; -Identificação de compostos.	-Identificado moléculas anti-inflamatórias como ácidos carboxílicos de cadeia curta e ácidos di-carboxílicos, ácidos fenólicos, derivados de piperina, ácido rosmarínico, eugenol.
(KIM; DO; BAE; JIN; KIM; INN; OH; LEE, 2018)	- Induzido a inflamação LPS; -Foram usadas células microgliais BV2 para avaliar a inflamação e o efeito anti-inflamatório da PL; - Medição de NO e PGE2;	-Inibiu significativamente a produção de óxido nítrico e prostaglandina; -inibiu os aumentos de NO e PGE2 níveis induzidos por LPS; -Apresentou efeitos antineuroinflamatórios na microglia estimulada por LPS sem toxicidade celular; -Reduziu a COX2 e iNOS; -Aumento da IL-10; -Redução das citocinas pró-inflamatórias como do TNF- α e IL-6.

Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

4.1. AVALIAÇÃO DA PROPRIEDADE ANTI-INFLAMATÓRIA

O extrato aquoso da folha da pimenta longa consegue inibir a oxidação de lipoproteínas que é uma partícula indutora de inflamação. No entanto, ela foi capaz de retardar a oxidação apenas em concentrações mais altas (DEME; NARASIMHULU; PARTHASARATHY, 2019). A PL não apresenta uma toxicidade celular (KIM; DO; BAE; JIN; KIM; INN; OH; LEE, 2018), entretanto não é correto afirmar que todas as doses são seguras, visto que existe carência de informação a respeito do tema. Contudo, os resultados não apresentaram riscos no que tange ao seu uso .

Ela também apresentou uma redução de peróxidos na presença de folhas de PL, podendo possuir um grande impacto na prevenção da propagação da oxidação, bem como na redução dos efeitos celulares dos peróxidos lipídicos (DEME; NARASIMHULU; PARTHASARATHY, 2019). Além disso, seus derivados demonstraram inibir a produção induzida por LPS de NO e PGE2 assim como a expressão de iNOS e COX-2 em macrófagos, como também na redução das citocinas inflamatórias e aumento da produção de citocinas anti-inflamatória como no caso da IL-10, como apresentado nos resultados da tabela 2.

4.2. NEURO-INFLAMAÇÃO

Estudos apontam que PL tem efeitos terapêuticos, estando incluso efeitos anti neuro-inflamatórios em células da microglia, anticancerígena, antioxidante, hepatoprotetora e anti-inflamatória (KIM; DO; BAE; JIN; KIM; INN; OH; LEE, 2018) (HENRIQUE; ZANON; GIROL;

STEFANINI; CONTESSOTO; SILVEIRA; BEZERRA; SILVEIRA; BARBOSA-FILHO; CORNÉLIO, 2020).

Dito isto, é necessário entender que o estresse oxidativo e a inflamação estão intimamente associados a várias doenças, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, doença inflamatória intestinal, câncer e diferentes tipos de distúrbios neurológicos, como a neuroinflamação (DEME; NARASIMHULU; PARTHASARATHY, 2019).

A neuroinflamação é uma reação do sistema nervoso central a estímulos nocivos, seguindo uma sequência de eventos relacionados que visam à proteção do organismo, entretanto uma resposta inflamatória excessiva pode danificar células neuronais, resultando em doenças neurodegenerativas.

As células que desempenham um papel de defesa no sistema nervoso central são as células da micróglia, elas exibem diferentes fenótipos, ou seja, M1 ou M2, dependendo do microambiente. A microglia M1 ativada por estímulos nocivos libera fatores inflamatórios excessivos que afetam negativamente os neurônios, como NO, PGE2, TNF- α , e IL-6 via ativação de NF- κ B e sinalização MAPK. Por outro lado, a microglia M2 secreta citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e fator de crescimento transformante para inibir a inflamação mediada por microglia M1, resultando na resolução da inflamação (KIM; DO; BAE; JIN; KIM; INN; OH; LEE, 2018).

Frente ao processo inflamatório a PL se mostrou eficiente com os efeitos já descritos no texto, porém, ela apresentou efeito similar na neuroinflamação, pois ela teve uma ação positiva na redução das citocinas inflamatórias e inibiu a produção de fatores neurotóxicos (KIM; DO; BAE; JIN; KIM; INN; OH; LEE, 2018).

4.3. LESÃO PULMONAR

Na busca de novas estratégias terapêuticas para prevenir a progressão de doenças pulmonares inflamatórias, a PL vem mostrando resultados terapêuticos positivos. Os resultados obtidos indicaram efeitos protetores da administração de PL como manutenção dos parâmetros pulmonares, preservação da arquitetura pulmonar, redução do dano ao DNA, diminuição do influxo inflamatório e dos níveis de mediadores inflamatórios (TANG; ZHANG; WU; BAI; ZHENG; LI; TANG; ZHU; ZHANG; WANG, 2023).

Isso se dá por que ela pode atuar um agentes anticancerígenos e anti-inflamatória, e essa ação ocorre pela capacidade de atenuar a resposta inflamatória ao regular o NF- κ B, porque ele media a atividade anti-inflamatória (ASHINO; ANA; YOSHIKAWA; POSSEBON; COSTA; IYOMASA-PILON; SOUZA; GONÇALVES; OLIANI; GIROL, 2021)

Os resultados também indicam que a PL inibiu significativamente a expressão da COX-2, confirmando sua ação como substância capaz de regular a síntese ou atividade desta enzima. Os estudos demonstraram que o aumento da expressão de COX-2 está associado ao alto grau de inflamação na DPOC também mostraram que PL regulava a expressão de COX-2 inibindo o fator nuclear kappa B (NFkB) e reduzindo a produção de IL-6 de maneira dose-dependente em células tumorais (ASHINO; ANA; YOSHIKAWA; POSSEBON; COSTA; IYOMASA-PILON; SOUZA; GONÇALVES; OLIANI; GIROL, 2021).

Novamente, o tratamento com PL mostrou efeito protetor contra os danos causados pelo benzopireno e está de acordo com outro estudo que revelou diferenças importantes após o tratamento com PL na inflamação pulmonar induzida pela fumaça do cigarro, evidenciada pela redução do influxo celular no lavado broncoalveolar e tecido pulmonar, preservação das estruturas alveolares e atenuação da atividade de proteases (SANT'ANA; SOUZA; POSSEBON; CORNÉLIO; RIFFO-VASQUEZ; GIROL; OLIANI, 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme apresentado a *Piper longun* (PL) popularmente conhecido como “pimenta longa” apresentou resultados promissores ao seu efeito anti-inflamatório, apresentando redução significativa de marcadores biológicos no processo inflamatório como a COX-2, TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-1b; e melhorou os marcadores positivos como a IL-10; se mostrando como um potente fitoterápico para auxiliar doenças inflamatórias.

Entretanto para que se possa afirmar que sua ação seja mais eficiente, semelhante ou até mesmo afirmar a sua viabilidade como uma alternativa segura, é necessário que haja mais estudos em que tenha a comparação dos atuais fármacos disponíveis com os derivados da PL, a fim de que possa se afirmar o êxito de sua ação anti-inflamatória.

REFERÊNCIAS

A HOWARD, Patricia; DELAFONTAINE, Patrice. Nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Journal Of The American College Of Cardiology*, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 519-525, fev. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.043>.

ANTONOW, Danielle Rotilli; MONTEIRO, Greice Ane; ARAUJO, Maria do Carmo dos Santos. GLICOCORTICOIDES: UMA META-ANÁLISE: glucocorticoids: a meta-analysis. *Disc. Scientia*, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 51-68, 2007.

ASHINO, Tissiane Eid Barbosa; ANA, Monielle Leal Sant; YOSHIKAWA, Ariane Harumi; POSSEBON, Lucas; COSTA, Sara de Souza; IYOMASA-PILON, Melina Mizusaki; SOUZA, Helena Ribeiro; GONÇALVES, Giovana Aparecida; OLIANI, Sonia Maria; GIROL, Ana Paula. *Protective*

effects of piperlongumin in the prevention of inflammatory damage caused by pulmonary exposure to benzopyrene carcinogen. *International Immunopharmacology*, [S.L.], v. 101, p. 108285, dez. 2021. Elsevier BV.

BATLOUNI, Michel. Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, CérebroVasculares e Renais: nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. *Arq Bras Cardiol*, S.N, p. 556-563, 2010.

BRANDÃO, Conceição Zulmira Gomes de Sousa; SOUZA, José Natal de. Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura. *Aúde & Ciência em Ação - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*, [s. l], v. 1, n. 1, p. 105-118, 2015.

BRESALIER, Robert S.; SANDLER, Robert S.; QUAN, Hui; BOLOGNESE, James A.; OXENIUS, Bettina; HORGAN, Kevin; LINES, Christopher; RIDDELL, Robert; MORTON, Dion; LANAS, Angel.

Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 352, n. 11, p. 1092-1102, 17 mar. 2005. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa050493>.

DEME, Pragney; NARASIMHULU, Chandrakala Aluganti; PARTHASARATHY, Sampath. Evaluation of Anti-Inflammatory Properties of Herbal Aqueous Extracts and Their Chemical Characterization. *Journal Of Medicinal Food*, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 861-873, ago. 2019. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2019.0009>.

ETIENNE, Rachele; VIEGAS, Flávia Pereira Dias; VIEGAS JUNIOR, Claudio. Pathophysiological Aspects of Inflammation and Drug Design: an updated overview. *Revista Virtual de Química*, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 167-191, 2021. Sociedade Brasileira de Química (SBQ). <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20200138>.

HENRIQUE, Tiago; ZANON, Caroline de F.; GIROL, Ana P.; STEFANINI, Ana Carolina Buzzo; CONTESSOTO, Nayara S. de A.; SILVEIRA, Nelson J. F. da; BEZERRA, Daniel P.; SILVEIRA, Edilberto R.; BARBOSA-FILHO, José M.; CORNÉLIO, Marinonio L.. Biological and physical approaches on the role of piperlongumine (piperlongumine) in cancer. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-14, 17 dez. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-78220-6>.

KIM, Namkwon; DO, Jimin; BAE, Jae-Sung; JIN, Hee Kyung; KIM, Jong-Ho; INN, Kyung-Soo; OH, Myung Sook; LEE, Jong Kil. Piperlongumine inhibits neuroinflammation via regulating NF- κ B signaling pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia cells. *Journal Of Pharmacological Sciences*, [S.L.], v. 137, n. 2, p. 195-201, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphs.2018.06.004>.

LIMA, Rafael Rodrigues; COSTA, Ana Maria Rabelo; SOUZA, Renata Duarte de; GOMES-LEAL, Wallace. INFLAMAÇÃO EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS. *Revista Paraense de Medicina: INFLAMMATION IN NEURODEGENERATIVE DISEASE*, S.N, v. 21, n. 2, p. 29-34, jul. 2007.

SANTOS, Marilene Augusta Rocha Crispino; GALVÃO, Márcia Garcia Alves. A ELABORAÇÃO DA PERGUNTA ADEQUADA DE PESQUISA: the formulation of a well-built research question la elaboración de la pregunta adecuada de investigación. *Resid Pediatr*, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 53-56, 2014.

SANT'ANA, Monielle; SOUZA, Helena R.; POSSEBON, Lucas; CORNÉLIO, Marinônio L.; RIFFO-VASQUEZ, Yanira; GIROL, Ana Paula; OLIANI, Sonia M.. Effect of piperlongumine during exposure to cigarette smoke reduces inflammation and lung injury. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 61, p. 101896, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101896>.

SANTOS, Vera Lucia Pereira dos; RODRIGUES, Izabelle Cristina Garcia; BERTÉ, Rodrigo; RAMAN, Vijayasankar; MESSIAS-REASON, Iara José; BUDEL, Jane Manfron. Review of Piper species growing in the Brazilian State of Paraná with emphasize on the vegetative anatomy and biological activities. *The Botanical Review*, [S.L.], v. 87, n. 1, p. 23-54, 6 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12229-020-09239-7>.

QUEIROZ, George Azevedo de; BARROS, Ana Angélica Monteiro de; GUIMARÃES, Elsie Franklin. Piper (Piperaceae) do Parque Estadual da Serra da Tiririca, Niterói / Maricá, RJ, Brasil. *Rodriguésia*, [S.L.], v. 71, p. 1-13, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-7860202071062>.

TANG, Yelin; ZHANG, Wenxin; WU, Liqin; BAI, Bin; ZHENG, Bin; LI, Mengying; TANG, Yue; ZHU, Xiaona; ZHANG, Yali; WANG, Yi. Piperlongumine mitigates LPS-induced inflammation and lung injury via targeting MD2/TLR4. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, [S.L.], v. 642, p. 118-127, jan. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.11.092>.

VINAY, Sharma; RENUKA, Kalyani; PALAK, Vyas; HARISHA, C.R; K., Prajapati P.. PHARMACOGNOSTICAL AND PHYTOCHEMICAL STUDY OF PIPER LONGUM L. AND PIPER RETROFRACTUM VAHL. *Journal Of Pharmaceutical And Scientific Innovation*, [s. l], p. 62-66, 2013. Disponível em: <https://www.jpsonline.com/articles/pharmacognostical-and-phytochemical-study-of-piper-longum-l-and-piper-retrofractum-vahl.pdf>. Acesso em: 04 jul. 2023.

ZAVERI, Maitreyi et al. Chemistry and pharmacology of Piper longum L. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*, v. 5, n. 1, p. 67-76, 2010.

CAPÍTULO VI

ALTERAÇÕES VASCULARES EM MODELO DE SEPSE INDUZIDA POR LIGADURA E PERFURAÇÃO CECAL EM RATOS: UMA MINI REVISÃO

VASCULAR CHANGES IN A MODEL OF SEPSIS INDUCED BY CECAL LIGATION AND PERFORATION IN RATS: A MINI REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-6

Francisco Sávio Pitombeira de Lima ¹

Alice Brito Martins ²

Cléo Vanessa Gomes de Queiroz ³

Alana de Freitas Pires ⁴

¹ Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

² Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

³ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

⁴ Professora e Pró-reitora de Ensino e Pesquisa do Centro Universitário Estácio do Ceará e Professora no Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

O processo infeccioso por sepse após sua instauração gera disfunção orgânica em nível sistêmico. O dano ao endotélio é um dos processos mais afetados pela resposta microbiana contribuindo para a desregulação do tônus vascular. Deste modo, neste estudo buscamos elucidar através da literatura as disfunções endoteliais em ratos no modelo de sepse por ligadura e perfuração cecal. Nossos resultados demonstraram que a resposta vascular pela sepse gera desregulações hemodinâmicas (coagulação, pressão arterial e fluxo sanguíneo), extravasamento proteico, permeabilidade vascular e alterações na reatividade vascular. Em conclusão, o processo inflamatório e de estresse oxidativo na resposta sistêmica pela sepse eleva a mortalidade e a disfunção endotelial por agravamento dos parâmetros clínicos avaliados de animais neste modelo de sepse que mimetiza a fisiopatologia em humanos.

Palavras-chave: Endotélio. Reatividade Vascular. Sepse por CLP

ABSTRACT

The infectious process caused by sepsis after its onset generates organ dysfunction at the systemic level. Damage to the endothelium is one of the processes most affected by the microbial response, contributing to dysregulation of vascular tone. Thus, in this study, we sought to elucidate through the literature the endothelial dysfunctions in rats in the model of sepsis by ligation and cecal perforation. Our results demonstrated that the vascular response to sepsis generates hemodynamic disorders (coagulation, blood pressure and blood flow), protein leakage, vascular permeability and changes in vascular reactivity. In conclusion, the inflammatory process and oxidative stress in the systemic response to sepsis increases mortality and endothelial dysfunction by worsening the clinical parameters evaluated in animals in this model of sepsis that mimics the pathophysiology in humans.

Keywords: Endothelium. Vascular Reactivity. CLP sepsis

1. INTRODUÇÃO

A sepse é uma disfunção orgânica múltipla de órgãos devido a uma desregulação do sistema imune frente à uma infecção (ILAS, 2016). Mundialmente, a mortalidade pelos agravantes clínicos desta patologia atinge 11 milhões de pessoas a cada ano (OMS, 2020). O quadro séptico é desenvolvido pela capacidade dos patógenos microbianos em ativar o fator nuclear Kappa B (NF- κ B) através de citocinas pró-inflamatórias o que resulta no aumento de mediadores inflamatórios e na expressão de moléculas de adesão (ZHONG et al., 2018). Desse modo, as vias inflamatórias influenciam para a disfunção mitocondrial e síntese de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio danificando diretamente o endotélio onde atua também posteriormente na ruptura de proteínas de junções estreitas levando à um aumento na permeabilidade endotelial (PARIHAR et al., 2008; KEVIL et al., 2000).

A barreira endotelial prejudicada pelo estresse oxidativo reduz os níveis basais de óxido nítrico (NO) derivado da atividade do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), devido a um processo de oxidação, assim, há um aumento de seus níveis desregulado pela via do óxido nítrico sintase induzida (iNOS), o que gera além da permeabilidade vascular, uma hipotensão devido ao extravasamento protéico (CRAIGE et al., 2015; INCE et al., 2016). Um estudo mostra que o bloqueio atividade da iNOS atenuou o estresse oxidativo, microcirculatória sanguínea e hiporreatividade vascular em ratos sépticos induzida por endotoxinas, revalidando a importância desta proteína e do NO como biomarcadores no processo inflamatório (EL-AWADY et al., 2017).

O dano endotelial pela sepse contribui para a desregulação da cascata coagulativa sendo observado níveis de fatores de hemostase, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), trombomodulina (TM) e ativador de plasminogênio tecidual (tPA) significativamente elevados associados ao aumento da mortalidade e taxas mais altas de coagulação intravascular disseminada e falência de órgãos-alvo (HOSHINO et al., 2017).

A capacidade fibrinolítica foi reduzida pela apoptose de inúmeras células endoteliais gerado pelo desbalanço do NO pela via iNOS no modelo de ligadura e perfuração cecal (CLP) em ratos sépticos. Sendo importante ressaltar que o modelo experimental por CLP é um protocolo “padrão ouro” por mimetizar as condições clínicas gerais de pacientes com sepse (LI et al., 2018). Deste modo, nosso estudo objetivou por elucidar na literatura a disfunção endotelial em ratos após indução do modelo de sepse por ligadura e perfuração cecal.

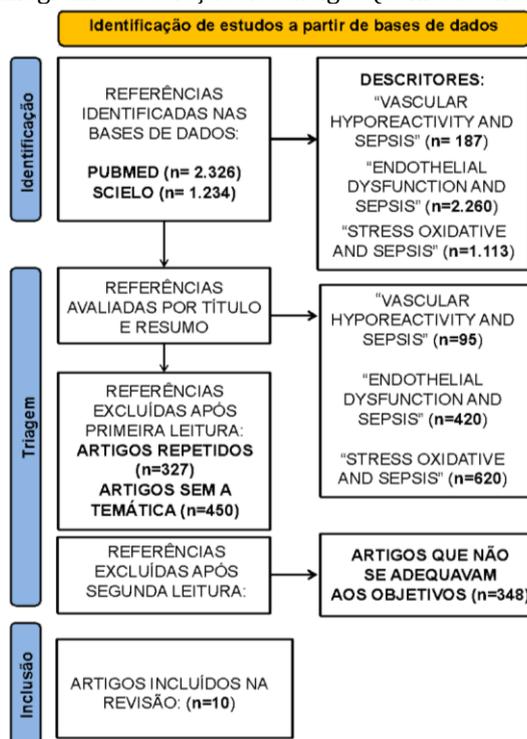
2. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão bibliográfica no formato narrativa. A revisão narrativa é aquela que tem como objetivo de fazer um estudo por teorias, e a partir da comparação dos materiais coletados, fazer uma contextualização histórica. O levantamento bibliográfico dos artigos foi realizado por meio de consulta com os descritores *Inflammation*, *stress oxidative*, *vascular hyporeactivity* AND *sepsis*, nas bases de dados PubMed e SciELO. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos somente artigos experimentais na língua inglesa e que foram referentes aos anos de 2010 a 2023, sendo excluídos artigos de revisão, monografias, dissertações e teses.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao pesquisar utilizando os descritores citados anteriormente nas bases de dados, foram selecionados 10 artigos publicados que foram analisados, conforme apresentados no fluxograma abaixo (FIGURA 1). A seleção dos artigos foi desenvolvida através de leituras destes estudos a partir do título e resumo, estando descartados pesquisas onde não abordassem a temática, onde fossem repetidos e aqueles que não atenderam ao objetivo central da revisão. Deste modo, a revisão foi construída a partir da seguinte temática: A disfunção endotelial presente em ratos após a incursão de um modelo experimental em sepse induzida por ligadura e perfuração cecal.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos (com base no Flowchart PRISMA)



Fonte: Elaborado pelo autor

Nos resultados apurados foi demonstrado que o modelo experimental de sepse por ligadura e perfuração cecal em ratos resultou em alterações hemodinâmicas e na perda da estrutura e/ou função da barreira endotelial (TABELA 1). Conforme um estudo envolvendo artérias mesentéricas, carótidas e o leito vascular mesentérico de ratos submetidos a CLP induzidas por angiotensina II, um importante agente vasoconstritor foi denotado hiporreatividade aos agentes vasoativos o que explica por que a estrutura do endotélio é importante para o equilíbrio contrátil e de relaxamento. No entanto, o estudo não demonstrou essa hiporreatividade em artérias renais e caudais sendo explicado talvez pelo calibre dos vasos e pela forma como estão dispostas na circulação sistêmica (BERNARDELLI et al., 2016). Em complemento, foi estudado a importância da presença dos pericitos e que sua perda resultaria na destruição estrutural vascular a qual contribuem para a hiporreatividade e extravasamento vascular no quadro séptico (ZHANG et al., 2023).

Além disso, outros resultados demonstraram que agentes vasodilatadores obtiveram respostas atenuadas após um intenso processo inflamatório e de estresse oxidativo ao final de 18 horas da indução. A partir deste modelo se observa a síntese de citocinas inflamatórias, principalmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que irá desencadear outros mediadores inflamatórios. A superprodução de NO envolvida pela via iNOS suprimiu a resposta vasorrelaxante do Fator Hipolarizante Derivado de Endotélio (EDHF) na artéria pulmonar de ratos (SUBRAMANI et al., 2010).

A análise dos artigos mostra também que a capacidade coagulativa de ratos sépticos estaria reduzida sendo observado que a superprodução de NO seja o desencadeador de sangramento varicoso precoce por meio de seus efeitos antiplaquetários em animais hipertensos portais associados ao modelo de sepse por CLP. A reatividade vascular da artéria mesentérica superior de animais hipertensos portais foi ainda mais prejudicada logo após o CLP (LIAO et al., 2010). Dessa forma, foi buscado associar a duração de tempo em que a indução de sepse apresentaria uma disfunção endotelial acentuada sendo vista em um estudo utilizando a expressão de HMGB1, uma potente citocina inflamatória na avaliação da artéria aorta em ratos sépticos, indicando que o endotélio foi ativado já 12 horas após a cirurgia de CLP, resultando em perda da função de barreira (NISHIIKE et al., 2013).

Em vários estudos têm-se demonstrado a importância do NO como biomarcador inflamatório e de estresse oxidativo para a alteração da reatividade vascular em animais sépticos. Contudo, em um estudo utilizando artérias aórticas tanto de animais sépticos quanto de controle após 2 horas de cirurgia submetidos ou não ao CLP induzidas ao relaxamento por acetilcolina, foram notados altos níveis de PGI₂ surgindo efeito vasorrelaxante enquanto que a

síntese de NO foi reduzida implicando em um sistema compensatório ressaltando a importância da prostaciclina no efeito vasodilatador. Entretanto, a inibição seletiva da iNOS não alterou o relaxamento induzido pela acetilcolina (ARAÚJO et al., 2011).

Em um estudo realizado com ratos sépticos, foi encontrada alterações hemodinâmicas onde demonstraram uma diminuição do número de leucócitos, redução da pressão arterial e em uma vasoconstrição associada ao estado febril (AVALCA et al., 2019). Isso mostra que o modelo de sepse por CLP exacerba diversos mediadores inflamatórios prejudicando em nível vascular o desenvolvimento de fatores responsáveis pelo equilíbrio do tônus vascular.

Tabela 1 - principais informações obtidas dos artigos selecionados

TÍTULO	AUTORIA	RESULTADOS
<i>ESSENTIAL ROLE OF NITRIC OXIDE IN SEPSIS-INDUCED IMPAIRMENT OF ENDOTHELIUM-DERIVED HYPERPOLARIZING FACTOR-MEDIATED RELAXATION IN RAT PULMONARY ARTERY</i>	SUBRAMANI et al., 2010	Demonstraram que a superprodução de óxido nítrico (NO) pela via iNOS foi associada à supressão da resposta vasorrelaxante de EDHF na artéria pulmonar de ratos após 18 horas da CLP.
<i>PROSTACYCLIN, NOT ONLY NITRIC OXIDE, IS A MEDIATOR OF THE VASORELAXATION INDUCED BY ACETYLCHOLINE IN AORTAS FROM RATS SUBMITTED TO CECAL LIGATION AND PERFORATION (CLP)</i>	ARAÚJO et al., 2011	Utilizando artérias aórticas induzidas por acetilcolina tanto de animais sépticos quanto de controle após 2 horas de cirurgia foram notados altos níveis de PGI2 surgindo efeito vasorrelaxante enquanto a síntese de NO foi reduzida implicando em um sistema compensatório. A inibição seletiva da iNOS não alterou o relaxamento induzido pela acetilcolina duas horas após o CLP.
<i>VASOPLEGIA IN SEPSIS DEPENDS ON THE VASCULAR SYSTEM, VASOPRESSOR, AND TIME-POINT: A COMPARATIVE EVALUATION IN VESSELS FROM RATS SUBJECTED TO THE CECAL LIGATION PUNCTURE MODEL</i>	BERNARDELLI et al., 2016	Demonstraram que as artérias mesentéricas, carótidas e o leito vascular mesentérico de ratos submetidos a CLP exceto as artérias renais e caudais, apresentaram reatividade reduzida induzida por angiotensina II.
<i>RELATIONSHIP BETWEEN VASCULAR REACTIVITY AND EXPRESSION OF HMGB1 IN A RAT MODEL OF SEPTIC AORTA</i>	NISHIIKE et al., 2013	Mostraram que após 12 horas da cirurgia de CLP foi notada a expressão de HMGB1 na artéria aorta nos ratos sépticos. Esses resultados indicam que o endotélio foi ativado já 12 horas após a cirurgia de CLP, resultando perda na função de barreira.

TÍTULO	AUTORIA	RESULTADOS
<i>SEPSIS WORSENING VASCULAR HYPOREACTIVITY OF THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY IN PORTAL VEIN-LIGATED RATS</i>	LIAO et al., 2010	Demonstraram que a reatividade vascular da artéria mesentérica superior de animais hipertensos portais foi ainda mais prejudicada logo após CLP sugerindo que a superprodução de NO seja o desencadeador de sangramento varicoso precoce por meio de seus efeitos antiplaquetários.
<i>CANNABINOID CB1 RECEPTOR ANTAGONIST RIMONABANT DECREASES LEVELS OF MARKERS OF ORGAN DYSFUNCTION AND ALTERS VASCULAR REACTIVITY IN AORTIC VESSELS IN LATE SEPSIS IN RATS</i>	LEITE-AVALCA et al., 2019	Demonstraram que os ratos sépticos resultaram em leucopenia, redução da pressão arterial e em uma vasoconstrição associado ao estado febril.
<i>PERICYTES PROTECT RATS AND MICE OPEN ACCESS FROM SEPSIS-INDUCED INJURIES BY MAINTAINING VASCULAR REACTIVITY AND BARRIER FUNCTION: IMPLICATION OF MIRNAS AND MICROVESICLES</i>	ZHANG et al., 2023	Demonstraram que a perda de pericitos e sua destruição estrutural contribuem para a hiporreatividade e extravasamento vascular na sepse.
<i>IMPAIRED VASCULAR FUNCTION IN SEPSIS-SURVIVING RATS MEDIATED BY OXIDATIVE STRESS AND RHO-KINASE PATHWAY</i>	SOUZA et al., 2016	Demonstram que os anéis aórticos de ratos sépticos sobreviventes de 3 dias apresentam disfunção endotelial mediada pela produção de espécies reativas de oxigênio, que por sua vez reduziu a biodisponibilidade do óxido nítrico e aumentou a formação de peroxinitrito, e da sensibilização do cálcio mediada por RhoA-ROCK e uma hiporreatividade vascular.
<i>CECAL INOCULUM PERITONITIS: AN ALTERNATIVE MODEL FOR SEPSIS VASCULAR DYSFUNCTION STUDY</i>	ASANO et al., 2015	A contração aórtica induzida por fenilefrina (PE) diminuiu significativamente assim bem como resposta de vassorelaxamento à acetilcolina em ratos sépticos onde também não foi normalizada por inibidor de óxido nítrico (L-NAME). Notaram expressão elevada de moléculas de adesão (VCAM) e danificação estrutural da artéria.
<i>NO CONTRIBUTES TO ABNORMAL VASCULAR CALCIUM REGULATION AND REACTIVITY INDUCED BY PERITONITIS-ASSOCIATED SEPTIC SHOCK IN RATS</i>	CHEN et al., 2010	Os resultados mostraram que ratos sépticos manifestaram hipotensão grave e hiporreatividade vascular à noradrenalina in vivo e superprodução de óxido nítrico ao final de 18 horas.

Fonte: Elaborado pelo autor

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfunção endotelial é um dos pontos mais problemáticos e notórios em relação aos pacientes sépticos pois acarreta múltiplas condições fisiopatológicas como, capacidade fibrinolítica reduzida, queda no fluxo microcirculatório, permeabilidade vascular, hiporreatividade aos agentes vasoativos, hipotensão, alterações morfológicas nas células sanguíneas e aumento de produção dos mediadores inflamatórios. A maioria dos estudos relacionaram a progressão da perda da barreira endotelial com síntese exacerbada do óxido nítrico pela via do óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e hiporreatividade à vasoconstritores e vasodilatadores, após toda cascata inflamatória e de estresse oxidativo o que o denota como um principal biomarcador. Portanto, se faz relevante inserções de fármacos ou produtos naturais que atenuem essa resposta inflamatória vascular. Uma alternativa bastante discutida entre os estudos foi a inibição seletiva do óxido nítrico. Desse modo, neste modelo experimental de sepse por ligadura e perfuração cecal trouxe uma visão maior sobre os mecanismos fisiopatológicos ocorridos. Entretanto, são necessários mais estudos clínicos sobre a danificação endotelial bem como utilização de novos potenciais tratamentos com propriedades antiinflamatórias, antioxidantes e antibacterianas.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. V; FERREZIN, C. Z; RODRIGUES, G. J; LUNARDI, C. N; VERCESI, J. A; GRANDO, M. D; BONAVENTURA, D; BENDHACK, L. M. Prostacyclin, not only nitric oxide, is a mediator of the vasorelaxation induced by acetylcholine in aortas from rats submitted to cecal ligation and perforation (CLP). **Vascular Pharmacology**, v. 54, n. 1-2, p. 44-51, Jan. 2011.
- BROOKS, H. F; OSABUTEY, C. K; MOSS, R. F; ANDREWS, P. L. R; DAVIES, D. C. Caecal ligation and puncture in the rat mimics the pathophysiological changes in human sepsis and causes multi-organ dysfunction. **Metabolic Brain Disease**, V.22, n. 3-4, P.353-373, Dez. 2007.
- CRAIGE S. M, KANT S, KEANEY J. F Jr. Reactive oxygen species in endothelial function —from disease to adaptation. **Circ J**, v.79, n.6, p.1145-1155, May 2015.
- EL-AWADY M. S, NADER M. A, SHARAWY M. H. The inhibition of inducible nitric oxide synthase and oxidative stress by agmatine attenuates vascular dysfunction in rat acute endotoxemic model. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 55, p.74-80, Oct 2017.
- HOSHINO K, KITAMURA T, NAKAMURA Y, IRIE Y, MATSUMOTO N, KAWANO Y, ISHIKURA H. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis. **J Intensive Care**, v.11, n.5, p. 42, Jul 2017.
- ILAS, Instituto Latino-Americano para Estudos de Sepse. Sepse um problema de saúde pública. Instituto Latino-Americano para Estudos de Sepse. São Paulo: CFM. 92, p. 2016.

INCE C, MAYEUX P. R, NGUYEN T, GOMEZ H, KELLUM J. A, OSPINA-TASCON G. A, HERNANDEZ G, MURRAY P, DE BACKER D. The endothelium in sepsis. **Shock**. ADQI XIV Workgroup. V.45, p. 259–270, 2016.

KEVIL C. G, OSHIMA, T; ALEXANDER B, COE L. L, ALEXANDER J. S. H(2)O(2)-mediated permeability: role of MAPK and occludin. **Am J Physiol Cell Physiol**, v.279, n.1, p. 21-30, Jul 2000.

LEITE-AVALCA, M. C. G; STAATS, F. T; VERONA, D; DE SOUZA, P; ALMEIDA, M. C; SILVA-SANTOS, J. E; ZAMPRONIO, A. R. Cannabinoid CB 1 Receptor Antagonist Rimonabant Decreases Levels of Markers of Organ Dysfunction and Alters Vascular Reactivity in Aortic Vessels in Late Sepsis in Rats. **Inflammation**, v. 42, n. 2, p. 618–627, Abr. 2019.

LI J. L, LI G, JING X. Z, LI Y. F, YE Q. Y, JIA H. H, LIU S. H, LI X. J, HUANG R, ZHANG Y, WANG H. Assessment of clinical sepsis- associated biomarkers in a septic mouse model. **J Int Med Res**, v. 46, n.6, p. 2410-2422, Jun 2018.

LIAO, W. C; HOU, M. C; WANG, G. J; YU, K. W; LEE, F. Y; LIN, H. C; LEE, S. D. Sepsis worsening vascular hyporeactivity of the superior mesenteric artery in portal vein-ligated rats. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 73, n. 9, p. 462–470, Set. 2010.

MCQUAID K. E, KEENAN A. K. Endothelial barrier dysfunction and oxidative stress: roles for nitric oxide? **Exp Physiol**, v.82, n.2, p.369–376, Mar 1997.

NAVA E, PALMER R. M, MONCADA S. The role of nitric oxide in endotoxic shock: effects of NG-monomethyl-L-arginine. **J Cardiovasc Pharmacol**, v.20, n.12, p.32–134,1992.

NISHIIKE, S; HIRAMATSU, T; SHIRAISHI, M; UEDA, Y; TSUCHIDA, H. Relationship between vascular reactivity and expression of HMGB1 in a rat model of septic aorta. **Journal of Anesthesia**, v. 27, n. 5, p. 684–692, Out. 2013.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Global report on the epidemiology and burden of sepsis. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1302383/retrieve,set.2020](https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1302383/retrieve;set.2020)).

PARIHAR A, PARIHAR M. S, MILNER S, BHAT S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. **Burns**, v.34, n.1, p.6–17, Feb 2008.

SUBRAMANI, J; LEO, M. D. M; KATHIRVEL, K; ARUNADEVI, R; SINGH, T. U; PRAKASH, V. R; MISHRA, S. K. Essential role of nitric oxide in sepsis-induced impairment of endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated relaxation in rat pulmonary artery. **European Journal of Pharmacology**, v. 630, n. 1–3, p. 84–91, Mar. 2010.

ULLRICH R, SCHERRER-CROSBIE M, BLOCH K. D, ICHINOSE F, NAKAJIMA H, PICARD M. H, ZAPOL W. M, QUEZADO Z. M. Congenital deficiency of nitric oxide synthase 2 protects against endotoxin-induced myocardial dysfunction in mice. **Circulation**, v.102, n.12, p.1440–1446, Sep 2000.

ZHANG, Z.-S; LIU, Y. Y; HE, S. S; BAO, D. Q; WANG, H. C; ZHANG, J; PENG, X. Y; ZANG, J. T; ZHU, Y; WU, Y; LI, Q. H; LI, T; LIU, L. M. Pericytes protect rats and mice from sepsis-induced injuries by maintaining vascular reactivity and barrier function: implication of miRNAs and microvesicles. **Military Medical Research**, v. 10, n. 1, Mar. 2023.

ZHONG, L, SIMARD M. J, HUOT J. Endothelial microRNAs regulating the NF-kappaB pathway and cell adhesion molecules during inflammation. **FASEB J**, v.32, n.8, p. 4070–4084, Aug 2018.

ZHOU, L; GAO, M; XIAO, Z; ZHANG, J; LI, X; WANG, A. Protective effect of astaxanthin against multiple organ injury in a rat model of sepsis. **Journal of Surgical Research**, v. 195, n. 2, p. 559–567, maio 2015.

CAPÍTULO VII

ALTERAÇÕES SISTÊMICAS PROVOCADAS POR SEPSE INDUZIDA POR LIGADURA E PERFURAÇÃO CECAL EM RATOS: REVISÃO

INFLAMMATORY CHANGES PROVOKED ON SEPSIS INDUCED BY CECAL LIGATION AND PERFORATION IN WISTAR RATS: REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-7

Alice Brito Martins¹
Francisco Sávio Pitombeira de Lima²
Cléo Vanessa Gomes de Queiroz³
Alana de Freitas Pires⁴

¹ Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará.

² Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará.

³ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará.

⁴ Professora e Pró-reitora de Ensino e Pesquisa do Centro Universitário Estácio do Ceará e Professora no Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, Laboratório de Fisiofarmacologia da Inflamação, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza.

RESUMO

A sepse é definida como uma infecção que causa disfunção orgânica levando a risco de vida, com a ativação do sistema imunológico reconhecendo o Padrão molecular associado ao Patógeno (PAMPs) e Padrão Molecular Associado ao Dano (DAMPs) ocorrem as respostas inflamatórias desreguladas e levando a imunossupressão. A sepse é responsável por 20% de todas as mortes causadas no mundo, com grande relevância para a saúde pública, tem-se alguns modelos para mimetizar a sepse em animais e assim melhor estudar sua fisiopatologia, diagnósticos e tratamentos, o modelo de ligação e perfuração cecal (CLP) é conhecido por ser padrão ouro. Essa revisão teve como objetivo revisar as alterações sistêmicas provocadas pelo modelo de CLP em ratos wistar. Para isso foram pesquisadas as palavras chaves "Mechanism sepsis", "Cecal ligation and puncture" e "Wistar rats" na base de dados Pubmed e Science direct, seguindo os critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 9 artigos. O modelo CLP mimetiza as alterações da sepse clínica, elevando os níveis de marcadores dos agentes oxidantes e diminuindo antioxidantes, aumentando as citocinas pró-inflamatórias, acarretando alterações como hipotensão, hipoperfusão e disfunção múltipla de órgãos.

Palavras-chave: Modelo animal; Infecção sistêmica; sepse polimicrobiana.

ABSTRACT

Sepsis is defined as an infection that causes organ dysfunction leading to life-threatening, with the activation of the immune system recognizing the Molecular Associated Pathogen (PAMPs) and Molecular Pattern Associated Damage (DAMPs) occurs to dysregulated inflammatory responses and leading to immunosuppression. Sepsis is responsible for 20% of all deaths caused in the world, with great relevance for public health, there are some models to mimic sepsis in animals and thus better study its pathophysiology, diagnoses and treatments, the linkage model and Cecal perforation (CLP) is known to be the gold standard. This review aimed to review the systemic changes caused by the CLP model in Wistar rats. For this, the keywords "Mechanism sepsis", "Cecal ligation and puncture" and "Wistar rats" were searched in the Pubmed and Science direct databases, following the inclusion and exclusion criteria, 9 articles were selected. The CLP model mimics the changes of clinical sepsis, increasing the levels of oxidizing agent markers and decreasing antioxidants, increasing pro-inflammatory cytokines, leading to changes such as hypotension, hypoperfusion and multiple organ dysfunction.

Keywords: Animal models; Systemic infection; polymicrobial sepsis.

1. INTRODUÇÃO

A sepse é uma enfermidade infecciosa que pode ser causada por bactérias, vírus, protozoários entre outros patógenos, ela é caracterizada por uma disfunção orgânica que causa risco de vida (ILAS, 2016). Estima-se que a sepse cause cerca de 20% de todas as mortes do mundo anualmente, a taxa em países mais pobres e de baixa renda é maior (OMS, 2022). No Brasil estima-se cerca de 670 mil óbitos por ano, sendo um dos países com a maior taxa de mortalidade (ILAS, 2020).

A sepse ocorre através da entrada do patógeno acarretando a liberação de Padrão Molecular Associado ao Patógeno (PAMPs) e Padrão Molecular Associado ao Dano (DAMPs), ativando o sistema imunológico inato liberando citocina pró-inflamatórias, ativando e recrutando mais leucócitos, provocando um descontrole da resposta inflamatória, levando a imunossupressão (POLL et al., 2021).

Tendo em vista a relevância dessa doença na população mundial, se fazem necessários estudos, tanto para buscas de novos tratamentos, como diagnóstico e melhor compreensão da fisiopatologia da sepse, para isso são utilizados alguns modelos animais de indução de sepse, sendo o modelo de indução por ligação e perfuração cecal o modelo considerado padrão ouro, provocando a sepse polimicrobiana, a partir de uma laparotomia, onde o ceco é exposto, ligado abaixo da válvula ílio cecal, e o ceco é perfurado para ocorrer o extravasamento das fezes para a cavidade abdominal, refletindo parcialmente a sepse humana (SCHABBAUR, 2012). Diante disso, este estudo tem como objetivo revisar as alterações sistêmica provocadas pelo modelo de CLP em ratos wistar.

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada utilizando mecanismos de busca como o Pubmed e a base de dados Science Direct. Foram utilizadas as palavras-chave "Mechanism sepsis", "Cecal ligation and puncture" e "Wistar rats".

Para a seleção de artigos foram utilizados os quatro elementos da estratégia PICO, uma metodologia para nortear a pesquisa (SANTOS et al 2007) (TABELA 1).

Tabela 1 – Descrição da pergunta PICO.

Descrição	
População	Ratos wistar
Intervenção	Indução de sepse pelo modelo CLP
Controle	Comparação com animais SHAM
Tipos de estudo	Estudos experimentais

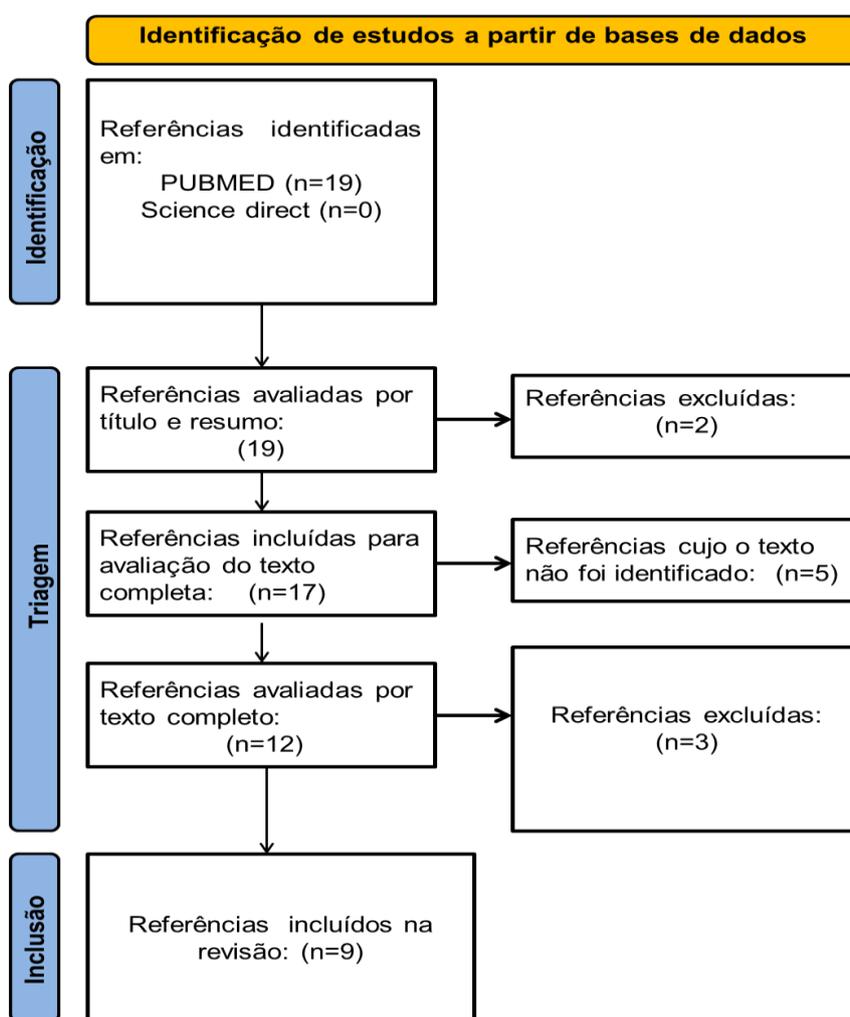
Legenda: CLP (ligação e perfuração do ceco); SHAM (laparotomia). Fonte: Elaborado pelo autor

Foram incluídos artigos em inglês, publicados no período de 5 anos (2018-2023). Os artigos selecionados foram do tipo intervencional (experimentais), que utilizaram ratos apenas da linhagem Wistar, para melhor comparação entre apenas uma mesma linhagem de rato. Foram excluídos artigos que não especificavam a linhagem dos ratos, artigos de revisão e em outros idiomas.

3. RESULTADOS

Ao pesquisar pelos descritores, foram selecionados ao todo 9 artigos, seguindo os critérios descritos e apresentados no fluxograma (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelo autor

Os artigos foram dispostos em tabelas organizadas em gênero e peso, assim como a metodologia da indução, e as alterações inflamatórias encontradas entre os animais sépticos (TABELA 2).

Tabela 2: Artigos selecionados com método de indução e alterações inflamatórias causadas pelo modelo de indução.

Autores/Ano	Sexo/Peso	Anestésicos / Método de CLP	Alterações em animais sépticos
BONFANTE et al 2021.	Macho 60 dias 300-350g	Anestésico: cetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) via ip. CLP: 1 perfuração com agulha 14 g e ligação com linha seda 3.0 Cuidados após indução: 12hs aplicação de soro fisiológico (NaCl 0,9%; 50 mL/kg) e antibiótico (ceftriaxona; 30 mg/kg) via sc.	24 horas após indução em amostras do cérebro: - Diminuição na atividade de cadeia transportadora de elétrons dos complexos I e II e na creatinina quinase; - Aumento de NO do hipocampo; - Aumento de MDA e carbonilação de proteína; - Diminuição de SOD e CAT; - Citocinas: aumento de TNF- α , IL-6 e diminuição de IL-10. - Não houve diferença no teste de memória aversiva (12h – 10 dias).
CINAR et al 2019.	Fêmea Adulto sem idade 250-300g	Anestésico: cetamina (100mg/kg) e xilazina (15 mg/kg) via ip. CLP: 4 perfurações com agulha 21 g e ligação com linha seda 4.0 Cuidados após indução: 12hs aplicação de soro fisiológico (0,5 ml) via sc.	12 horas após indução em amostras do pulmão: - Aumento de MDA e diminuição de SOD e GSH. - Aumento na expressão de citocinas (HMG β 1, NLRP3, (NF- κ B), IL-1 β , e TNF- α) - Histologia: Infiltrado de células como neutrófilos e linfócitos, presença de células necrosadas e espessamento dos septos alveolares. - Na imuno-histoquímica foi encontrado a presença de IL-6 e NF- κ B.
GOLDIM et al 2019.	Macho 60 dias (2 meses) 250-350g	Anestésico: cetamina (80 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) via ip. CLP: 1 perfuração com agulha 14g e ligação com linha seda 3.0 Cuidados após indução: 12hs aplicação de soro fisiológico (50 mL/kg) via sc.	12 e 24 horas após a indução: - NO aumentou apenas em 24hs; - MDA aumentou em 24hs, já a carbonilação de proteína teve aumento na 12h e 24h no plexo coróide; - CAT diminuiu na 12h e 24h e a SOD apenas na 12hs; - Albumina no líquido cefalorraquidiano aumento na 12h e 24h.

Autores/Ano	Sexo/Peso	Anestésicos / Método de CLP	Alterações em animais sépticos
HASSAN et al 2020.	Machos 8 -10 semanas (2 - 2,5 meses) 200-250g	Anestésico: cetamina (110 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) via ip. CLP: 2 perfurações com agulha 18 g Cuidados após indução: Soro fisiológico aquecido a 37° em 5ml por 100 g de peso corporal via sc.	<ul style="list-style-type: none"> - Nas duas horas de avaliação de escores, às 12hs os ratos tinham mechas com piloereção, atividade lenta, forte resposta ao estímulo, e respiração estava moderadamente reduzida e esforçada. As 24hs os ratos estavam parecendo inchados, atividade prejudicada, estava prostrado, sem respostas a estímulos auditivos, olhos estavam semiabertos com secreções e respiração severamente reduzida e esforçada. - O lactato no sangue aumento assim como a RPL e proteína HMGB1 no cérebro as 24hs, mas na 12hs não ocorrem aumento; -Aumento da expressão de Cldn3, Cldn5, S100b, e Gapdh em 24hs e aumento da expressão de Nse nas 12hs e 24hs no cérebro. - Histologia: Em 12hs apresentou meningite e hemorragia cerebral, com 24hs apresentou meningite, necrose cerebral e infiltração de células inflamatórias.
ÖZYILMAZ et al 2019.	Macho Adulto, sem idade 300-325g	Anestésico: cetamina (80mg/kg) e xilazina (5 mg/kg) via ip. CLP: 1 perfurações atravessando o ceco com agulha 18 g. Cuidados antes da indução: 3 dias de antes 10 ml/kg de solução fisiológica via ip. Cuidados após indução: Soro fisiológico aquecido a 37° em 2ml por 100 g de peso corporal via ip.	<p>24 horas após indução:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de citocinas no sangue como TNF-α e PAI-1, entretanto não teve alteração de VEGF E VEGFR-1 - Na imuno-histoquímica do pulmão apresentou aumento da TNF- α. - Por microscopia eletrônica foi visto a presença mitocôndrias aumentadas e alteração nas cristas mitocondriais, aumento de heterocromatina nos núcleos das células endoteliais capilares e da vacuolização no citoplasma das células endoteliais, aumento de fibras de colágeno, podendo ser um motivo para o espessamento septo interalveolar. - Taxa de mortalidade do grupo CLP chegou em 83,7% às 17hs.

Autores/Ano	Sexo/Peso	Anestésicos / Método de CLP	Alterações em animais sépticos
RANJBARAN et al 2023.	Macho adulto, sem idade 250-300g	Anestésico: Isofurano inalatório; CLP: 2 perfurações com agulha 21 g e ligação com linha de sutura 4.0. Cuidados após indução: Solução fisiológica 3 mL/100 g de peso corporal sc e Cetorolaco de trometamina (0.86 mg/kg) via im.	<ul style="list-style-type: none"> - Nas duas horas (12hs e 24hs) de avaliação de escores em que é avaliado a piloereção, nível de consciência, atividade, resposta a estímulos, olhos, frequência e qualidade da respiração, o grupo CLP apresentou aumento no escores. 24 horas após indução: <ul style="list-style-type: none"> - Ocorreu uma diminuição na pressão arterial. - No teste de labirinto em cruz elevado e transição claro-escuro, foi diminuído a quantidade de tempo e entradas nos braços abertos, mas a diferença nas entradas totais não foi significativa. O grupo séptico diminuiu o tempo de permanência no lado claro; - Aumento das citocinas TNF-α e IL-6 e de MDA e diminuição da SOD no tecido cerebral; - Os níveis de receptores GABAA foram diminuídos e aumentado os níveis de proteínas IL-1β.
SANTOS et al 2021.	Macho 250-350g	Anestésico: Isoflurano (indução com 4-5% e manutenção com 3-5%) inalatório. CLP: 2 perfurações com agulha 18 g. Cuidados após indução: Solução fisiológica 30 mL/kg a 0,9% aquecido a 37°C.	<ul style="list-style-type: none"> 6, 12, 24 e 48 horas após indução - Nas horas (6, 12, 24 e 48 horas) de avaliação de escores em que é avaliado piloereção, nível de consciência, atividade, resposta a estímulos, olhos, frequência e qualidade da respiração, o grupo CLP apresentou aumento no escores. - Não teve alteração de temperatura no começo, entretanto após 48hs ocorreu a diminuição de temperatura; - Na média do peso ocorreu diminuição; - Só ocorreu redução da pressão arterial após 48hs; - Ocorreu uma diminuição comparada com o grupo SHAM na glicemia e aumento no lactato no sangue; - Após 6hs foram analisadas as citocinas TNF- α e IL-1β, e após 12hs a IL-10 no sangue todas decorreu em aumento. - Após 48hs aumento da atividade de MPO no rim, fígado e baço, assim também de MDA e proteína carbonilada, ocorreu o oposto nos mesmos órgãos com a diminuição CAT e SOD; - Níveis de expressão da proteína Akt total e p-Akt ocorreu aumento no fígado e rins, mas no baço não decorreu aumento.

Autores/Ano	Sexo/Peso	Anestésicos / Método de CLP	Alterações em animais sépticos
WANG et al 2018.	Macho 8 semanas 220-240g	Anestésico: Hidrato de cloral a 5% (300 mg/kg) ip. CLP: 2 perfurações com agulha 18g e ligação com linha de sutura seda 5-0 Cuidados antes e depois da indução: Solução fisiológico (30 mg/kg) 1h antes e 24hs depois ip.	24hs após a indução - Diminuição da pressão arterial; - Aumento de ALT, AST, nitrogênio uréico e creatinina; - Apresentou UFC na cultura do sangue da veia cava inferior. - No lavado broncoaveolar aumentou as citocinas (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e neutrófilos. - Pulmão correu aumento MDA, MPO, atividade da caspase-3 e diminuição da SOD. - Aumento da razão peso úmido/peso seco do pulmão. - Na histologia do pulmão apresentou congestão intersticial, edema e espessamento da parede alveolar e aumento de células inflamatórias. - Aumento na expressão de Rho, ROCK1, MYPT-1 e p-MYPT-1 no pulmão. - A taxa de mortalidade em 24hs foi de 83,3%.
WU et al 2018.	Macho 200-250g	Anestésico: cloridrato de Cetamina e Xilazina ip. CLP: 2 perfurações com agulha 18g e ligado.	- Aumento de AST e ALT no sangue. - Aumento do estresse oxidativo e do MDA. - Aumento das citocinas TNF- α e IL-1 β presente no fígado, mas não aumento de IL-4. - Na histologia percebe-se região com necrose no fígado.

Legenda: ip (Intraperitoneal); SC (Subcutânea); im (Intra-muscular) NO (Óxido nítrico); MDA (Malonaldeído); SOD (superóxido dismutase); CAT (Catalase); GSH (glutathione reduzida); cDNA (DNA complementar); NF- κ B (Fator nuclear kappa B); RPL (razão plaqueta-linfócito); PA1 (Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1); VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular); VEGFR-1 (Receptor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular 1); AST (aspartato aminotransferase); ALT (alanina aminotransferase); UFC (Unidade formadora de colônias).

Fonte: Elaborado pelo autor

4. DISCUSSÃO

Muitos artigos não tem como objetivo principal avaliar somente as alterações dos animais induzidos mas de comparar com o tratamento proposto a ser testado, apesar disso, devido os artigos compararem o grupo CLP ao grupo simulado que é feito apenas a laparotomia (abertura do abdômen sem a perfuração e ligação do ceco) é possível observar as alterações causadas pela sepse, com aumento de citocinas, estresse oxidativo, presença de marcadores de disfunção orgânica, taxa de mortalidade, assim como parâmetros histopatológicos. O modelo de indução por CLP demonstra causar alterações em diversos órgãos secundários e distantes da infecção primária.

A indução de sepse por este modelo demonstra aumento na creatinina e alterações nos parâmetros clínicos como pressão arterial, nível de consciência, frequência e qualidade respiratória, que são marcadores avaliados na sepse humana, nos critérios *Sequential Organ Failure* (SOFA) e *Quick Sequential Organ Failure* (qSOFA), sendo definido como sepse o aumento de duas ou mais pontuações nestes escores que avaliam ainda outros marcadores como plaquetas e bilirrubinas, na visão clínica também é feito a contagem total de leucócitos e de células jovens, um aspecto que dificulta o diagnóstico da sepse clínica pois são alterações provocadas em outras doenças também (BONE et al., 1992; SINGER et al, 2016; ILAS,2020).

Um importante biomarcador da sepse clínica é o lactato que indica hipoperfusão tecidual, pois é produzido pela metabolização anaeróbica, em situações de falta oxigênio para a utilização de glicose e produção de ATP, acarretando no aumento de seus níveis no sangue, em situação de insuficiência de oxigênio para os tecidos ou em caso de diminuição da biotransformação do lactato (MATOS; MOREIRA, 2021), nos estudos encontrados houveram aumento do lactato a partir das 12 h e seguiu aumento até as últimas horas avaliadas nas 48hs, entretanto no outro estudo não ocorreu aumento nas 12 h, nos dois estudos foram feitos a mesma quantidade de perfurações e com agulha do mesmo calibre, no entanto pelo método de avaliação do lactato ser diferente ou devido ao modelo CLP ter a desvantagem de depender de cada experimentador, o que causa divergência em alguns parâmetros (BLANGY LETHEULE A et al., 2020).

Nos estudos demonstraram aumento de citocinas pró inflamatórias como IL-6, TNF- α e IL1- β as mais analisadas, estudos anteriores indicam que essas citocinas são as principais na tempestade inflamatória, a IL-6 é uma citocina de fase aguda, pode estar aumentada a partir de 6 horas após a sepse (LACHMANN et al., 2020). A citocina anti-inflamatória IL-10 foi encontrada aumentada no sangue, entretanto diminuída no hipocampo.

Em todos os estudos os marcadores de estresse oxidativo, pró oxidantes estavam aumentados, o malondialdeído (MDA) que é um produto secundário da peroxidação lipídica, a proteína carbonilada é gerada a partir de adição de aldeídos e cetonas provocando uma modificação na proteína devido ao estresse oxidativo (GROTTO et al 2008; DALLE-DONNE et al 2003). O sistema antioxidante tem a função reduzir os danos causados pelos radicais livres e das espécies reativas não-radicaais, na sepse podemos ver uma diminuição na atividade da superóxido dismutase, catalase e glutathione redutase tem a função de catalisar a geração de peróxido de hidrogênio (VANNUCCHI et al 1998). A sepse causa desregulação entre espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio e a falha na degradação de mediadores

antioxidantes estando associado à progressão da sepse levando a danos endoteliais e por consequência disfunção orgânica (Margotti et al., 2022).

Os animais sépticos por CLP apresentaram aumento de biomarcadores que indicam danos nos órgãos como, no fígado como as transaminases (ALT e AST), nos rins como creatinina e nitrogênio uréico, e a alteração de glicemia pode ocorrer devido a distúrbios glicêmicos, presentes devido a Disfunção endocrinológica (ILAS, 2020). Na sepse o risco de morte aumenta de 15% a 20% para cada órgão afetado (Margotti et al., 2022).

Como demonstrado, um estudo encontrou o crescimento de UFCs em cultura de sangue após 24 horas (WANG et al 2018), devido a ruptura da barreira intestinal causa a translocação das bactérias. Foi realizado uma cultura de bactérias do líquido peritonial de camundongos que foi encontrada *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterococci*, *Streptococci*, *Bacteroides*, *Clostridia* e *Peptostreptococci*, e depois feito a hemocultura foi achado as mesmas espécies de bactérias presentes na cultura do peritônio (FREISE et al 2001).

A taxa de mortalidade pode ser afetada pela heterogeneidade dos animais mesmo sendo da mesma espécie, e assim como já comentado o experimentador que induzir a sepse pode representar nos estudos diferentes taxas de mortalidade, sendo observado em um dos estudos a partir de 17hs após indução uma alta taxa de morbidade, mesmo com apenas uma perfuração e seu referente calibre (ÖZYILMAZ et al., 2019; BLANGY LETHEULE A et al., 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse causa diversas alterações inflamatórias e sistêmicas, o modelo de ligação e perfuração cecal mimetiza essas alterações presentes na sepse humana, demonstrando alteração de parâmetros pró inflamatórios, hipotensão, estresse oxidativo que contribui para disfunção em diversos órgãos como pulmão, cérebro, rins, fígado e baço, assim como alteração no líquido cefalorraquidiano. Ademais, a taxa de sobrevivência dos ratos induzidos por CLP apresenta alta mortalidade, assim como na sepse clínica.

REFERÊNCIAS

BLANGY-LETHEULE, Angélique et al. New Approaches to Identify Sepsis Biomarkers: the importance of model and sample source for mass spectrometry. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, [S.L.], v. 2020, p. 1-10, 24 dez. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6681073>.

BONE, Roger C. et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, [S.L.], v. 101, n. 6, p. 1644-1655, jun. 1992. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>.

BONFANTE, Sandra et al. Stanniocalcin 1 Inhibits the Inflammatory Response in Microglia and Protects Against Sepsis-Associated Encephalopathy. *Neurotoxicity Research*, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 119-132, 6 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12640-020-00293-y>.

CINAR, Irfan et al. Ameliorative effect of gossypin against acute lung injury in experimental sepsis model of rats. *Life Sciences*, [S.L.], v. 221, p. 327-334, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.039>.

DALLE-DONNE, Isabella; GIUSTARINI, Daniela; COLOMBO, Roberto; ROSSI, Ranieri; MILZANI, Aldo. Protein carbonylation in human diseases. *Trends In Molecular Medicine*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 169-176, abr. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1471-4914\(03\)00031-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1471-4914(03)00031-5).

FREISE, H. et al. Animal Models of Sepsis. *Journal Of Investigative Surgery*, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 195-212, jan. 2001. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/089419301750420232>.

GOLDIM, Mariana et al. Oxidative stress in the choroid plexus contributes to blood-cerebrospinal fluid barrier disruption during sepsis development. *Microvascular Research*, [S.L.], v. 123, p. 19-24, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2018.12.001>.

GROTTO, Denise et al. Avaliação da estabilidade do marcador plasmático do estresse oxidativo: malondialdeído. *Química Nova*, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 275-279, 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422008000200016>.

HASSAN, Fatima et al. Attenuates Brain Injury By Inhibiting Inflammation And Regulating Tight Junction Proteins In Septic Rats. *Cell Journal (Yakhteh)*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 29-37, out. 2020. Royan Institute, Iranian Academic Center for Education Culture and Research (ACECR). <http://dx.doi.org/10.22074/cellj.2020.7046>.

ILAS – Instituto Latino-Americano para Estudos de Sepse. Sepse um problema de saúde pública, A atuação e colaboração da Enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença. Instituto Latino-Americano para Estudos de Sepse. São Paulo: COREN. 68 p. 2020.

ILAS, - Instituto Latino-Americano para Estudos de Sepse. Sepse um problema de saúde pública. Instituto Latino-Americano para Estudos de Sepse. São Paulo: CFM. 92, p. 2016.

LACHMANN, Gunnar et al. The History of Biomarkers. *Critical Care Clinics*, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 1-10, jan. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.001>.

LEWIS, Anthony J. et al. Translational Sepsis Research. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 46, n. 9, p. 1497-1505, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000003271>.

LEWIS, Anthony J.; LEE, Janet S.; ROSENGART, Matthew R.. Translational Sepsis Research. *Critical Care Medicine*, [S.L.], v. 46, n. 9, p. 1497-1505, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000003271>.

MARGOTTI, Willian et al. Oxidative stress in multiple organs after sepsis in elderly rats. *Experimental Gerontology*, [S.L.], v. 160, p. 111705, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2022.111705>.

MATOS, Sara Isabel Neves de Sousa et al. Nível de lactato como indicador prognóstico de mortalidade e morbidade hospitalar. 2021. 30 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2021. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/134289/2/478521.pdf>. Acessado em: 26 jun. 2023.

MOREIRA, Julia Konzen. Desenvolvimento de um dispositivo para quantificação de níveis de lactato com aplicação para detecção de risco de sepse. 2021. 47 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Enfermagem, Escola de Saúde, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, 2021. Disponível em: <http://www.repositorio.jesuita.org.br/handle/UNISINOS/9796>. Acesso em: 30 jun. 2023.

Organização Mundial da Saúde. (2020, 9 de set.). Global report on the epidemiology and burden of sepsis. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010789>

ÖZYILMAZ, Ezgi et al. Early propranolol treatment ameliorates endothelial dysfunction in experimental septic lung. *Advances In Clinical And Experimental Medicine*, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 291-297, 3 jul. 2018. Wroclaw Medical University. <http://dx.doi.org/10.17219/acem/78248>.

POLL, Tom van Der et al. The immunology of sepsis. *Immunity*, [S.L.], v. 54, n. 11, p. 2450-2464, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.012>.

RANJBARAN, Mina et al. Beneficial effects of tannic acid on comorbid anxiety in cecal ligation and puncture-induced sepsis in rats and potential underlying mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Of Pharmacology*, [S.L.], v. 396, n. 5, p. 1019-1030, 4 jan. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-022-02374-5>.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa et al. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 508-511, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-11692007000300023>.

SANTOS, Danillo Menezes et al. The Therapeutic Value of Hydralazine in Reducing Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Mortality in Animal Sepsis: involvement of the pi3k/akt pathway. *Shock*, [S.L.], v. 56, n. 5, p. 782-792, 4 fev. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000001746>.

SCHABBAUER, Gernot et al. Polymicrobial sepsis models: clp versus casp. *Drug Discovery Today: Disease Models*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 17-21, 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.10.002>.

SCHABBAUER, Gernot. Polymicrobial sepsis models: clp versus casp. *Drug Discovery Today: Disease Models*, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 17-21, 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddmod.2011.10.002>.

SINGER, Mervyn et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, [S.L.], v. 315, n. 8, p. 801, 23 fev. 2016. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

VANNUCCHI, Helio et al. Papel dos nutrientes na peroxidação lipídica e no sistema de defesa antioxidante. *Medicina (Ribeirão Preto)*, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 31-44, 30 mar. 1998. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v31i1p31-44>.

WANG, M. et al. Alprostadil alleviates liver injury in septic rats via TLR4/NF- κ B pathway. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 1592-1599, fev. 2021. Verduci Editore s.r.l.. http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202102_24869.

WANG, Yu et al. Role of the Rho/ROCK signaling pathway in the protective effects of fasudil against acute lung injury in septic rats. *Molecular Medicine Reports*, [S.L.], p. 4486-4498, 3 set. 2018. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2018.9446>.

WU, Gong-Jhe et al. Sepsis-induced liver dysfunction was ameliorated by propofol via suppressing hepatic lipid peroxidation, inflammation, and drug interactions. *Life Sciences*, [S.L.], v. 213, p. 279-286, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.038>.

CAPÍTULO VIII

EFEITO DE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS OBTIDAS DE EXTRATOS DA PLANTA LIBIDIBIA FERREA NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS EM DIABÉTICOS: UMA MINI-REVIEW

EFFECT OF BIOACTIVE SUBSTANCES OBTAINED FROM EXTRACTS OF THE PLANT LIBIDIBIA FERREA ON THE HEALING OF SKIN WOUNDS IN DIABETIC: A MINI-REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-8

Mariana Rodrigues de Lopes¹
Iásly Costa Lima²
Ana Maria Sampaio Assreuy³

¹ Bióloga. Universidade Estadual do Ceará - UECE. Mestranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas - PPGCF.

² Fisioterapeuta. Universidade Estadual do Ceará - UECE. Doutoranda em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas - PPGCF.

³ Bióloga. Pós doutora em Biologia Molecular. Professora Emérita da Universidade Estadual do Ceará.

RESUMO

O *Diabetes Mellitus* afeta a pele durante um ferimento, estendendo as etapas cicatriciais, desencadeando feridas que demoram para cicatrizar ou nunca fecham. A terapêutica utilizada nem sempre é efetiva, além da dificuldade de aplicação/remoção, dor durante a troca de curativos e custo-benefício. Deste modo é importante buscar alternativas terapêuticas que se adequem melhor a cada caso, fase da cicatrização, tipo de ferida. O uso de compostos bioativos de *Libidibia ferrea* vem se mostrando atraente, uma vez já demonstrado que esses produtos possuem atividade imunomoduladora, baixa toxicidade e atuam em todas as fases da cicatrização. Assim, esta revisão tem como intuito pesquisar o uso da espécie *L. ferrea* e sua atividade biológica em processos inflamatórios e cicatrizante. Para isso, foi realizado uma busca com os descritores "Diabetes", "Wound healing", "Inflammation" AND "*Caesalpinia*" OR "*Libidibia ferrea*" nas bases de dados PubMed, SciELO, Science direct, Lilacs e National library of medicine, de onde foram selecionados 10 artigos. Como resultado, foi encontrado que há uma variedade de materiais biológicos extraídos de *L. ferrea* e de tipos de curativos que podem contribuir para a cicatrização com melhora da resposta inflamatória aguda em pacientes diabéticos. Também foi possível verificar que esses compostos não apresentam citotoxicidade e auxiliam no fechamento da ferida, redução de parâmetros inflamatórios e expressão de citocinas. Por fim, considerando o potencial antiinflamatório e cicatrizante de compostos de *L. ferrea* propõe-se o uso destes como um curativo viável à aplicação na clínica.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*. Cicatrização de feridas. *Libidibia ferrea*. *Caesalpinia ferrea*. Atividade biológica. Inflamação.

ABSTRACT

Diabetes affects skin homeostasis during an injury, extending the healing stages, triggering wounds that are slow to heal or never close. The therapy used is not always effective, in addition to the difficulty of application/removal, pain during dressing changes and cost-effectiveness. Therefore, it is important to seek therapeutic alternatives that are better suited to each case, healing phase, type of wound. The use of bioactive compounds from *Libidibia ferrea* has been proving to be attractive, as it has already been demonstrated that these products have immunomodulatory activity, low toxicity and act in all phases of healing. Thus, this review aims to investigate inflammatory and healing processes, the use of the species *L. ferrea* and its biological activity. For this, a search was carried out using the descriptors Diabetes, Wound healing, Inflammation AND *Caesalpinia* or *Libidibia ferrea* in the PubMed, SciELO, Science direct, Lilacs and MEDLINE databases, from which 10 articles were selected. As a result, it was found that there are a variety of biological materials extracted from *L. ferrea* and types of dressings that can contribute to healing and improvement of the acute inflammatory response in diabetic patients. It was also possible to verify that these compounds do not present cytotoxicity and help in wound closure, reduction of inflammatory parameters and expression of cytokines. Finally, considering the potential antiinflammatory and healing of compounds from *L. ferrea*, it is proposed to use them as a viable curative for clinical application.

Keywords: Diabetes. Wound healing. *L. ferrea* or *C. ferrea*. Biological activity. Inflammation

1. INTRODUÇÃO

A pele possui diversas funções importantes para o organismo atuando como barreira mantendo a integridade e a homeostase da pele contra patógenos. Neste contexto, lesões cutâneas agudas e/ou crônicas podem ter consequências graves em todo o corpo, assim, a cicatrização de feridas é um passo importante para a manutenção da saúde e bem estar humano (KRYSAKOVA, 2022). O *Diabetes Mellitus* não usam mais essa nomenclatura ? é uma condição crônica grave que ocorre quando o corpo não consegue produzir insulina suficiente ou não consegue usar efetivamente a insulina que produz. De acordo com a Federação Internacional de Diabetes, o Brasil é o 6^a país com a maior incidência da doença (IDF, 2021).

Vale ressaltar ainda que esta condição de saúde pode desencadear uma cicatrização que se prolonga além do normal, ocasionando feridas que em casos graves nunca fecham ou podem causar a amputação do local afetado. Entre as várias complicações crônicas que estão associadas com diabetes, o “pé diabético” é frequente, estando associado com elevada morbidade, mortalidade e custos significativos para os pacientes, suas famílias e a sociedade. Estima-se que nos países em desenvolvimento, 25% dos pacientes com diabetes desenvolvem pelo menos uma úlcera do pé durante a vida. Os custos da saúde são cinco vezes maiores em indivíduos com diabetes e úlceras no pé quando comparados com a ausência de úlceras. (SBD, 2023).

Em relação às atuais terapias utilizadas na cicatrização de feridas, o tratamento é dinâmico e depende, a cada momento, da evolução das fases de cicatrização. O curativo é o tratamento clínico mais frequentemente utilizado para o tratamento de feridas. A escolha do material adequado para o curativo decorre do conhecimento fisiopatológico e bioquímico da reparação tecidual (SMANIOTTO, 2010). A indústria farmacêutica disponibiliza curativos dos tipos sintético e biológico que proporcionam a cicatrização de feridas. Apesar da eficiência de alguns curativos, estes não se configuram curativos ideais, pois cada tipo possui limitações: não proporcionam suporte biológico atóxico; não mimetizam uma matriz que possibilite a migração, proliferação e organização ideal das células no microambiente fisiológico; são incapazes de atuar como barreira contra patógenos e ao mesmo tempo manter uma boa troca de gases; alto custo das tecnologias utilizadas pela indústria farmacêutica para fabricação desses curativos, o que restringe a sua comercialização.

Dessa forma, faz-se necessária a busca novas alternativas de tratamentos. Baseando-se nisso os polissacarídeos vegetais surgem como uma terapia alternativa, pois são conhecidos pelas suas propriedades imunomoduladoras e baixa toxicidade (LIU, 2015; BACCHI, 1995).

Libidibia ferrea (Fabaceae), conhecida como "pau-ferro", "jucá", distribuída em diversas regiões do Brasil é endêmica das regiões Norte e Nordeste, é uma planta amplamente utilizada na medicina popular, na forma de chá e poções para limpeza de ferimentos e tratamentos de feridas e como infusão de suas cascas do caule para tratamento de enterocolite, asma, contusões, tosse crônica e feriados (FERREIRA, 2015). Estudos experimentais demonstraram que extratos aquosos obtidos das cascas de *L. ferrea* apresentam atividades farmacológicas, como anti-inflamatória, antioxidante, analgesia, hipoglicemiantes, e antiulcerosa (BACCHI, 1994; 1995; VASCONCELOS, 2011). Com relação aos extratos polissacarídicos e polissacarídeos das Cascas de *L. ferrea* foi demonstrado in vivo e in vitro atividade anticoagulante e antitrombótica, anti-inflamatória e antioxidante e efeito cicatrizante no modelo de feridas cutâneas em ratos normoglicêmicos (de ARAUJO, 2021; HOLANDA, 2021; de PEREIRA, 2016).

Tendo em vista o potencial terapêutico de produtos bioativos de *L. ferrea* essa revisão buscou analisar artigos experimentais que usaram produtos derivados de *L. ferrea*, percorrendo sobre seus efeitos tanto na inflamação clássica quanto na cicatrização.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta mini-review foram utilizados artigos experimentais publicados entre 2012 e 2023 nas bases de dados da PubMed, National Library of Medicine, Scielo, Lillacs e Sciencedirect no idiomas inglês, utilizando os seguintes descritores: Diabetes, Wound healing, Inflammation AND *Caesalpineae* or *Libidibia ferrea*.

Para inclusão dos artigos foram selecionados aqueles que contribuíram para responder a pergunta PICO desta revisão que é: Qual o potencial antiinflamatório e cicatrizante de materiais biológicos extraídos de *Libidibia ferrea* descritos na literatura? e o que se pode perceber através dos dados presentes nestes artigos?. Conforme demonstrado na **Tabela 1**.

Tabela 1- Critérios de desenvolvimento da pergunta PICO

População	Uso de animais (qualquer espécie) e cultivos de células (macrófagos e fibroblastos)
Intervenção	Utilização de materiais biológicos de <i>L. ferrea</i> em modelos de inflamação clássica e cicatrização
Controle	Grupos diabético e grupos induzidos a inflamação clássica
Desfecho	Redução de parâmetros inflamatórios e aceleração do processo cicatricial
Tipo de estudo	Estudos experimentais

Fonte: autoria própria

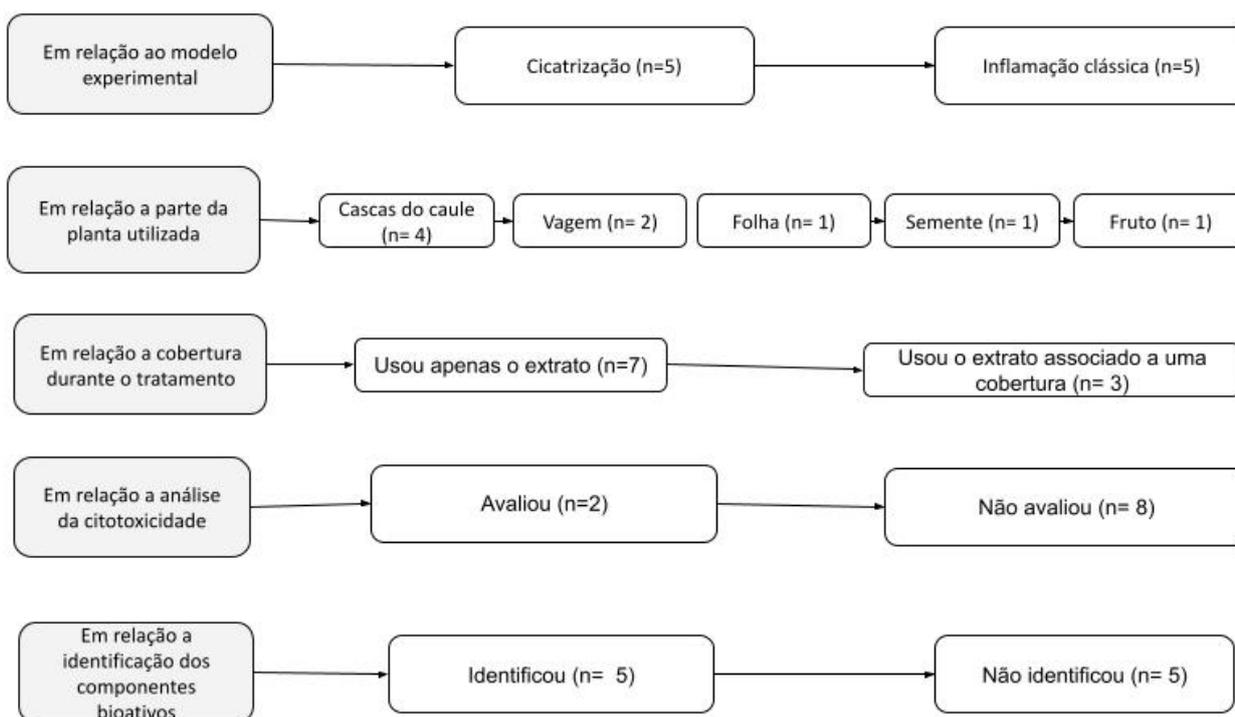
A leitura e seleção de artigos nas fontes de buscas mencionadas foram através de uma avaliação de títulos e resumos. E a análise dos resultados considerou principalmente os materiais e métodos, além dos principais resultados dos artigos selecionados para avaliação de texto completo.

Da busca foram excluídos artigos que não se encaixaram nos critérios de inclusão como revisões, relatos de caso, dissertações e teses. O diagrama com a técnica de seleção dos artigos selecionados seguiu o modelo prisma 2020.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como resultado, foi encontrada uma amostra de 48 artigos por título e resumo sendo National Library of Medicine (03), Lillacs (01), Science Direct (26), Pubmed (3) sciEllo (15), sendo selecionados 15 para leitura de texto completo e ao final foram selecionados 10 artigos que foi possível ler o texto completo e se realizar a pesquisa. conforme demonstrado na **Figura 1**.

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos artigos analisados



Fonte: adaptado de PRISMA 2020.

Em relação a análise dos materiais e métodos dos artigos que foram analisados, nossos resultados demonstram que em relação aos modelos experimentais encontrados 05 foram referentes ao modelo experimental de cicatrização de feridas, e 05 foram em diferentes modelos de inflamação clássica, incluindo edema de pata, peritonite e diabetes. Isso evidencia

a importância da compreensão das fases cicatriciais, principalmente a fase inflamatória como uma das fases que deve estar mais controlada durante a cicatrização. Esses dados corroboram com um artigo de Holzer-Geissler (2022), que demonstra a importância da fase inflamatória na cicatrização ao usar o resiquimod, mostrando que a inflamação prolongada retardou a cicatrização de feridas, o que é frequentemente observado em feridas crônicas em pacientes diabéticos. (Holzer-Geissler 2022). Esses dados evidenciam ainda mais o efeito cicatrizante dos compostos bioativos de *L. ferrea* uma vez que o tratamento com o extrato de *L. ferrea* pode atenuar a inflamação em feridas diabéticas, reduzindo a área da ferida, hipernocicepção, destacamento da crosta, formação de tecido cicatricial, infiltração de leucócitos e aumento da razão fibroblasto/mioblasto. (ASSREUY, 2023)

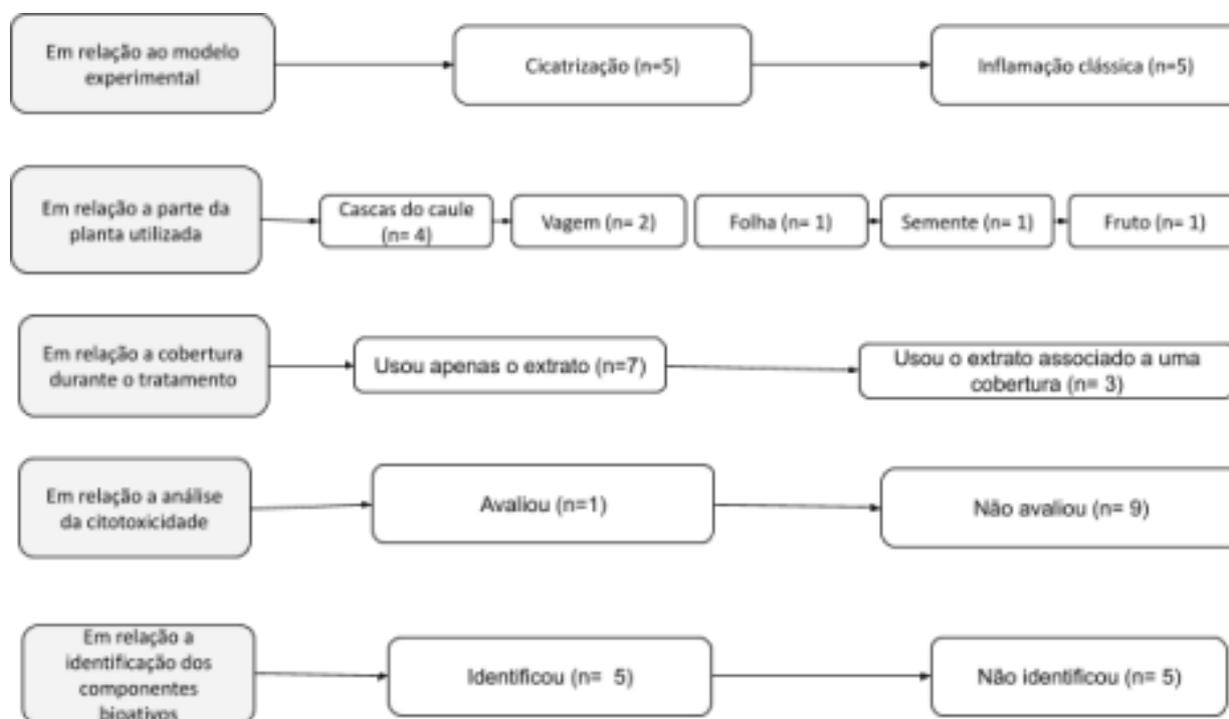
Quanto à parte da planta utilizada para extração de materiais biológicos de *L. ferrea* observamos que 04 dos 10 artigos analisados utilizaram as cascas do caule de *L. ferrea*. Tal dado ilustra uma determinada preferência por esse material visto que ele já está bem descrito na literatura (ASSREUY 2023; HOLANDA 2020; PEREIRA 2016; JOZALA 2020). No entanto, embora o caule mais externo de *L. ferrea* seja trocado com frequência, o uso de partes renováveis da planta como frutos e vagens se tornam interessantes dado a recuperação mais rápida da planta além de maior disponibilidade de material para coletar. (HALL & BAWA, 1993)

Adicionalmente em relação a associação entre extratos de produtos de *L. ferrea* e coberturas nossos resultados demonstram que 03 realizaram essa associação e 07 não o fizeram, utilizando apenas o extrato como tratamento. Dentre as formas de curativos utilizadas para o carreamento dos extratos foram utilizados: pomadas (AMÉRICO, 2020), membranas bacterianas de nanocelulose (JOZALA, 2020) e espumas CBC e curativos Promogran e Hialofill (DIAS, 2013). Tal dado revela que a utilização de extratos botânicos é de grande interesse dentro da prática clínica, visto que as plantas possuem um bom potencial de ação. No entanto, por ser um assunto relativamente novo, ainda há várias dúvidas que cercam a recomendação correta desses produtos no que tange a associação de curativos.

Em relação aos estudos que analisaram a citotoxicidade dos compostos analisados observamos que apenas 02 dos 10 artigos analisados realizou este teste. Sendo que neles foi demonstrado que os produtos testados não foram citotóxicos. Em Carvalho, 2023 proteases inibidoras de vagens de *L. ferrea* não demonstraram toxicidade em um ensaio por MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] em macrófagos. Adicionalmente também já foi demonstrado que uso tópico prolongado de produtos derivados de *L. ferrea* por 21 dias não causou irritação cutânea em modelos experimentais de cicatrização (PEREIRA et al., 2016).

Ademais a identificação dos componentes bioativos dos compostos que foram analisados nos artigos observamos que metade dos artigos analisados (5) realizou análises fitoquímica enquanto a outra metade (5) não realizou nenhum estudo fitoquímico dos compostos analisados por eles. Dentre os principais componentes dos extratos de *L. ferrea* estão os polifenóis, taninos e flavonoides. A presença de flavonoides antiinflamatórios e taninos antissépticos potencializa propriedades cicatrizantes. Os flavonoides possuem grande diversidade química com diferentes atividades biológicas; entretanto, a sua maior contribuição no processo cicatricial está relacionada às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, que auxiliam na modulação da inflamação e previnem a formação de espécies reativas de oxigênio produzidas pelo estresse inflamatório (AMÉRICO, 2020). (Figura 2)

Figura 2: Análise em relação aos métodos dos artigos selecionados



Fonte: autoria própria. n= número de artigos

Quanto à análise dos resultados dos artigos analisados foi possível observar que os diversos compostos bioativos de *Libidibia ferrea* possuem um alto potencial antiinflamatório e cicatrizante. Também foi possível observar que esses compostos auxiliam no fechamento da ferida, redução de parâmetros inflamatórios e expressão de citocinas. Vale ressaltar ainda que apenas 1 dos 10 artigos analisados destacou o potencial uso na clínica e disponibilização comercial destes compostos. De acordo com Hasenclever 2017 a comercialização de fitoterápicos enfrenta vários desafios que vão desde o cultivo de plantas até a compra desses fármacos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). (Figura 3)

Figura 3: Análise em relação aos resultados dos artigos selecionados

PEREIRA <i>et al</i> 2012	Extrato de vagem de <i>L. ferrea</i> inibiu o edema de pata e a fração com alto teor de carboidratos e baixo teor de proteína inibiu os parâmetros inflamatórios no edema. Adicionalmente, inibiu a migração celular e o extravasamento de proteínas no modelo de peritonite.
HOLANDA <i>et al</i> 2020	O extrato rico em polissacarídeos das cascas do caule de <i>L. ferrea</i> apresenta efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes em modelos de camundongos de inflamação aguda.
ASSIS <i>et al</i> 2023	O extrato hidroalcoólico de <i>L. ferrea</i> mostrou-se seguro em decorrência de sua baixa citotoxicidade e atividade hemolítica.
HASSAN <i>et al</i> 2015	O extrato da folha de <i>L. ferrea</i> melhorou efetivamente a hiperglicemia enquanto inibia a progressão do estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por STZ.
CARVALHO <i>et al</i> 2023	Demonstraram que o extrato das folhas têm efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos (dor neurogênica), e esses efeitos podem estar associados à inibição de proteases inflamatórias e/ou impedimento da ativação de receptores ativados por proteases
ASSREUY <i>et al</i> 2020	Reduziu área da ferida; hipernocicepção; deslocamento da crosta; formação de tecido cicatricial, infiltrado de leucócitos e aumentou a razão de fibroblastos/mioblastos
PEREIRA <i>et al</i> 2016	O extrato rico em polissacarídeos das cascas do caule de <i>L. ferrea</i> acelerou a cicatrização de feridas pelo controle da fase inflamatória e atenuou a hipernocicepção via modulação de mediadores inflamatórios.
JOZALA <i>et al</i> 2020	Tanto o extrato quanto o curativo BNC com extrato apresentaram atividade antimicrobiana. Associar o extrato com o curativo criaria um curativo que alinha as características benéficas de ambos. Os curativos com LF, para o grupo não diabético, seriam mais eficientes no processo de cicatrização das feridas. Para os grupos DM o BNC com ou sem extrato o resultado foi o mesmo.
AMÉRICO <i>et al</i> 2020	A pomada à base de <i>L. ferrea</i> resulta em um melhor potencial cicatrizante quando comparadas com a pomada comercial. Exibiu atividade antimicrobiana. Os resultados sugerem que formulações fitoterápicas de <i>L. ferrea</i> podem ser utilizadas para uso veterinário.
DIAS <i>et al</i> 2013	Com a combinação de polímeros naturais biocompatíveis e de extratos do fruto de <i>L. ferrea</i> , é possível preparar curativos para feridas com diversas capacidades de manipulação de fluidos e perfis de liberação de extratos e dentro das faixas desejadas para aplicações cutâneas.

Fonte: autoria própria

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, considerando o potencial anti-inflamatório e cicatrizante de *Libidibia ferrea* sugere-se aqui mais estudos experimentais que além de proporem o uso destes compostos mostrem um produto/curativo viável e que possa ser disponibilizado comercialmente para a cicatrização de feridas em diabéticos.

REFERÊNCIAS

- AMÉRICO, Á. V. L. dos S; NUNES, K. M; ASSIS, F. F. V. de; DIAS, S. R; PASSOS, C. T. S; MORINI, A. C; MINERVINO, A. H. H. (2020). Efficacy of Phytopharmaceuticals From the Amazonian Plant *Libidibia ferrea* for Wound Healing in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. doi:10.3389/fvets.2020.00244
- ASSIS, F.F.V; ALMEIDA JUNIOR, J.S; MORAES, T.M.P; VAROTTI, F.d.P; MORAES, C.C; SARTORATTO, A; MORAES, W.P; MINERVINO, A.H.H. Antiplasmodial Activity of Hydroalcoholic

Extract from Jucá (*Libidibia ferrea*) Pods. *Pharmaceutics* 2023, 15, 1162. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041162>

ASSREUY, A.M.S; LIMA, I. C; MENDONÇA, L. F; PEREIRA, L. P and OLIVEIRA, S. L. M. K et al., 2022. Polysaccharide-rich extract of *Caesalpinia ferrea* stem barks modulates inflammatory and proliferative phases enhancing diabetic cutaneous wound. *J. Pharmacol. Toxicol.*, 17: XX-XX.

MOHER, M. J; BOSSUYT, P. M. D, BOUTRON, I., HOLFFMANN T. C; MULROW, C. D, et al. Explicação e elaboração do PRISMA 2020: orientações atualizadas e exemplos para relatar revisões sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160

DIAS, A. M. A., REY-RICO, A., OLIVEIRA, R. A., MARCENEIRO, S., ALVAREZ-LORENZO, C., CONCHEIRO, A.; de SOUSA, H. C. (2013). Wound dressings loaded with an anti-inflammatory jucá (*Libidibia ferrea*) extract using supercritical carbon dioxide technology. *The Journal of Supercritical Fluids*, 74, 34–45. doi:10.1016/j.supflu.2012.12.007

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES. *IDF Diabetes Atlas*, 10^a ed. Bruxelas, Bélgica: 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>

HALL, P.; BAWA, K. 1993. Methods to Assess the Impact of Extraction of Non-Timber Tropical Forest Products on Plant Populations. *Economic Botany*, 47 (3): 234- 247.

HASENCLEVER, L. et al. *Ciencia & saude coletiva*, v. 22, n. 8, p. 2559–2569, 2017

HASSAN, S. K; EI-SAMMAD, N. M; MOUSA, A. M; MOHAMMED, M. H; FARRAG, A; EL R. H., HASHIM, A. N. E.NAWWAR, M. A. E.-M. (2015). Hypoglycemic and antioxidant activities of *Caesalpinia ferrea* Martius leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(6), 462–471. doi:10.1016/j.apjtb.2015.03.004

HOLANDA, B. F; FREITAS de ARAUJO, D; da SILVA, J. N. R; PEREIRA, M. G; de FREITAS PIRES, A; & SAMPAIO ASSREUY, A. M. (2020). Polysaccharide-rich extract of *Caesalpinia ferrea* stem barks attenuates mice acute inflammation induced by zymosan: oxidative stress modulation. *Journal of Ethnopharmacology*, 113501. doi:10.1016/j.jep.2020.113501

HOLZER-GEISSLER, J. C. J; SCHWINGENSCHUH, S; ZACHARIAS, M; EINSIEDLER, J; KAINZ S; REISENEGGER, P; HOLECEK, C; HOFMANN, E; WOLFF-WINISKI, B; FAHRNGRUBER, H; BIRNGRUBER, T; KAMOLZ, L. P; KOTZBECK, P. The Impact of Prolonged Inflammation on Wound Healing. *Biomedicines*. 2022 Apr 6;10(4):856. doi: 10.3390/biomedicines10040856.

JOZALA, Angela Faustino et al. “*Libidibia ferrea* loaded in bacterial nanocellulose: evaluation of antimicrobial activity and wound care.” *Brazilian Journal of Development*. Curitiba, v. 6, n. 2, p. 5996-6013, feb. 2020. ISSN 2525-8761 (2020).

PEREIRA, L. de P; SILVA, R. O. da; BRIGEL, P. H. de S. F; SILVA, K. E. S. da, ASSREUY, A. M. S; & PEREIRA, M. G. (2012). Polysaccharide fractions of *Caesalpinia ferrea* pods: Potential anti-inflammatory usage. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 642–648. doi:10.1016/j.jep.2011.12.012.

PEREIRA, L. de P; MOTA, M. R. L; BRIZENO, L. A. C; NOGUEIRA, F. C; FERREIRA, E. G. M; PEREIRA, M. G; & ASSREUY, A. M. S. (2016). Modulator effect of a polysaccharide-rich extract from *Caesalpinia ferrea* stem barks in rat cutaneous wound healing: Role of TNF- α , IL-1 β , NO, TGF- β . *Journal of Ethnopharmacology*, 187, 213–223. doi:10.1016/j.jep.2016.04.043

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. O alto custo do pé diabetico no Brasil. Disponível em: <<https://diabetes.org.br/o-alto-custo-do-pe-diabetico-no-brasil/>>. Acesso em: 7 de mai. 2023.

CAPÍTULO IX

VASORREATIVIDADE DA ARTÉRIA BASILAR DE RATOS DIABÉTICOS

VASSOREACTIVITY OF THE BASILAR ARTERY OF DIABETIC RATS

DOI: 10.51859/ampla.atc461.1123-9

Jane Lane de Oliveira Sandes ¹
José Henrique Leal Cardoso ²

¹ Fisioterapeuta. Mestra em Ciências Fisiológicas – UECE. Doutoranda em Ciências Fisiológicas – UECE.

² Professor Titular de Fisiologia. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

Introdução: As complicações vasculares no diabetes mellitus (DM) são divididas em nível macrovascular e nível microvascular. A Artéria Basilar (AB) é responsável pelo fornecimento sanguíneo da região posterior e uma das maiores ocorrências de eventos patológicos. A remoção e disfunção do endotélio vascular têm sido conhecido por aumentar a contração induzida por vários estimulantes, sugerindo que o endotélio regula a contração.

Objetivo: o presente estudo foi desenhado para observar se o uso de 5-HT e do análogo do tromboxano U46619 altera o padrão de reatividade muscular da AB de animais diabéticos.

Metodologia: Foi realizada uma revisão de literatura na bases de dados Science direct, Bireme, Scopus tomando como ponto de partida a base estratégica PICO, e seguindo os passos do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA), composto por um checklist e um fluxograma específico.

Resultados e Discussão: foram selecionados 4 artigos que utilizaram os reagentes de 5-HT e U46619. A maioria dos estudos analisados não observaram alteração no padrão vasoconstritor de artéria basilar de ratos porém, houve estudos que observaram que o DM afeta diretamente a vassoreatividade de ratos diabéticos levando em consideração o sexo desses animais.

Conclusão: foi verificada alteração de reatividade ao se comparar serotonina com o análogo ao tromboxano, porém, não foram observadas alterações significativas desses reagentes no diabetes mellitus. Todos os autores observaram que o relaxamento dependente do endotélio foi prejudicado no diabetes mellitus necessitando a utilização de reagentes que independem do endotélio para promover a vasodilatação de vasos.

Palavras-chaves: Artéria Basilar. Diabetes Mellitus. Contração.

ABSTRACT

Introduction: The vascular complications in diabetes mellitus (DM) are divided into the macrovascular and microvascular levels. The Basilar Artery (AB) is responsible for the blood supply of the posterior region and one of the major occurrences of pathological events. The removal and dysfunction of the vascular endothelium has been known to increase contraction induced by various stimulants, suggesting that the endothelium regulates contraction.

Objective: The present study was designed to observe whether the use of 5-HT and the thromboxane analog U46619 alters the muscle reactivity pattern of the AB of diabetic animals.

Methodology: A systematic literature review was performed in the databases Science direct, Bireme, Scopus taking as a starting point the strategic PICO database, and following the steps of the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA), composed of a checklist and a specific flowchart.

Results and Discussion: 4 articles using 5-HT and U46619 reagents were selected. Most of the studies analyzed did not observe any alteration in the vasoconstrictor pattern of the basilar artery of rats; however, there were studies that observed that DM directly affects the vassoreactivity of diabetic rats, taking into account the sex of these animals.

Conclusion: an alteration in reactivity was observed when comparing serotonin with the thromboxane analogue; however, no significant alterations of these reagents were observed in diabetes mellitus. All authors observed that the endothelium-dependent relaxation was impaired in diabetes mellitus, requiring the use of endothelium-independent reagents to promote vessel vasodilation.

Keywords: Basilar Artery. Diabetes Mellitus. Contraction.

1. INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus (DM) é definida como uma doença metabólica de etiologia múltipla caracterizada por elevados níveis de glicose no sangue que resultam em alterações em órgãos e sistemas, configurando-se como uma das emergências de saúde de maior crescimento mundial, atingindo 537 milhões de indivíduos (IDF, 2021).

As complicações vasculares no diabetes mellitus (DM) são divididas em (1) nível macrovascular, como o acidente vascular cerebral, e (2) nível microvascular, como a nefropatia. Dentre essas complicações encontram-se a neovascularização patológica, alteração do fluxo sanguíneo e alterações fisiológicas dos vasos sanguíneos que, por sua vez, resultam em comprometimento da reatividade miogênica, desacoplamento neurovascular e disfunção endotelial (HARDING JL *et al.*, 2019; TAKEDA Y *et al.*, 2020).

O fornecimento de oxigênio, glicose e nutrientes para o cérebro é realizado através de um capilar de artérias conhecido como Polígono de Willis. Este polígono desempenha funções como, remover produtos metabólitos, dióxido de carbono, ácido lático, entre outros (JORIS *et al.*, 2019).

A artéria basilar (AB), principal ramo da circulação posterior, é responsável pelo maior fluxo sanguíneo para o tálamo e os lobos temporais e parietais e, conseqüentemente, é a causa de maiores ocorrências de eventos patológicos (TARSIA, 2017).

O endotélio vascular, enquanto íntegro, tem função principal manter a homeostase e regular o tônus vascular, desempenhando papel protetor contra lesões vasculares inibindo a agregação de plaquetas e proliferação de células do músculo liso. Esse mecanismo acontece através da liberação de fatores endógenos como o fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), como o óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂) e fator hiperpolarizante derivado (EDHF), ou através de fatores contraturantes derivados do endotélio (EDCFs), como a endotelina, a angiotensina II, e prostaglandinas (KNAPP, M., TU, X. & WU, R, 2019; AHMAD, A *et al.* 2018).

A remoção e disfunção do endotélio vascular têm sido conhecido por aumentar a contração induzida por vários estimulantes, como serotonina (5-HT), U46619, conhecido como tromboxano A₂ (TXA₂) e noradrenalina, sugerindo que o endotélio regula a contração liberando EDRF incluindo NO e PGI₂. Dessa forma, o presente estudo foi desenhado para descrever se o uso de 5-HT e do análogo do tromboxano U46619 alteram o padrão de reatividade muscular da AB de animais diabéticos.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão tomando como ponto de partida a base estratégica PICO, conforme ilustrado na tabela 1, e seguindo os passos do Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA), composto por um checklist e um fluxograma específico, apresentado na tabela 2. Finalizando com a adaptação a pergunta PICO o seguinte questionamento: Existe diferença na reatividade muscular da artéria basilar de animais diabéticos frente ao uso da serotonina em comparação ao análogo do tromboxano U46619?

Tabela 1 – Estratégia PICO para elaboração da pergunta de partida.

População P	Intervenção I	Comparação C	Desfechos O
Animais induzidos ao Dm	Uso de Serotonina	Uso de U-46619	Há alteração de vassoreatividade?

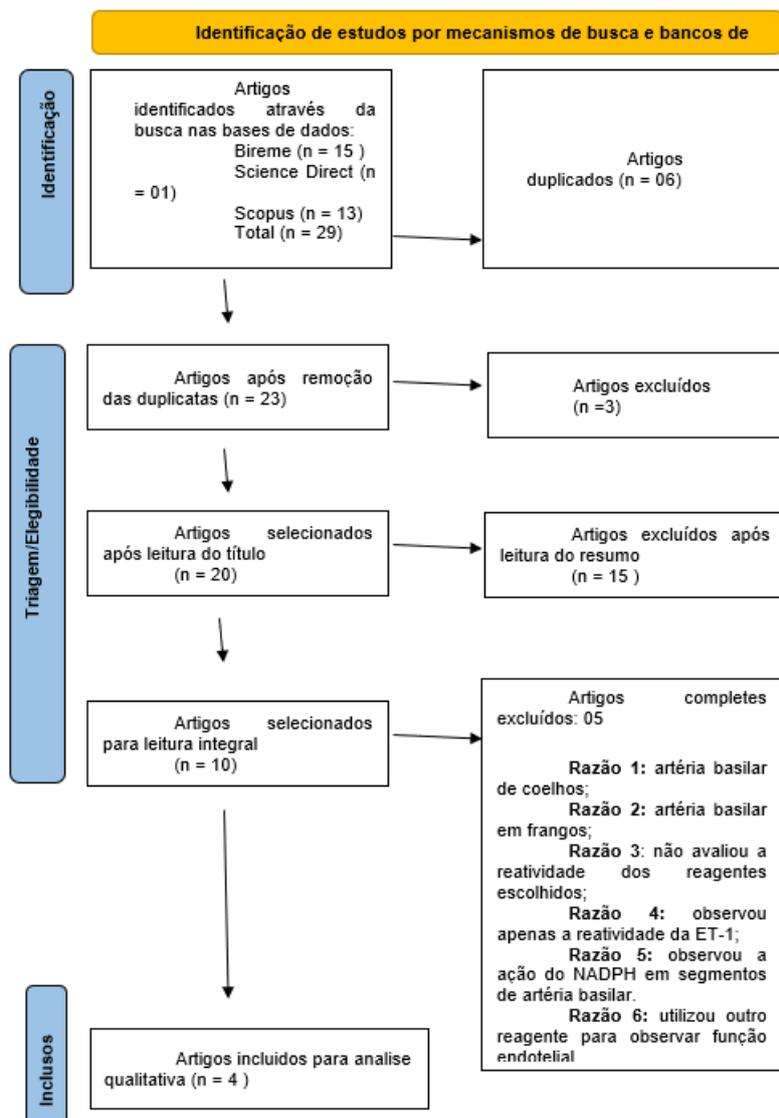
Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

A busca dos artigos científicos foi realizada no período de Março a Julho de 2023 através das bases de dados Science direct, Bireme, Scopus pelos descritores em associação do operador booleano: (*contraction*) AND (*diabetes mellitus*) AND (*basilar artery*).

Os critérios de inclusão foram artigos originais e experimentais, dissertações e teses publicados na língua portuguesa ou inglesa. Foram excluídos resumos, artigos onde a população alvo não foi o rato, trabalhos científicos duplicados, que não abrangeram a pergunta norteadora da pesquisa, que apresentassem resultados inconclusivos ou fora do escopo da pergunta PICO.

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 (Tabela 3).

Tabela 2 - Fluxograma de seleção de artigos nas bases de dados eletrônicas



Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

3. RESULTADOS

Após a busca na base de dados e a aplicação dos critérios de exclusão, apenas 5 artigos tornaram-se elegíveis para a análise. A tabela 3 sintetiza os artigos abordados neste estudo.

Tabela 3 - Síntese das principais informações dos artigos selecionados

Autor(es), ano	Animal	Indução ao DM	Objetivo do estudo	Agonistas utilizado	Resultados
ABDELSAID M <i>et al.</i> , 2014	Ratos Wistar machos (Harlan; Indianapolis, ID) e ratos GKs	Ratos Goto-Kakizaki diabéticos tipo 2 não obesos receberam veículo, metformina (300 mg/kg/dia).	Observar se a endotelina (ET) no diabetes tipo 2 aumenta a contração e diminui o relaxamento na artéria basilar.	ET-1 e Serotonina	Não houve diferença nas contrações mediadas por ET-1 e 5-HT. O relaxamento dependente do endotélio foi prejudicado no diabetes.
MATSUMOTO T <i>et al.</i> , 2004	Ratos Wistar machos (8 semanas de idade e 180–230 g de peso corporal)	Injeção, via veia da cauda, de STZ 65 mg/kg dissolvido em tampão citrato	Investigar os mecanismos subjacentes às alterações relacionadas ao diabetes na resposta contrátil induzida por ET-1 na artéria basilar isolada de ratos.	Serotonina e Tromboxano A2 U46619	As respostas contráteis dependentes da concentração induzidas por 5-HT e U46619 da artéria basilar isolada de rato não foram alteradas durante o diabetes mellitus induzido por STZ
SANZ E, <i>et al.</i> , 2002	Onze ratos Sprague-Dawley machos e 13 fêmeas, pesando 250-350 g	O diabetes foi induzida por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (60 mg	Analisar se o diabetes modifica a sensibilidade do músculo liso vascular ao óxido nítrico e aos prostanóides vasoconstritores	Tromboxano A2 U46619	O diabetes reduziu a contração para U46619 nas artérias das fêmeas, mas não nas dos machos, além de não modificar a contração das artérias basilar em ambos os gêneros de ratos.
VAN BUREN T <i>et al.</i> , 1998	Ratos Wistar pesando aproximadamente 300 g	Induzido por uma injeção de estreptozotocina (Serva) na dose de 40 mg/kg	Determinamos se a duração do diabetes alterou a vasorreatividade da resistência mesentérica isolada e artérias basilares de tamanho igual em resposta à ativação pós-sináptica pelo uso de agentes vasodilatadores e vasoconstritores com diferentes modos de ação	Serotonina	A contração por 5-HT artéria basilar apresentou sensibilidade significativamente aumentada e diminuída em diabetes de curto e longo prazo, respectivamente.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

4. DISCUSSÃO

O uso de substâncias vasoconstritoras, como a serotonina (5-HT) e o análogo de tromboxano A2, conhecido como U-46619, têm sido estudados quanto ao uso de ações farmacológicas dentro de patologias metabólicas, como o Acidente Vascular Cerebral (AVC), e Diabetes Mellitus (DM). Sabe-se que o endotélio vascular é conhecido por regular o tônus liberando EDRF e que a alteração ou disfunção desse endotélio resulta em aumento da contração (PIRAHANCI Y, MARSIDI JL, BROWN KN, 2023).

A 5-HT é conhecida por ser um potente agente vasoconstritor de artérias cerebrais e contribuir para a regulação da circulação cerebral implicando diretamente em alterações cerebrovasculares (WATTS SW, DAVIS RP, 2011). Foi observado que o mecanismo de vasoconstrição ocasionado pela 5-HT, na AB, é mediada pela ativação do receptor 5HT_i em artéria basilar de cobras, humanos e cobaias (PARSONS *et al.*, 2001; YOSHINAGA *et al.*, 2007)

No estudo experimental desenvolvido por ABDELSAID M *et al.*, 2014, os autores objetivam observar se a endotelina (ET-1) no diabetes tipo 2 aumenta a contração e diminui o relaxamento na artéria basilar através da análise de curva crescente e cumulativa de 5-HT e ET-1 em ratos machos Wistar. Os autores puderam concluir que não houve diferença nas contrações mediadas por ET-1 e 5-HT, em segmentos de artéria cerebrais de animais diabéticos porém, o relaxamento dependente do endotélio foi prejudicado (ABDELSAID M *et al.*, 2014).

Em contrapartida, alguns estudos observaram que a ET-1 apresentam aumento de padrão constritor em artérias basilar de ratos diabéticos que foram induzidos por STZ (ALABADI *et al.*, 2004 ; MATSUMOTO *et al.*, 2004).

Os resultados apresentados no estudo desenvolvido por MATSUMOTO T *et al.*, 2004 indicaram que as respostas contráteis dependentes da concentração induzidas por 5-HT e U46619 da artéria basilar isolada de rato não foram alteradas durante o diabetes mellitus induzido por STZ (MATSUMOTO T *et al.*, 2004).

Corroborando com esses achados, o estudo desenvolvido por Mayhan WG e colaboradores, após analisar o efeito do DM nas respostas constritoras da artéria basilar foi possível observar que não houve papel significativo na liberação de óxido nítrico (NO) na vasorreatividade da artéria basilar em resposta ao U-46619 em ratos (MAYHAN WG *et al.*, 1998).

Em contrapartida, SANZ E *et al.*, 2002, ao analisarem os efeitos do diabetes mellitus na resposta vascular à estimulação do óxido nítrico e do receptor de tromboxano em segmentos de artérias basilar concluíram que o DM reduziu a contração para U46619 nas artérias das fêmeas, mas não nas dos machos, além de não modificar a contração das artérias basilar em ambos os gêneros de ratos (SANZ E *et al.*, 2002,).

A vasoconstrição ocasionada pela ativação de receptores de 5-HT em animais com DM tipo 1 não apresenta alterações em AB de ratos, todavia, outros estudos relataram que o aumento da resposta constritora da AB em animais diabéticos está relacionado com a progressão do DM tipo 2 (FUJII K *et al.*, 1992).

VAN BUREN T e colaboradores observaram que a contração por 5-HT artéria basilar apresentou sensibilidade significativamente aumentada e diminuída em diabetes de curto e longo prazo, respectivamente. Corroborando com os resultados encontrados por Phillips AS et al., 2004, onde os autores concluíram que há constrição alterada de artérias cerebrais induzida por 5-HT em modelo de animais induzidos ao DM (PHILLIPS AS et al., 2004).

REFERÊNCIAS

ABDELSAID M. Late Dual Endothelin Receptor Blockade with Bosentan Restores Impaired Cerebrovascular Function in Diabetes. *Life Sci.*, [s. l.], p. 263–267, 13 jan. 2004.

AHMAD, A et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int. J. Mol. Sci.*, [S. l.], p. 1-23, 22 jul. 2018.

CAPLAN L; TARSIA J .Primer on Cerebrovascular Diseases. In: *FRONT Aging Neurosci.* [S. l.: s. n.], 2017. p. 118–123.

CHEN, C et al. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol*, [s. l.], p. 1165–1174., 04 dez.1988.

FUJII , K et al. Effect of diabetes mellitus on flow-mediated and endotheliumdependent dilatation of the rat basilar artery. *Stroke*, [S. l.], p. 1494-1498, 23 out. 1992.

FURCHGOTT RF , et al. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, [s. l.], p. 373-376, 27 nov. 1980.

Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia* (2019) 62(1):3–16. doi: 10.1007/s00125-018-4711-2

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2021 [acesso em 2023 FEV 05]. Disponível em: https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_10e_interactive_EN/.

JORIS , PJ. . Aerobic Exercise Training Improves Cerebral Blood Flow and Executive Function: A Randomized, Controlled Cross-Over Trial in Sedentary Older Men. *Front Aging Neurosci*, [S. l.], p. 118–123, 3 jul. 2023.

KNAPP, M., TU, X. & WU, R. Disfunção endotelial vascular, um importante mediador na cardiomiopatia diabética. *Acta Pharmacol Sin* 40 , 1–8 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0042-6>

MATSUMOTO, T et al. Effects of chronic insulin on endothelial dysfunction of basilar arteries from established streptozotocin-diabetic rats. *Life Sci.*, [s. l.], p. 119-27, 3 nov. 2004.

MAYHAN, WG et al. Impairment of endothelium-dependent responses of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Am J Physiol* ., [s. l.], p. 435-40, 02 dez. 1987.

MONCADA, S; VANE J. The role of prostacyclin in vascular tissue. Review, [s. l.], p. 66-71, 03 jan. 1979.

PARSONS, LH et al. 5-HT(1A) receptor mutant mice exhibit enhanced tonic, stress-induced and fluoxetine-induced serotonergic neurotransmission. J Neurochem, [s. l.], p. 607-617, 07 abr. 2001.

PHILLIPS, S et al. Oxidant stress and constrictor reactivity impair cerebral artery dilation in obese Zucker rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol ., [s. l.], p. 522-30, 28 out. 2004.

PIRAHANCI Y, MARSIDI JL, BROWN KN. Physiology, Endothelial Derived Relaxation Factor. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537010/>

SANZ, E et al. Effects of diabetes on the vascular response to nitric oxide and constrictor prostanoids: gender and regional differences. Life Sci., [s. l.], p. 1537-47, 14 fev. 2003.

SILVA, L et al. Aposentados com diabetes tipo 2 na Saúde da Família em Ribeirão Preto, São Paulo - Brasil. Rev Esc Enferm USP, [S. l.], p. 462-468, 2 abr. 2010.

TAKEDA Y et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. Biomedicines, [S. l.], p. 1-15, 26 jun. 2020.

VAN BUREN, T. Vascular responses of isolated mesenteric resistance and basilar arteries from short- and long-term diabetic rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, [s. l.], p. 663-70, 4 dez. 1998.

WATTS, S; DAVIS RP. 5-Hydroxytryptamine Receptors in Systemic Hypertension: an arterial focus. Cardiovasc Ther., [s. l.], p. 54-67, 01 fev. 2012.

YOSHINAGA, N et al. Vasomotor effects of noradrenaline, acetylcholine, histamine, 5-hydroxytryptamine and bradykinin on snake (*Trimeresurus flavoviridis*) basilar arteries. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol ., [s. l.], p. 478-83., 09 jul. 2007.

CAPÍTULO X

UMA REVISÃO INTEGRATIVA DOS POTENCIAIS BENEFÍCIOS DA MATRICARIA CHAMOMILLA NAS COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO DIABETES MELLITUS

A INTEGRATIVE REVIEW OF THE POTENTIAL BENEFITS OF MATRICARIA CHAMOMILLA IN COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH DIABETES MELLITUS

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-10

André Nogueira Cardeal dos Santos¹
Francisco Sydney Henrique da Silva²
Yuri de Abreu Gomes-Vasconcelos³
Andreolina Noronha Coelho-de-Souza⁴

¹ Biomédico. Mestrando em Ciências Fisiológicas – UECE.

² Biomédico. Mestre em Ciências Fisiológicas – UECE. Doutorando em Ciências Fisiológicas – UECE.

³ Biólogo. Mestre em Ciências Fisiológicas – UECE. Doutor em Ciências Fisiológicas – UECE.

⁴ Farmacêutica. Mestre em Farmacologia – UFC. Doutora em Farmacologia – UFC.

RESUMO

Introdução: O Diabetes Mellitus é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados de glicose. As complicações clínicas do Diabetes Mellitus são variadas e podem incluir doenças cardiovasculares, neuropatia diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética e problemas no sistema imunológico, entre outras. No contexto do tratamento do Diabetes Mellitus é importante que surjam abordagens alternativas que possam complementar ou até mesmo substituir a terapia convencional. A *Matricaria chamomilla* possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hipoglicêmicas, e pode vir a ser benéfica no controle do Diabetes Mellitus. **Materiais e métodos:** O estudo utiliza como base o método de revisão da literatura integrativa, que tem como finalidade reunir, analisar e sintetizar as principais pesquisas relevantes sobre o tema. Foi utilizado os seguintes descritores para a busca dos artigos: *Matricaria chamomilla* e Diabetes Mellitus retirados do DeCS, que foram coletados dos bancos de dados Pubmed, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com recorte temporal dos últimos 10 anos a partir do ano de 2013. Foram selecionados 6, de 32 artigos, para a revisão. **Resultados e discussões:** Foram encontrados nos artigos que a *Matricaria chamomilla* exerce ação nas principais características do Diabetes mellitus, com efeito anti-hiperglicêmico, anti-inflamatório, antioxidante, cicatrizante, além da proteção cardíaca e real ele exerce ação na melhora cognitiva. **Conclusão:** Os estudos experimentais sobre os efeitos da *Matricaria chamomilla* no

Diabetes Mellitus fornecem algumas evidências promissoras, sugerindo potenciais benefícios em relação a vários aspectos da doença. No entanto, é importante notar que a maioria desses estudos foi realizada em modelos animais de diabetes, e a translação desses resultados para seres humanos requer estudos clínicos bem projetados.

Palavras-chave: Flavonóides; Atividade Anti-hiperglicêmica; Proteção Renal e Cardíaca; Melhora cognitiva.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus is a chronic disease characterized by elevated glucose levels. The clinical complications of Diabetes Mellitus are varied and may include cardiovascular diseases, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, and immune system problems, among others. In the context of Diabetes Mellitus treatment, it is important for alternative approaches to emerge that can complement or even replace conventional therapy. *Matricaria chamomilla* possesses antioxidant, anti-inflammatory, and hypoglycemic properties, which could potentially be beneficial in controlling Diabetes Mellitus. **Materials and methods:** The study is based on the method of integrative literature review, which aims to gather, analyze, and synthesize the main relevant research on the subject. The following descriptors were used for article search: *Matricaria chamomilla* and Diabetes Mellitus taken from DeCS, collected from the databases Pubmed, Web of Science, and Virtual

Health Library (BVS), with a temporal scope of the last 10 years starting from the year 2013. Six out of 32 articles were selected for review. **Results and discussion:** The articles found that *Matricaria chamomilla* exerts action on the main characteristics of Diabetes Mellitus, with anti-hyperglycemic, anti-inflammatory, antioxidant, wound-healing properties, as well as cardiac protection and cognitive improvement. **Conclusion:** Experimental studies on the effects of *Matricaria chamomilla* on Diabetes Mellitus provide some promising evidence,

suggesting potential benefits concerning various aspects of the disease. However, it is important to note that most of these studies were conducted on animal models of diabetes, and translating these results to humans requires well-designed clinical trials.

Keywords: Flavonoids; Anti-hyperglycemic activity; Renal and Cardiac Protection; Cognitive Improvement.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma doença crônica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue devido à produção insuficiente de insulina ou à incapacidade do organismo de utilizar adequadamente a insulina disponível (DAO, 2023). Essa condição pode resultar em complicações epidemiológicas significativas, afetando diversos órgãos e sistemas do corpo humano (LIU, 2023).

As complicações epidemiológicas do Diabetes Mellitus são variadas e podem incluir doenças cardiovasculares, neuropatia diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética e problemas no sistema imunológico, entre outras (ARAUJO, 2022). Essas complicações podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e aumentar o risco de morbidade e mortalidade (GUI, 2023).

No contexto do tratamento do Diabetes Mellitus, surgem abordagens alternativas que podem complementar ou até mesmo substituir a terapia convencional (WANG, 2023). Uma planta medicinal comumente estudada para esse propósito é a *Matricaria chamomilla*, também conhecida como camomila. A camomila possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hipoglicêmicas, que podem ser benéficas no controle do Diabetes Mellitus (CEMEK, 2008).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo usou como estratégia o método de revisão da literatura integrativa, que tem como finalidade uma abordagem de revisão da literatura que busca reunir, analisar e sintetizar todas as pesquisas relevantes sobre um determinado tema, independentemente de sua abordagem metodológica. Essa análise busca nas evidências disponíveis a contribuição para o desenvolvimento do tema.

2.1. COLETA DE DADOS

Os artigos, com os descritores *Matricaria chamomilla* e *Diabetes Mellitus* retirados do DeCS, foram coletados dos bancos de dados científicos Pubmed, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com recorte temporal dos últimos 10 anos a partir do ano de 2013.

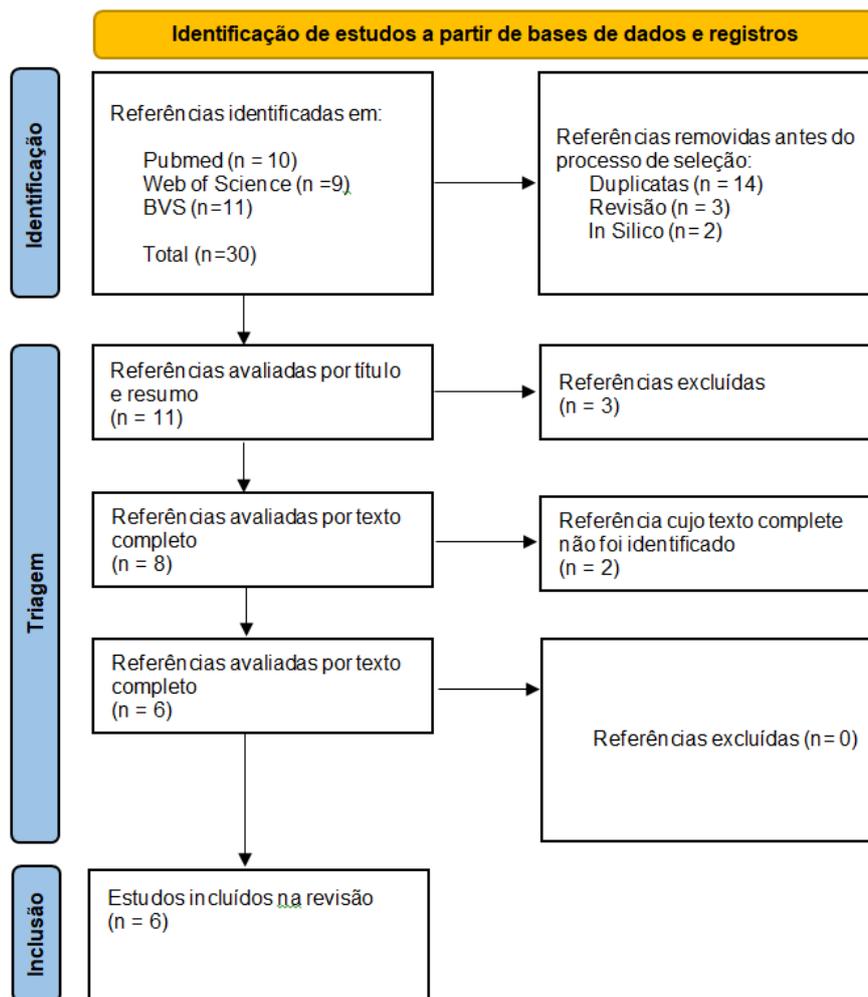
Para facilitar o processo de busca na literatura, a definição do tema do trabalho seguiu o formato PICO, uma ferramenta comumente utilizada para designar a pergunta de pesquisa (LIBERATI et al., 2009). Portanto, os critérios de seleção dos estudos foram: 1) População, animais induzidos ao DM e/ou humanos diabéticos; 2) Intervenção, utilização de fitoterapia e/ou plantas medicinais; 3) Controle, grupos comparativos sem utilização de fitoterapia e/ou plantas medicinais; 4) Desfecho, melhora dos sintomas do DM; 5) Tipo de estudo, ensaios clínicos randomizados, estudos transversais e prospectivos, e/ou modelos experimentais. A pergunta PICO está descrita na tabela 1.

Tabela 1 – Descrição da pergunta PICO.

	Descrição
População	Pacientes com DM (qualquer tipo) e/ou animais (qualquer espécie) induzidos com características de DM.
Intervenção	Utilização de extratos da da Planta <i>Matricaria chamomilla</i> e/ou fitoterapia e/ou moléculas extraídas da planta como tratamento coadjuvante para o DM (qualquer dose).
Controle	Intervenções controle tipo placebo, sem tratamento com fitoterapia e/ou <i>Matricaria chamomilla</i> , e/ou com um medicamento de comparação para efeito da intervenção.
Desfecho	Melhoras dos sintomas decorrentes do DM, como a hiperglicemia, déficit cognitivo e parâmetros de estresse oxidativo.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, crossover, duplo-cego placebo controlado, estudos prospectivos e/ou experimentais.

Fonte: Autoria própria

Figura 1 – Identificação dos estudos com base no *flow chart*.



Fonte: Adaptado e traduzido do PRISMA 2020.

3. RESULTADOS

3.1. SUMÁRIO DOS ARTIGOS ENCONTRADOS

Foram encontrados 10 artigos no Pubmed , 9 artigos no Web of Science e 11 artigos no BVS, com a pesquisa “*Matricaria chamomilla*” AND “*Diabetes Mellitus*”, dentre eles foram selecionados 6 artigos que estavam de acordo com os critérios de inclusão para o presente estudo.

Tabela 2 – Artigos encontrados para estudo.

Nº	TÍTULO	AUTOR	ANO	RESULTADO
1	Chamomile tea improves glycemic indices and antioxidants status in patients with type 2 diabetes mellitus	ZEMESTANI, et al	2015	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiperglicêmico • Anti-inflamatório • Antioxidante
2	Chamomile and oregano extracts synergistically exhibit antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and renal protective effects in alloxan-induced diabetic rats	PRASANNA, et al	2017	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiperglicêmico • Anti-hiperlipidêmico • Protetor renal
3	Attenuation of inflammation in streptozotocin-induced diabetic rabbits by <i>Matricaria chamomilla</i> oil: A focus on targeting NF-κB and NLRP3 signaling pathways	SAGHAHAZRATI, et al	2019	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiperglicêmico • Anti-inflamatório • Antioxidante
4	<i>Matricaria Chamomilla</i> Extract Improves Diabetic Wound Healing in Rat Models	NEMATOLLAHI, et al	2019	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiperglicêmico • Efeito Cicatrizante
5	The potential cardioprotective effect of <i>matricaria chamomilla</i> extract against diabetes-induced oxidative stress in rats	SOLIMAN, et al	2020	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiperglicêmico • Protetor Cardíaco
6	Ameliorative effects of endurance training and <i>Matricaria chamomilla</i> flowers hydroethanolic extract on cognitive deficit in type 2 diabetes rats	HEIDARIANPOUR, et al	2021	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiperglicêmico • Melhora cognitiva

3.2. CARACTERÍSTICAS DOS TRABALHOS

3.2.1. MODELOS DE ESTUDO

Existem diferentes modelos de indução de diabetes em ratos, cada um com suas características e mecanismos distintos. Alguns dos modelos mais comumente utilizados são: Modelo do DM induzido por estreptozotocina (STZ); Modelo do DM induzido por aloxano; Modelo do DM induzido por dieta; Modelo do DM geneticamente modificado (RADENKOVIĆ, 2015; MOSTAFAVINIA, 2016).

A estreptozotocina é uma substância química que destrói seletivamente as células betas do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina. A administração de STZ nos ratos causa uma redução significativa na produção de insulina, levando ao desenvolvimento do DM tipo 1. Esse modelo é amplamente utilizado para estudar a patogênese e testar novos tratamentos para o DM tipo 1 (KOTTAISAMY, 2021; ARAUJO, 2022).

O aloxano é outra substância química que causa lesão nas células beta do pâncreas. Sua administração em ratos resulta em uma redução na produção de insulina e no desenvolvimento do DM tipo 1. Esse modelo é semelhante ao modelo de indução por STZ e é frequentemente utilizado em estudos do DM tipo 1 (ARAUJO, 2022).

Modelo de diabetes induzida por dieta: Esse modelo envolve a administração de uma dieta rica em gordura ou rica em gordura e carboidratos por um período prolongado (LLABRE, 2022). A alimentação com alto teor calórico e inadequada pode levar à obesidade, resistência à insulina e desenvolvimento do DM tipo 2 em ratos (POBLETE-JARA, 2023). Esse modelo é

utilizado para estudar os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do DM tipo 2 e avaliar intervenções terapêuticas (POBLETE-JARA, 2023).

O presente estudo não limitou os modelos animais nos critérios de inclusão. Foram identificados três modelos dos artigos achados, tanto pré-clínico quanto clínico. A variedade de modelos, além de sustentar melhor as buscas conceituais na revisão integrativa, potencializa diferentes avaliações de forma eficiente dos efeitos apresentados da *Matricaria chamomilla*.

3.2.2. VARIEDADES DOS EXTRATOS

Foram identificados quatro tipos diferentes de extratos nos artigos selecionados, sendo eles nas formas de chá, óleo essencial, gel, hidroetanólico e ressecado.

Extrato de chá: O extrato de chá é preparado através da infusão ou decocção das folhas, flores ou outros componentes de uma planta em água quente. Esse método é comumente utilizado para extrair compostos solúveis em água, como polifenóis, flavonoides e catequinas. O chá pode ser consumido como uma bebida ou utilizado topicamente em preparações para a pele (WIESE, 2023).

Óleo essencial: O óleo essencial é obtido a partir da destilação a vapor ou prensagem a frio de partes da planta, como folhas, flores, cascas ou raízes. Esse processo concentra os compostos voláteis e aromáticos da planta em forma líquida (LIMA, 2018). Os óleos essenciais são compostos por uma variedade de componentes, incluindo terpenos e terpenóides, que conferem propriedades aromáticas e terapêuticas. Os óleos essenciais podem ser usados em aromaterapia, massagens, produtos de cuidados pessoais e em algumas aplicações medicinais (ALVES-SOARES, 2022).

Extrato em gel: O extrato em gel é um tipo de extrato obtido através da combinação de um extrato vegetal com uma base gelatinosa. Essa base pode ser feita de carbômeros, gomas ou géis naturais. O extrato em gel é frequentemente utilizado em produtos cosméticos e dermatológicos devido à sua textura agradável e capacidade de liberar gradualmente os compostos ativos na pele (SALLUSTIO, 2023).

Extrato hidroetanólico da flor: O extrato hidroetanólico é preparado por meio da extração de uma planta em uma solução de água e etanol (álcool). Esse tipo de extrato é capaz de extrair uma variedade de compostos, incluindo aqueles solúveis em água e em álcool. O extrato hidroetanólico da flor pode ser utilizado em produtos cosméticos, fitoterápicos e em pesquisas científicas para avaliar a atividade farmacológica dos compostos presentes na planta (PARK, 2021).

Tabela 3 – Características dos estudos encontrados.

Nº	MODELOS DO ESTUDO	DIABETES	EXTRATO	DOSE (Mc)	TRATAMENTO (DIAS)
1	Humanos (Homens e Mulheres)	DM2	Chá	3 g/150 ml	56 dias
2	Ratos Wistar machos	ALX 120 mg/kg I.P	Ressecado	150 mg/kg 300 mg/kg	21 dias / 42 dias
3	Coelhos Albinos machos	STZ 80 mg/kg I.P	Óleo essencial	25 mg/kg 50 mg/kg 100 mg/kg	21 dias
4	Ratos Wistar machos	Dieta e STZ 50 mg/kg I.P	Gel	5% 10%	15 dias
5	Ratos Wistar machos	Dieta e STZ 45 mg/kg I.P	Hidrotanólico	200 mg/kg 400 mg/kg	70 dias
6	Ratos Wistar machos	Dieta e STZ 65 mg/kg I.P	Hidroetanólico	200 mg/kg	84 dias

3.3. ANÁLISE QUALITATIVA DOS ESTUDOS

Os dados dos experimentos foram avaliados levando em consideração sua metodologia, que inclui critérios como a aprovação do comitê de ética em pesquisa animal, uma análise apropriada e interpretação dos dados, além da verificação de possíveis conflitos de interesse. Se houve alguma diferença nos dados, foram verificados com os autores correspondentes dos trabalhos.

4. DISCUSSÃO

4.1. EFEITO ANTI-HIPERGLICÊMICO

A hiperglicemia é uma característica central do DM (HEIDARIANPOUR, 2021). Pacientes com diabetes têm dificuldade em controlar adequadamente seus níveis de glicose no sangue, seja devido à resistência à insulina, ou à falta de produção de insulina pelo pâncreas (CHANG, 2023).

Um efeito anti-hiperglicêmico ocorre quando um tratamento ou substância é capaz de reduzir a concentração de glicose no sangue, restabelecendo-a para níveis mais próximos do ideal. Isso é geralmente alcançado pela melhoria da sensibilidade à insulina, aumento da captação de glicose pelas células ou redução da produção de glicose pelo fígado (POPOVICIU, 2023).

No contexto da *Matricaria chamomilla*, os artigos demonstram que ela possa ter um efeito anti-hiperglicêmico (ZEMESTANI, 2015; PRASANNA, 2017; SAGHAHAZRATI, 2019; SOLIMAN, 2020). O Artigo 2 demonstrou que o grupo diabético tratado com Mc, nas doses de 150 e 300 mg/kg, reduziram significativamente ($p < 0,05$) tanto os níveis de glicose sérica quanto a concentração de hemoglobina glicada e aumentaram os níveis séricos de insulina ($p < 0,05$) (PRASSANA, 2017).

Em comparação com coelhos normais, o Artigo 3 demonstrou que os coelhos diabéticos induzidos por STZ exibiram níveis aumentados significativos de glicose no sangue e níveis reduzidos de insulina sérica que foram revertidos usando doses médias e altas testadas de óleo de *Matricaria chamomilla*. Da mesma forma, coelhos diabéticos induzidos por STZ mostraram um aumento significativo da expressão das proteínas NF- κ B e NLRP3 no tecido pancreático que foi revertido pela alta dose testada de óleo de *Matricaria chamomilla* (SAGHAHAZRATI, 2019).

4.2. EFEITO ANTI-HIPERLIPIDICO

Na diabetes mellitus a hiperlipidemia é uma das complicações comuns e está associada a um maior risco de doenças cardiovasculares, que são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes com DM (CHAIT, 2020).

Um efeito anti-hiperlipidêmico ocorre quando um tratamento ou substância é capaz de reduzir os níveis de lipídios no sangue, seja por diminuir a produção de lipídios pelo fígado, aumentar a excreção de lipídios ou melhorar o metabolismo dos lipídios (CHAIT, 2020). Esses efeitos ajudam a melhorar o perfil lipídico e reduzir o risco de complicações cardiovasculares associadas à hiperlipidemia (SOLANKI, 2023).

Quanto ao efeito anti-hiperlipidêmico da *Matricaria chamomilla* no contexto do DM, é descrito pelo pelos artigos achados que a camomila pode reduzir a atividade lipídêmica do DM (PRASSANA, 2015). Nesse Artigo (Artigo 1), foi demonstrado a redução significativa ($p < 0,05$) dos níveis de triglicérides e colesterol total, além de melhorar os perfis lipídicos.

4.3. EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO

A inflamação crônica tem sido implicada na patogênese do DM e está associada a complicações relacionadas, como resistência à insulina, disfunção das células beta-pancreáticas e danos nos tecidos (ROHM, 2022).

A redução da resposta inflamatória no organismo, como a diminuição da produção de citocinas inflamatórias, da ativação de células inflamatórias e da expressão de mediadores

inflamatórios, é um recurso fisiológico e farmacológico para prevenir um agravamento sistêmico (SOLANKI, 2023).

Em relação à *Matricaria chamomilla*, os estudos apontam suas propriedades anti-inflamatórias (ZEMESTANI, 2015; SAGHAHAZRATI, 2019). Esses estudos mostraram que o extrato de camomila pode reduzir a inflamação em tecidos relacionados ao DM, como tecido adiposo e pâncreas, e modular a produção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) (SAGHAHAZRATI, 2019).

4.4. EFEITO ANTI-OXIDATIVO

Os radicais livres são moléculas instáveis que podem causar danos celulares quando em excesso, contribuindo para o desenvolvimento e progressão de várias doenças, incluindo o DM. Os danos causados por esses radicais desencadeiam uma cascata de ativações e inibições bioquímicas, aumentando o estresse oxidativo do tecido que está sendo prejudicado (GERBER, 2019; DARENSKAYA, 2021; YI, 2023).

O estresse oxidativo, no contexto do DM, tem um papel significativo na patogênese da doença, causando danos às células beta-pancreáticas, diminuindo a sensibilidade à insulina e contribuindo para complicações relacionadas, como doenças cardiovasculares e danos nos rins (SAGHAHAZRATI, 2019; ZEMESTANI, 2015).

A capacidade de uma substância ou tratamento de neutralizar os radicais livres no organismo e proteger as células contra o estresse oxidativo, é chamado de efeito antioxidante. e tem protagonizado as linhas de pesquisas das mais diversas doenças, incluindo DM (KANG, 2020).

Um efeito antioxidante ocorre quando uma substância é capaz de neutralizar os radicais livres, estabilizando-os e impedindo sua reatividade prejudicial (GERBER, 2019). Isso pode ser alcançado por meio do aumento das enzimas antioxidantes endógenas, como a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase, ou pela ação direta como um agente antioxidante (DARENSKAYA, 2021; YI, 2023).

Em relação à *Matricaria chamomilla*, é demonstrado na literatura que seus componentes, principalmente os flavonoides como apigenina e luteolina possuem propriedades antioxidantes (YI, 2023). Esses estudos mostraram que eles podem aumentar as enzimas antioxidantes endógenas e proteger as células contra danos oxidativos (KANG, 2020).

Os artigos selecionados caminham com o que a literatura direciona, sugerindo que, independente do extrato estudado, a *Matricaria chamomilla* e seus componentes causam efeitos antioxidantes (SAGHAHAZRATI, 2019; ZEMESTANI, 2015). O Artigo nº 1 demonstrou

que o chá de camomila além de controlar os níveis glicêmicos em humanos, também aumentou os níveis de enzimas antioxidantes, como malondialdeídos, catalase, superóxido desmutase e glutatona oxidase, em pacientes com DM do tipo 2 (SAGHAHAZRATI, 2019; ZEMESTANI, 2015).

4.5. PROTEÇÃO CARDÍACA E RENAL

A complexidade dos danos causados pelo DM se agrava mais quando prejudica o funcionamento dos órgãos sistêmicos, como coração, fígado e rim (HAMMOUD, 2023). As complicações nesses órgãos afetam o pleno funcionamento de todo o corpo, piorando o quadro desses pacientes (HWANG, 2023).

A necessidade de amenizar os efeitos danosos que a doença causa nos órgãos sistêmicos, tornou-se prioridade no enfrentamento ao DM, principalmente nos pacientes que têm o risco de desenvolver ou já desenvolveram outras comorbidades (YANG, 2023).

O Artigo nº 5 aponta que o extrato de camomila pode apresentar propriedades cardioprotetoras. Esse estudo demonstrou que a *Matricaria chamomilla* reduziu os níveis séricos dos biomarcadores de injúrias teciduais cardíacas, como AST, LDH, CK, CK-MB, cTnI, nos grupos diabéticos induzidos por STZ e tratados com as doses de 200 mg/kg e 400 mg/kg de extrato hidroetanólico de *Matricaria chamomilla* (SOLIMAN, 2020).

A literatura aponta os possíveis efeitos vasodilatadores que a *Matricaria chamomilla* e seus componentes podem apresentar (HWANG, 2023). Esses efeitos, somados com as diminuições das expressões dos biomarcadores teciduais cardíacos apresentados no Artigo nº 5, demonstram as possíveis vantagens cardioprotetoras, melhorando a função cardíaca e diminuindo o risco de complicações cardiovasculares associadas ao DM.

Quanto à proteção renal, alguns estudos em modelos animais de DM sugerem que a camomila pode oferecer benefícios renais (ROOZBEH, 2013; SANTOS, 2023). O estudo do Artigo 1 mostrou que a camomila pode ajudar a atenuar a disfunção renal associada ao diabetes, reduzindo o estresse oxidativo, a inflamação e o acúmulo de produtos finais de glicação avançada nos rins (PRASSANA, 2017). Esses efeitos podem ajudar a preservar a função renal e prevenir o desenvolvimento de complicações renais relacionadas ao diabetes. No entanto, assim como na proteção cardiovascular, são necessárias mais pesquisas, incluindo estudos clínicos em humanos, para confirmar e entender completamente esses efeitos renais da camomila no diabetes mellitus (PRASSANA, 2017; SOLIMAN, 2023).

4.6. EFEITO CICATRIZANTE

A cicatrização em pacientes com DM pode ser um processo complexo e mais lento em comparação a indivíduos não diabéticos (LIN, 2023). Isso ocorre devido a várias alterações metabólicas e vasculares associadas à doença. No DM, os níveis elevados de glicose no sangue podem afetar negativamente a função dos vasos sanguíneos e dos nervos, prejudicando a circulação adequada e a resposta imune local (SUN, 2023).

O DM leva a complicações micro e macrovasculares, como doença arterial periférica e neuropatia diabética, que podem afetar a nutrição e a sensibilidade na área da ferida, dificultando a cicatrização e, em alguns casos mais complicados, podendo causar amputações (XIONG, 2023).

A *Matricaria chamomilla* e seus componentes podem apresentar efeito que potencializa a cicatrização (NEMATOLLAHI, 2019; NIKNAM, 2021). O Artigo 4, concluiu que os resultados dos estudos revelou que o gel de *Matricaria chamomilla* tem a capacidade de melhorar o processo de cicatrização de feridas em ratos diabéticos, aumentando o número de fibroblastos e a vascularização do tecido danificado (NEMATOLLAHI, 2019).

4.7. FUNÇÃO COGNITIVA

O DM tem sido associado a alterações na função cognitiva, especialmente em casos de diabetes de longa duração e mal controlado (ROY, 2023). Como dito, a hiperglicemia crônica, pode causar danos aos vasos sanguíneos e nervos, incluindo os presentes no cérebro. Essas alterações podem afetar a função cognitiva, como a memória, o aprendizado, a atenção e outras habilidades mentais (HE, 2023).

Além disso, o DM também está associado a um maior risco de desenvolver doenças cerebrovasculares, como acidente vascular cerebral (AVC) e doença de Alzheimer (CAMM, 2023; HAMZÉ, 2023; SHEN, 2023). Essas condições podem ter impacto negativo na função cognitiva e levar a dificuldades de memória e cognição (ROY, 2023).

O Artigo nº 6 evidenciou melhora cognitiva em ratos diabéticos induzidos por STZ e tratados com extrato hidroetanólico de *Matricaria chamomilla* (HEIDARIANPOUR, 2021). Nesse Artigo, o impacto de exercício e *Matricaria chamomilla* sobre comprometimento cognitivo em diabetes rendeu resultados significativos ($p < 0,05$).

No geral, os resultados deste estudo mostraram que o treinamento de resistência combinado com extrato de *Matricaria chamomilla* poderia modular significativamente a morte celular causada por diabetes na região CA3 do hipocampo (HEIDARIANPOUR, 2021). O uso de

exercícios e intervenções M.ch podem ter efeitos protetores contra a neuropatia diabética, e sugerir uma nova perspectiva de tratamento para prevenir a morte de células nervosas do hipocampo e comprometimento cognitivo causado pelo diabetes. As perspectivas para a melhora da função cognitiva dos ratos tratados foram positivas (HEIDARIANPOUR, 2021).

Além de apresentar a diminuição do estresse oxidativo, que está relacionado com déficits cognitivos, o tratamento com *Matricaria chamomilla* preveniu a necrose das células do hipocampo desses ratos diabéticos. Entretanto, quanto ao efeito da *Matricaria chamomilla* na função cognitiva em pacientes com diabetes, as evidências são limitadas e precisam de mais pesquisas (HEIDARIANPOUR, 2021; NIVINS, 2023).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos experimentais sobre os efeitos da *Matricaria chamomilla* no Diabetes Mellitus fornecem algumas evidências promissoras, sugerindo potenciais benefícios em relação a vários aspectos da doença. No entanto, é importante notar que a maioria desses estudos foi realizada em modelos animais de diabetes, e a translação desses resultados para seres humanos requer estudos clínicos bem projetados.

Além disso, é fundamental lembrar que o diabetes é uma condição complexa e crônica que requer uma abordagem multidisciplinar para o tratamento e manejo adequados. O controle adequado dos níveis de glicose no sangue, juntamente com uma dieta equilibrada, atividade física regular e o uso de medicamentos prescritos, continua sendo a base do tratamento do diabetes.

REFERÊNCIAS

ALVES-SOARES, Rutyleia et al. "The Essential Oil of Hyptis crenata Inhibits the Increase in Secretion of Inflammatory Mediators." **Plants** (Basel, Switzerland) vol. 11,22 3048. 11 Nov. 2022, doi:10.3390/plants11223048

ARAUJO, Joseph et al. "Induction of Type I Diabetes Mellitus in Beagle Dogs Using Alloxan and Streptozotocin." **Current protocols** vol. 2,11 (2022): e580. doi:10.1002/cpz1.580

CAMM, A John et al. "Managing thrombotic risk in patients with diabetes." **Cardiovascular diabetology** vol. 21,1 160. 22 Aug. 2022, doi:10.1186/s12933-022-01581-x

CEMEK, Mustafa et al. "Antihyperglycemic and antioxidative potential of *Matricaria chamomilla* L. in streptozotocin-induced diabetic rats." **Journal of natural medicines** vol. 62,3 (2008): 284-93. doi:10.1007/s11418-008-0228-1

CHAIT A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. **Front Cardiovasc Med.** 2020;7:22. Published 2020 Feb 25. doi:10.3389/fcvm.2020.00022

CHANG Z, Xu J, Qin Y, et al. Safety and efficacy of anti-hyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM): Protocol for an overview of systematic reviews based on network meta-analysis. **PLoS One.** 2023;18(3):e0282143. Published 2023 Mar 3. doi:10.1371/journal.pone.0282143

CHETA, D. "Animal models of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus." **Journal of pediatric endocrinology & metabolism** : JPEM vol. 11,1 (1998): 11-9. doi:10.1515/jpem.1998.11.1.11

DAO, Lisa et al. "Type 2 diabetes mellitus and cognitive function: understanding the connections." **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity** vol. 30,1 (2023): 7-13. doi:10.1097/MED.0000000000000783.

DARENSKAYA, M A et al. "Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction." **Bulletin of experimental biology and medicine** vol. 171,2 (2021): 179-189. doi:10.1007/s10517-021-05191-7

GAMAL A. SOLIMAN, et al. "The potential cardioprotective effect of matricaria chamomilla extract against diabetes-induced oxidative stress in rats." **Official Journal of the Romanian Society for Pharmaceutical Sciences** vol. 68, 2 269-279. 2 Dec. 2020, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2020.2.12>

GERBER PA, Rutter GA. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. **Antioxidants Redox Signaling.** 2017;26(10):501-518. doi:10.1089/ars.2016.6755

GUI, Yuan et al. "Acute kidney injury in diabetes mellitus: Epidemiology, diagnostic, and therapeutic concepts." **FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology** vol. 37,4 (2023): e22884. doi:10.1096/fj.202201340RR.

HAMMOUD, Rola, and Daniel J Drucker. "Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1." **Nature reviews. Endocrinology** vol. 19,4 (2023): 201-216. doi:10.1038/s41574-022-00783-3

HAMZE, Rim et al. "Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Shared Molecular Mechanisms and Potential Common Therapeutic Targets." **International journal of molecular sciences** vol. 23,23 15287. 4 Dec. 2022, doi:10.3390/ijms232315287

HE, Jing et al. "Cognitive function and neuroimaging characteristics in patients with childhood-onset type 1 diabetes mellitus." **Diabetes/metabolism research and reviews** vol. 39,4 (2023): e3613. doi:10.1002/dmrr.3613

HEIDARIANPOUR, Ali et al. "Ameliorative effects of endurance training and Matricaria chamomilla flowers hydroethanolic extract on cognitive deficit in type 2 diabetes rats." **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie** vol. 135 (2021): 111230. doi:10.1016/j.biopha.2021.111230

HWANG, Seung Hwan et al. "Evaluation of Aldose Reductase, Protein Glycation, and Antioxidant Inhibitory Activities of Bioactive Flavonoids in *Matricaria recutita* L. and Their Structure-Activity Relationship." **Journal of diabetes research** vol. 2018 3276162. 10 Apr. 2018, doi:10.1155/2018/3276162

KANG Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. **Redox Biol.** 2020;37:101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799 55.

KOLESNIKOVA LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Gnusina SV, Kolesnikov SI. Ethnic aspects of lipid peroxidation process fow in patients with type 1 diabetes mellitus. **Diabetes Technol. Therapeutics.** 2019;21(Suppl. 1):133.

KOTTAISAMY, Chidhambara Priya Dharshini et al. "Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review." **Laboratory animal research** vol. 37,1 23. 24 Aug. 2021, doi:10.1186/s42826-021-00101-4

LIMA, Glauber Cruz et al. "Hepatoprotective Effect of Essential Oils from *Hyptis crenata* in Sepsis-Induced Liver Dysfunction." **Journal of medicinal food** vol. 21,7 (2018): 709-715. doi:10.1089/jmf.2017.0125

LIN, Bangchang et al. "Advances in Zebrafish for Diabetes Mellitus with Wound Model." **Bioengineering** (Basel, Switzerland) vol. 10,3 330. 6 Mar. 2023, doi:10.3390/bioengineering10030330

LIU, Ningyuan et al. "Non-alcoholic fatty liver disease and complications in type 1 and type 2 diabetes: A Mendelian randomization study." **Diabetes, obesity & metabolism** vol. 25,2 (2023): 365-376. doi:10.1111/dom.14877.

LLABRE, Joan E et al. "Induction and rescue of skeletal fragility in a high-fat diet mouse model of type 2 diabetes: An in vivo and in vitro approach." **Bone** vol. 156 (2022): 116302. doi:10.1016/j.bone.2021.116302

MOSTAFAVINIA, Ataroalsadat et al. "The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats." **Laboratory animal research** vol. 32,3 (2016): 160-165. doi:10.5625/lar.2016.32.3.160

NEMATOLLAHI, Parisa, et al. "Matricaria Chamomilla Extract Improves Diabetic Wound Healing in Rat Models". **Trauma Monthly**, 24, 3, 2019, 1-5. doi: 10.5812/traumamon.14318

NIKNAM, Somayeh et al. "Polyherbal combination for wound healing: *Matricaria chamomilla* L. and *Punica granatum* L." **Daru : journal of Faculty of Pharmacy**, Tehran University of Medical Sciences vol. 29,1 (2021): 133-145. doi:10.1007/s40199-021-00392-x

NIVINS, Samson, and Torkel Klingberg. "Effects of prenatal exposure to maternal diabetes mellitus on deep grey matter structures and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in children." **Acta paediatrica** (Oslo, Norway : 1992) vol. 112,7 (2023): 1511-1523. doi:10.1111/apa.16756

PARK, Sang Hee et al. "Matricaria chamomilla (Chamomile) Ameliorates Muscle Atrophy in Mice by Targeting Protein Catalytic Pathways, Myogenesis, and Mitochondrial Dysfunction." **The American journal of Chinese medicine** vol. 49,6 (2021): 1493-1514. doi:10.1142/S0192415X21500701

PRASANNA, Rajagopalan et al. "Chamomile and oregano extracts synergistically exhibit antihyperglycemic, antihyperlipidemic, and renal protective effects in alloxan-induced diabetic rats." **Canadian journal of physiology and pharmacology** vol. 95,1 (2017): 84-92. doi:10.1139/cjpp-2016-0189

POBLETE JARA, Carlos et al. "An older diabetes-induced mice model for studying skin wound healing." **PloS one** vol. 18,2 e0281373. 17 Feb. 2023. doi:10.1371/journal.pone.0281373

POPOVICIU MS, Kaka N, Sethi Y, Patel N, Chopra H, Cavalu S. Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Diseases: A Critical Review of the Association and the Application of Personalized Medicine. **J Pers Med**. 2023;13(3):422. Published 2023 Feb 26. doi:10.3390/jpm13030422

RADENKOVIĆ, Miroslav et al. "Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art." **Journal of pharmacological and toxicological methods** vol. 78 (2016): 13-31. doi:10.1016/j.vascn.2015.11.004

ROHM TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. **Immunity**. 2022;55(1):31-55. doi:10.1016/j.immuni.2021.12.013

ROOZBEH, Jamshid et al. "Use of herbal remedies among patients undergoing hemodialysis." **Iranian journal of kidney diseases** vol. 7,6 (2013): 492-5.

ROY, Bhaswati et al. "Microstructural brain tissue changes contribute to cognitive and mood deficits in adults with type 2 diabetes mellitus." **Scientific reports** vol. 13,1 9636. 14 Jun. 2023, doi:10.1038/s41598-023-35522-9

SAGHAHAZRATI, Saeid et al. "Attenuation of inflammation in streptozotocin-induced diabetic rabbits by Matricaria chamomilla oil: A focus on targeting NF-κB and NLRP3 signaling pathways." **Chinese herbal medicines** vol. 12,1 73-78. 24 Dec. 2019, doi:10.1016/j.chmed.2019.12.003

SALLUSTIO, Valentina et al. "Design and Characterization of an Ethosomal Gel Encapsulating Rosehip Extract." **Gels** (Basel, Switzerland) vol. 9,5 362. 25 Apr. 2023, doi:10.3390/gels9050362

SANTOS, Sara A et al. "Antitumor Profile of Combined Matricaria recutita Flower Extract and 5-Fluorouracil Chemotherapy in Sarcoma 180 In Vivo Model." **Toxics** vol. 11,4 375. 14 Apr. 2023, doi:10.3390/toxics11040375

SHEN, Shengnan et al. "The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease." **International journal of biological sciences** vol. 18,3 983-994. 1 Jan. 2022, doi:10.7150/ijbs.66871

SOLANKI N, Gupta G, Chellappan DK, et al. Boswellic Acids: A Critical Appraisal of Their Therapeutic and Nutritional Benefits in Chronic Inflammatory Diseases [published online

ahead of print, 2023 May 12]. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**. 2023;10.2174/1871530323666230512154634. doi:10.2174/1871530323666230512154634

SUN, Jiwei et al. "Acceleration of Oral Wound Healing under Diabetes Mellitus Conditions Using Bioadhesive Hydrogel." **ACS applied materials & interfaces** vol. 15,1 (2023): 416-431. doi:10.1021/acsami.2c17424

WANG, Jinqiang et al. "Synthesis and inhibitory activity of euparin derivatives as potential dual inhibitors against α -glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B)." **Fitoterapia**, vol. 169 105596. 24 Jun. 2023, doi:10.1016/j.fitote.2023.105596

WIESE, Fanny et al. "Green tea and green tea extract in oncological treatment: A systematic review." **International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition** vol. 93,1 (2023): 72-84. doi:10.1024/0300-9831/a000698

XIONG, Yuan et al. "A Whole-Course-Repair System Based on Neurogenesis-Angiogenesis Crosstalk and Macrophage Reprogramming Promotes Diabetic Wound Healing." **Advanced materials** (Deerfield Beach, Fla.) vol. 35,19 (2023): e2212300. doi:10.1002/adma.202212300

YANG, Qing et al. "Efficacy and safety of drugs for people with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease on kidney and cardiovascular outcomes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials." **Diabetes research and clinical practice** vol. 198 (2023): 110592. doi:10.1016/j.diabres.2023.110592

YI, Xinrui et al. "Flavonoids improve type 2 diabetes mellitus and its complications: a review." **Frontiers in nutrition** vol. 10 1192131. 31 May. 2023, doi:10.3389/fnut.2023.1192131

ZEMESTANI, Maryam et al. "Chamomile tea improves glycemic indices and antioxidants status in patients with type 2 diabetes mellitus." **Nutrition** (Burbank, Los Angeles County, Calif.) vol. 32,1 (2016): 66-72. doi:10.1016/j.nut.2015.07.011

CAPÍTULO XI

ALTERAÇÕES NA REATIVIDADE MUSCULAR DE ARTÉRIA RENAL DE ANIMAIS COM NEFROPATIA DIABÉTICA E SEUS POSSÍVEIS ALVOS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CHANGES IN RENAL ARTERY MUSCLE REACTIVITY OF ANIMALS WITH DIABETIC NEPHROPATHY AND THEIR POSSIBLE THERAPEUTIC TARGETS: A LITERATURE REVIEW

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-11

Romário Pinheiro Lustosa¹
José Henrique Leal-Cardoso²

¹ Doutorando em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará – UECE

² Professor Titular de Fisiologia. Universidade Estadual do Ceará – UECE

RESUMO

A nefropatia diabética é um bom exemplo de condição que sofre disfunção vascular na sua microcirculação causada pelo diabetes mellitus, que por consequência está fortemente ligada a doença renal em estágio terminal. O objetivo desta revisão foi analisar a literatura quanto às alterações da reatividade muscular de artérias renais de animais com nefropatia diabética e seus possíveis alvos terapêuticos. Dessa forma, essa revisão de literatura buscou artigos nas principais bases de dados. Foram encontrados seis estudos elegíveis com base nos critérios estabelecidos previamente. Esses artigos trazem informações sobre o perfil contrátil de diferentes ramos arteriais renais; demonstrando respostas distintas entre artérias extra e intra renais, principalmente, quando comparadas em relação ao agente contraturante, efeito do diabetes na vasculatura renal; confirmando que a hiperglicemia pode afetar diretamente as células musculares lisas vasculares renais ocasionando hiperreatividade vascular, e alvos promissores; que envolvem um inibidor inflamatório, inibidor de rho quinase e inibidor de NOX1, que regula o estresse oxidativo.

Palavras-chave: Nefropatia diabética. Artéria renal. Artéria interlobar. Reatividade vascular.

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is a good example of a condition that suffers vascular dysfunction in its microcirculation caused by diabetes mellitus, which consequently is strongly linked to end-stage renal disease. The aim of this review was to analyze the literature regarding the alterations in the muscular reactivity of renal arteries of animals with diabetic nephropathy and their possible therapeutic targets. Thus, this literature review searched for articles in major databases. Six eligible studies were found based on the criteria previously established. These articles provide information on the contractile profile of different renal arterial branches; demonstrating distinct responses between extra and intra renal arteries, especially when compared in relation to the contracting agent, effect of diabetes on renal vasculature; confirming that hyperglycemia can directly affect renal vascular smooth muscle cells causing vascular hyperreactivity, and promising targets; which involve an inflammatory inhibitor, rho kinase inhibitor and NOX1 inhibitor, which regulates oxidative stress.

Keywords: Diabetic nephropathy. Renal artery. Interlobar artery. Vascular reactivity.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que o Diabetes Mellitus (DM) faça parte da vida de 537 milhões de pessoas no mundo, no Brasil esse número está por volta de 32 milhões de pessoas. Com o grande número de pessoas acometidas com DM, os custos com essa doença também são altos, chegando a 966 bilhões no mundo todo e o Brasil (US\$ 165,3 bilhões) é o terceiro no mundo que mais gasta (IDF, 2021).

O DM é uma síndrome metabólica de origem múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade e/ou falta de insulina para exercer adequadamente seus efeitos, caracterizando hiperglicemia de forma permanente. As três principais complicações do diabetes (neuropatia, retinopatia e nefropatia) possuem alguns fatores comuns a todos, embora cada uma possa ter um mecanismo de desenvolvimento diferente. O grande denominador comum de todas as complicações são os níveis elevados de glicose no sangue (GUTHRIE e GUTHRIE, 2004). Um importante fator associado às complicações é a disfunção vascular em tecidos específicos (SENA, PEREIRA e SEIÇA, 2013).

A disfunção vascular está relacionada com alterações no funcionamento do endotélio, que por sua vez, desempenha um papel fundamental na regulação do tônus vascular, controlando o fluxo sanguíneo nos tecidos e as respostas inflamatórias, e mantendo a fluidez do sangue (BEER et al., 2008; BROUWERS et al., 2010). Diante disso, o DM não é apenas uma doença metabólica, mas também é considerada uma doença vascular que afeta a macro e microcirculação.

A Nefropatia Diabética (ND) é um bom exemplo de condição que sofre disfunção vascular na sua microcirculação causada pelo DM, que por consequência está fortemente ligada a doença renal em estágio terminal, podendo ser marcada também pela presença de proteinúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (MOGENSEN, CHRISTENSEN & VITTINGHUS, 1983).

Contudo, o objetivo desta revisão foi analisar a literatura quanto as alterações da reatividade muscular de artérias renais de animais com nefropatia diabética e seus possíveis alvos terapêuticos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Esse estudo é caracterizado por ser uma revisão de literatura que envolveu uma análise crítica de publicações na literatura sobre as alterações na reatividade muscular de artérias

renais em animais com nefropatia diabética e seus possíveis alvos terapêuticos. Com isso, busca-se responder as seguintes perguntas; a reatividade da artéria renal é alterada na condição de nefropatia diabética e quais os alvos terapêuticos?

A busca na literatura não limitou um período de tempo para as buscas dos artigos. As bases de dados utilizadas foram: MEDLINE, Scopus, ScienceDirect e Web of Sicense. A estratégia de busca utilizada foi: “Muscle reactivity”, “Muscle contraction”, “Renal artery”, “Diabetic nephropathy” e “Diabetes mellitus”. Foram utilizados os descritores recomendados pela Mesh/DeCS. A análise dos dados iniciou-se em março de 2023 e terminou em junho de 2023.

2.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados apenas artigos originais escritos em inglês, espanhol ou português publicados até junho de 2023. Estudos *in vivo* ou *ex vivo* em animais (camundongos e ratos) de qualquer idade e ambos os sexos. Não houve delimitação de forma de tratamento e tipo de indução ao diabetes.

2.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Artigos com dados insuficientes para análise. Publicações na forma de resenhas, cartas, editoriais e comentários, estudos observacionais, revisões sistemáticas, meta-análises, artigos de conferências, apresentações de pôsteres, capítulos de livros. Estudos com humanos, *in vitro* e *in silico* foram excluídos. Modelos de outras espécies que não estão nos critérios de inclusão. Foram excluídos os artigos que não possuíam grupos controle e estudos piloto. Estudos com modelos de lesão renal que não fossem induzidas por diabetes mellitus. Estudos relatando grupos mistos ou alternativos, como hipertensão e síndrome metabólica, ou estudos sem qualquer grupo controle ou grupo controle saudável não diabético, foram excluídos. Estudos que não realizaram experimentações de contração muscular de artéria renal.

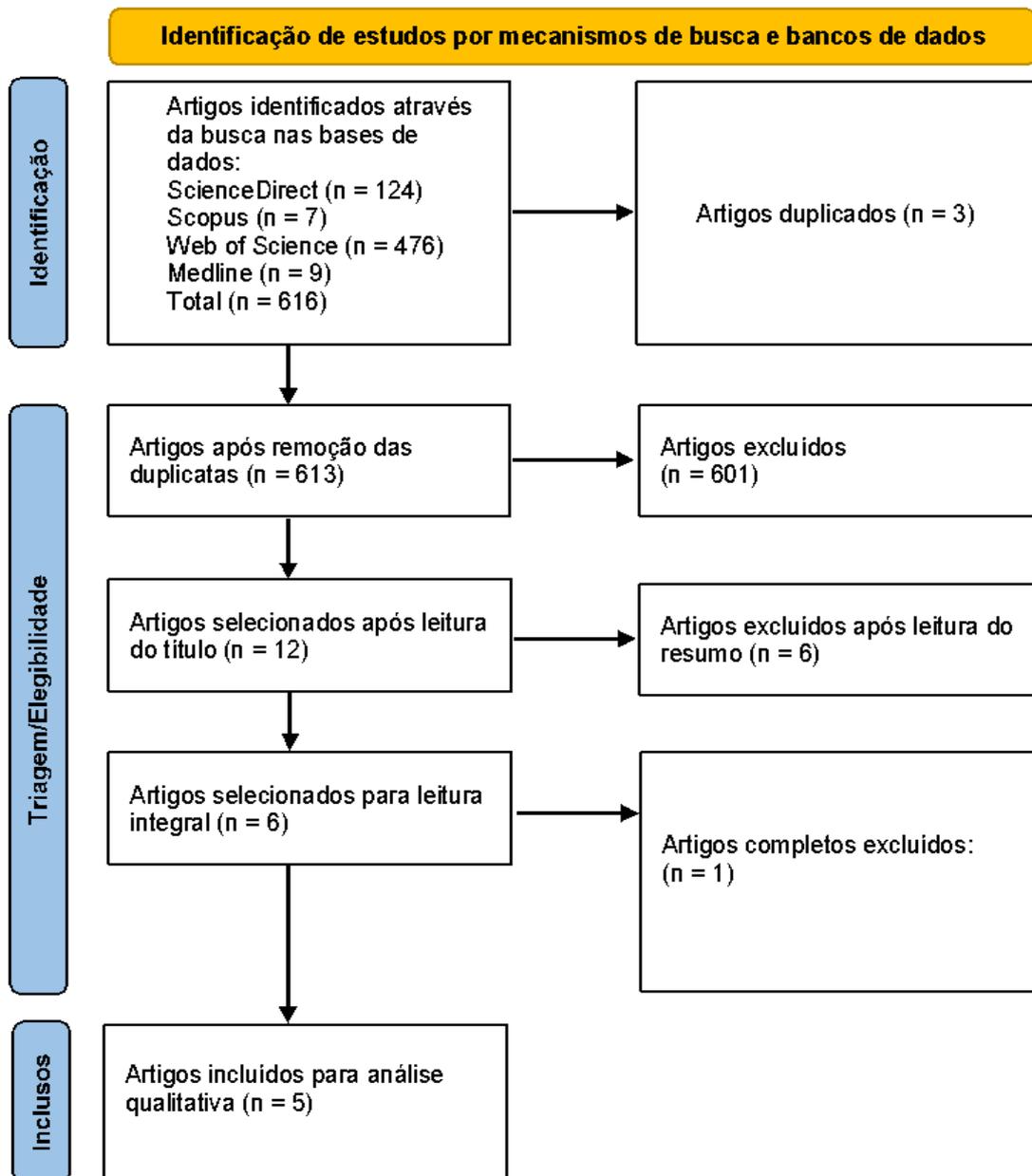
2.4. ESTRATÉGIA PARA SÍNTESE E EXTRAÇÃO DE DADOS

Primeiramente, foi realizada a busca por meio dos descritores e bases descritos anteriormente. Em seguida, as duplicatas foram removidas. Depois, foram analisados todos os títulos e resumos dos artigos. Para em seguida, ser feita uma análise metodológica dos estudos. O texto completo dos demais artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados.

3. RESULTADOS

Um total de 616 artigos foi encontrado nas quatro bases de dados pesquisadas: Medline, Scopus, ScienceDirect e Web Of Science. Após esta etapa, as duplicatas foram excluídas, portanto, 3 artigos foram removidos manualmente. Dos 613 artigos restantes, 601 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão ou exclusão ou aos objetivos desta revisão, resultando em 6 artigos para análise completa. Cinco artigos preencheram os critérios para este artigo e foram incluídos na revisão final. O fluxograma de seleção dos estudos é apresentado na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Todos os estudos selecionados para esta revisão foram conduzidos com animais (camundongos ou ratos). Entre os artigos incluídos, cinco usaram ratos e um usou camundongo. Dos 5 artigos selecionados, dois (TORFFVIT, ADAMSSON e EDVINSSON, 1997; LI et al. 2014), utilizaram a artéria renal, os demais, utilizaram ramos intra-renais, principalmente, a artéria interlobar. Em relação ao modelo de indução ao diabetes mellitus, dois artigos (VAVRINEC et al. 2014; MUÑOZ et al. 2020) utilizaram um modelo de indução por obesidade genética, onde os animais apresentavam hiperglicemia. Dois artigos (TURFIIT, ADAMSSON e EDVINSSON, 1997; KOMERS et al. 2007) optaram por induzir por meio de uma dose única de estreptozotocina (90mg/kg e 65mg/kg, respectivamente). Outro estudo (LI et al. 2014), utilizou o modelo de dieta hiperlipídica combinado com estreptozotocina (STZ, 35 mg/kg). A Tabela 1 resume as principais descobertas desta revisão.

Tabela 1 - Resumo dos estudos incluídos nesta revisão, incluindo o objetivo, os modelos murinos usados, modelo de diabetes, o ramo arterial utilizado e os principais resultados.

Autor (ano)	Objetivo	Animais	Modelo de diabetes	Ramo arterial	Principais resultados
Muñoz et al. (2020)	O presente estudo buscou investigar o papel das enzimas Nox no estresse oxidativo vascular renal e disfunção endotelial em um modelo de obesidade genética em ratos.	Ratos machos Zucker obesos (n=30) e seus homólogos magros (n=23).	Modelo de obesidade genética.	Artéria interlobar	Em conclusão, o presente estudo fornece novos dados sobre a contribuição diferencial das subunidades Nox da família NADPH para o estresse oxidativo vascular renal e disfunção endotelial na obesidade.
Li et al. (2015)	Investigar se o dano precoce de células musculares lisas vasculares durante doenças metabólicas desempenha um papel crítico na disfunção vascular e nos mecanismos subjacentes e se seria um alvo de tratamento promissor.	Ratos machos e fêmeas Sprague-Dawley (n=30).	Dieta hiperlipídica + estreptozotocina (35 mg/kg).	Artéria renal	A hiperglicemia e os lipídios podem prejudicar diretamente células musculares lisas e induzir hiper-reatividade vascular nos estágios iniciais. As alterações induzidas por inflamação metabólica na via regulatória dos miRNAs-conexinas/Rho quinase são o principal mecanismo para hiper-reatividade vascular e danos aos órgãos. Medidas que inibem a hiper-reatividade vascular são promissoras para a prevenção de danos aos órgãos induzidos por doenças metabólicas.

Autor (ano)	Objetivo	Animais	Modelo de diabetes	Ramo arterial	Principais resultados
Vavrinec et al. (2014)	Avaliar se a doença renal crônica está relacionada à diminuição da constrição miogênica das artérias intrarrenais e se o tratamento com o inibidor da DPP-4, vildagliptina, previne tais alterações.	Ratos machos Zucker Diabetic Fatty (n=21).	Modelo de obesidade genética.	Artéria interlobar	O tratamento com vildagliptina preveniu a perda de constrição miogênica na vasculatura renal de ratos ZDF diabéticos e reduziu o grau de glomeruloesclerose apesar de não reduzir o grau de diabetes.
Komers et al. (2007)	Efeitos da inibição de p38 na reatividade vascular renal in vitro em preparações colhidas de ratos controle e diabéticos.	Ratos machos Sprague-Dawley (n=30)	Dose única de estreptozotocina (65mg/kg).	Ramos terciários da artéria renal.	A incubação de artérias renais contraídas com KCl de ratos C e DM com o inibidor de p38 resultou em vasorrelaxamento progressivo e significativo. Além disso, vasos de ratos controle e diabéticos tratados com o inibidor de p38 exibiram aumento do vasorrelaxamento induzido por ACh.
Torffvit, Adamsso n e Edvinsson (1997)	Estudar se o diabetes afeta a reatividade vascular renal à noradrenalina e ao neuropeptídeo Y e relacioná-lo ao grau de albuminúria.	Ratos machos Wistar (n=25).	Dose única de estreptozotocina (90mg/kg).	Artéria renal e os primeiros ramos intrarrenais das artérias segmentar	A resposta contrátil à noradrenalina na artéria renal foi relacionada à taxa de excreção de albumina. Assim, uma glicemia elevada por 50 dias aumentou a taxa de excreção de albumina e resultou em uma ligeira alteração no efeito do NPY na resposta contrátil vascular renal à noradrenalina.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023)

4. DISCUSSÃO

4.1. EFEITOS DO DIABETES MELLITUS NA REATIVIDADE MUSCULAR DAS ARTÉRIAS RENAI

A ND representa a principal causa de insuficiência renal em estágio terminal (GILBERTSON *et al.*, 2015). Clinicamente, é caracterizada pelo desenvolvimento de proteinúria e consequente aumento de complicações vasculares (FOWLER, 2008), com uma diminuição da taxa de filtração glomerular que se não for tratada, a uremia resultante pode ser fatal (MOGENSEN, CHRISTENSEN & VITTINGHUS, 1983).

Diante disso, um estudo encontrado nesta revisão, buscou estudar se o diabetes afeta a reatividade vascular renal à noradrenalina e ao neuropeptídeo Y e relacionou ao grau de albuminúria. Primeiramente, vale destacar que o estudo não demonstrou diferenças entre ratos diabéticos e controles quanto ao efeito contrátil da noradrenalina. Entretanto, a taxa de excreção de albumina em ratos diabéticos correlacionou-se com a resposta contrátil à noradrenalina nas artérias renais ($r = 0,71$, $n = 11$, $2p = 0,015$) (TORFFVIT, ADAMSSON e EDVINSSON, 1997).

Células Musculares Lisas Vasculares (CMLVs) com diabetes e hiperlipidemia podem ser funcionalmente prejudicadas e, assim, contribuir para o aumento da incidência de complicações vasculares (MEERSON et al., 2013). Esse prejuízo ocorre, principalmente, por lesão de células endoteliais vasculares, que desempenham um papel fundamental no controle vasomotor, portanto, esse tecido lesado seria crítico no desenvolvimento de complicações vasculares induzidas por diabetes e hiperlipidemia (MCCLUNG et al., 2005). Diante disso, torna-se interessante a redução de lipídios e glicose como medida de reparo de células endoteliais vasculares, mostrando efeitos benéficos na prevenção de complicações vasculares (BOYLE et al., 2006, JAUMDALLY et al., 2010).

Em ratos hiperlipidêmicos ou diabéticos, as respostas contráteis vasculares da artéria renal com endotélio intacto ou endotélio desnudo apresentaram aumentos significativos nos estágios iniciais e pareceram ser hiper-reativos ($P < 0,05$ ou $0,01$). Inclusive, o perfil contrátil foi maior para os animais diabéticos. No entanto, a hiper-reatividade vascular da artéria renal com ou sem endotélio foi semelhante, sugerindo que o endotélio não foi preponderante para o aumento da contratilidade induzida por diabetes e hiperlipidemia (LI et al., 2015). Além disso, em relação ao relaxamento dependente do endotélio, houve diminuição da capacidade de relaxamento em ratos diabéticos e hiperlipidêmicos, sendo os diabéticos, mais uma vez, mais acentuado (LI et al., 2015).

4.2. PERFIS CONTRÁTEIS DOS DIFERENTES RAMOS ARTERIAIS

A presente revisão identifica diferentes ramos arteriais analisados, como artéria renal principal, artéria arqueada e artéria interlobar. Porém, nestes estudos não houve comparação de resposta entre esses diferentes ramos arteriais.

Ressalta-se que, a resistência pré-glomerular muitas vezes é relacionada apenas as arteríolas aferentes, devido sua ligação direta com o glomérulo. Entretanto, células musculares lisas estão presentes em todos os ramos arteriais, desde a artéria renal principal até a arteríola aferente. E toda a vasculatura pré-glomerular pode responder à estimulação nervosa, bem

como aos estímulos hormonais e físicos. É evidente que 70% da queda de pressão pré-glomerular ocorre no final da arteríola aferente. No entanto, as artérias e arteríolas maiores que levam aos néfrons superficiais do rato contribuem para a queda de pressão. Assim, a autorregulação da hemodinâmica renal pode ser afetada pelas artérias renais maiores. Consequentemente, uma alteração na reatividade vasomotora dessas artérias pode levar a uma autorregulação alterada e deficiente da hemodinâmica renal, o que pode ser significativo para a progressão da nefropatia diabética (LEVI, ELLIS e BERL, 1983).

Portanto, estudar os diferentes ramos pré-glomerulares faz-se importante, pois, além de contribuir para a pressão pré-glomerular, também pode ser relevante averiguar as diferentes respostas entre esses ramos arteriais.

A artéria renal e interlobar podem exibem diferentes perfis de contrações induzidas por agonistas, conforme descreve Nobe et al. (2008), foram testados diferentes agonistas; fenilefrina, U46619 (análogo do tromboxano A₂), PGF₂a (prostaglandina F₂ alfa) e angiotensina II. Estes agonistas, excluindo-se a angiotensina II, foram significativamente maiores que as contrações induzidas por KCL na artéria renal. As respostas induzidas por U46619 e PGF₂a em artéria interlobar foram significativamente menores do que as respostas correspondentes em artéria renal. Em contrapartida, a resposta à angiotensina II foi menor na artéria renal. Em condições de alta glicose, as artérias estimuladas por fenilefrina, a artéria renal exibiu maior estado contrátil. Em contrapartida, quando estimuladas por U46619, a artéria interlobar exibiu maior estado contrátil.

Portanto, faz-se necessário estudar, também, os diferentes perfis de contrações nos ramos artérias renais, em animais induzidos ao DM. O estudo anteriormente citado, utiliza uma condição de alta glicose *in vitro* para mimetizar o estado hiperglicêmico causado pelo diabetes.

4.3. ALVOS TERAPÊUTICOS PARA COMPLICAÇÕES VASCULARES RENAIS

Como a nefropatia diabética pode inferir em complicações vasculares renais, surge, portanto, buscar formas de tratamento para as alterações vasomotoras renais. Um estudo (VAVRINEC, 2014), utilizou inibidores da dipeptidil peptidase (DPP) IV, cujo, são uma nova classe de medicamentos usados no tratamento do DM tipo 2. Os inibidores da DPP-4 prolongam a meia-vida do peptídeo 1 semelhante ao glucagon endógeno, aumentam a secreção de insulina e reduzem a secreção de glucagon (BAN et al., 2009).

Artérias interlobares de ratos espontaneamente obesos com hiperglicemia, exibiram um tônus miogênico reduzido quando comparadas a ratos magros. E o tratamento com DPP-4 reverteu totalmente esse quando. A fim de explorar se as diferenças contráteis são um

fenômeno generalizado em vasos periféricos, esta diferença não foi observada em artérias mesentéricas (VAVRINEC et al., 2014).

Para investigar se a reatividade muscular prejudicada das artérias interlobares difere em relação ao estímulo contrátil: farmacomecânico ou eletromecânico. As artérias foram expostas à fenilefrina e KCl. Surpreendentemente, as artérias interlobulares renais de ratos obesos com hiperglicemia foram mais responsivas a fenilefrina quando comparadas a ratos magros. O tratamento com DPP-4 diminuiu significativamente a reatividade vascular a fenilefrina. As respostas ao agente despolarizante KCl não diferiram significativamente entre os grupos (VAVRINEC et al., 2014).

O p38, é um membro da família da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK), é ativado por fatores de estresse físico e químico, citocinas inflamatórias e fatores vasoativos e de crescimento que resultam na promoção do crescimento, apoptose e estresse oxidativo (FORCE e BONVENTRE, 1998; USHIO-FUKAI et al., 1998). Além disso, o p38 faz parte das cascatas de sinalização que levam à contração das CMLVs e das células mesangiais desencadeadas por agonistas como a angiotensina II. Portanto, o p38 pode estar envolvida no controle da hemodinâmica sistêmica e renal. E a inibição de p38 poderia ser um importante alvo de tratamento da hemodinâmica renal, principalmente na condição do diabetes (MULLER et al., 1999; MELOCHE et al., 2000).

Em artérias renais de animais controle e diabéticos, uma incubação de 30 min com o inibidor de p38 causou um relaxamento significativo em comparação com a incubação do veículo ($P \leq 0,01$). Além disso, o vasorrelaxamento induzido pela acetilcolina (ACh) nas artérias interlobares também foi aumentado com a inibição do p38, tanto no grupo controle quanto no grupo diabético (KOMERS et al., 2007).

Na condição diabética, um fármaco comumente utilizado é a metformina para diminuir a glicemia diminuindo a produção de glicogênio e aumentando a sensibilidade à insulina. Um estudo anteriormente citado nesta revisão relatou que há um aumento de contratilidade em ratos diabéticos, porém, o tratamento com metformina não foi eficiente em diminuir a hiperreatividade vascular da artéria renal. Entretanto, a administração precoce de fasadil, um inibidor de Rho quinase, pode diminuir significativamente a hipercontratilidade causada pelo diabetes (LI et al., 2015).

Múltiplos segundos mensageiros/vias de sinalização foram propostos para o mecanismo de sensibilização de Ca^{2+} , estes incluem a Rho A/Rho-quinase. Que por sua vez, a Rho kinase, demonstrou ter um papel importante na regulação da contração vascular (KITAZAWA et al.,

2000). Portanto, a inibição da atividade da Rho quinase pode diminuir significativamente a reatividade vascular como relatado em outros estudos (DUONG-QUY et al., 2013).

O estresse oxidativo é o principal fator patogênico envolvido nas complicações vasculares da doença metabólica, incluindo a nefropatia relacionada ao diabetes e à obesidade, levando ao desenvolvimento e progressão da lesão renal (FORBES, COUGHLAN e COOPER, 2008; SHARMA, 2016).

Tanto as mitocôndrias quanto as NADPH oxidases (Nox) são aceitas como as principais fontes de geração de ROS na nefropatia diabética e na doença renal crônica, mas o papel específico das várias subunidades Nox na lesão renal permanece controverso, uma vez que certas enzimas Nox foram implicadas tanto em processos fisiológicos quanto processos renais patológicos. Assim, Nox2 participa de funções tubulares renais, como transporte de eletrólitos e manipulação de glicose, enquanto Nox2 e Nox4 recentemente demonstraram ser fontes de vasodilatador derivado do endotélio nas artérias renais (SEDEEK et al., 2013; MUÑOZ et al., 2020).

Por outro lado, Nox4 a isoforma Nox mais abundantemente expressa no rim, tem sido consistentemente aumentada e associada à fibrose renal no diabetes, sendo, portanto, proposta como a isoforma Nox mais crítica ligada à nefropatia diabética (SEDEEK et al., 2010; YOU et al., 2016).

O Nox4 é sub-regulado no endotélio renal de ratos obesos e a contribuição do H_2O_2 derivado do Nox4 para a vasodilatação endotelial renal é prejudicada, dificultando assim os efeitos vasculares protetores do Nox4. Entretanto, Nox1 é regulado em ambos os tecidos do córtex arterial e renal de ratos obesos e O_2 derivado de Nox1 pode ser crítica no desenvolvimento de complicações microvasculares associadas à obesidade. Portanto, os efeitos renoprotetores dos inibidores Nox1/Nox4 em doenças metabólicas podem realmente ser atribuídos à inibição de Nox1, e o uso de inibidores seletivos de Nox1 pode ser benéfico para prevenir a disfunção endotelial e vascular na nefropatia relacionada à obesidade (MUÑOZ et al., 2020).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nefropatia diabética afeta os vasos renais, desde a artéria renal principal até as artérias interlobares. Seguindo a premissa de que o diabetes mellitus pode gerar complicações vasculares graves, afetando a macrocirculação e micrcirculação. Ainda não é claro na literatura por qual mecanismo essa complicação vascular é causada. Como foi visto nessa revisão acreditava-se que a ausência do endotélio vascular poderia influir negativamente no aumento

da contratilidade vascular das artérias renais, porém, isto não foi confirmado. Além disso, as artérias extra e intra-renais exibem perfis diferentes aos agentes contraturantes. Ademais, destaca-se que um fármaco muito utilizado clinicamente na redução da glicemia sérica não é capaz de reduzir a hipercontratilidade das artérias renais, sendo a utilização de um inibidor de rho-quinase mais eficiente. Em conformidade com isso, a utilização do p38, que inibe a via MAPK, demonstrou ter um eficiente controle hemodinâmico renal. Por fim, a utilização de inibidores da NOX1, também, sugere um controle do estresse oxidativo vascular renal, consequentemente ameniza a disfunção endotelial e obesidade com presença de hiperglicemia.

REFERÊNCIAS

BAN, K. HUI, S., DRUCKER, D. J., HUSAIN, M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin—based therapies. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 3, n. 4, p. 245–259, 1 jul. 2009.

BEER, S., FEIHL, F., RUIZ, J., JUHAN-VAGUE, I., AILLAUD, M. F., WETZEL, S. G., LIAUDET, L., GAILLARD, R. C., WAEBER, B. Comparison of skin microvascular reactivity with hemostatic markers of endothelial dysfunction and damage in type 2 diabetes. **Vasc Health Risk Manag.** 4:1449–1458, 2008.

BOYLE, A. J., WHITBOURN, R., SCHLICHT, S., KRUM, H., KOCHER, A., NANDURKAR, H., BERGMANN, S., DANIELL, M., O'DAY, J., SKERRETT, D., HAYLOCK, D., GILBERT, R. E., ITESCU, S. Intra-coronary high-dose CD34+ stem cells in patients with chronic ischemic heart disease: A 12-month follow-up. **Int J Cardiol**, 109: 21- 27, 2006.

BROUWERS, O., NIESSEN, P. M., HAENEN, G., MIYATA, T., BROWNLEE, M., STEHOUWER, C. D., DE MEY, J. G., SCHALKWIJK, C. G. Hyperglycaemia-induced impairment of endothelium-dependent vasorelaxation in rat mesenteric arteries is mediated by intracellular methylglyoxal levels in a pathway dependent on oxidative stress. **Diabetologia**, 53:989–1000, 2010.

DUONG-QUY, S., BEI, Y., LIU, Z., DINH-XUAN, A.T. Role of Rho-kinase and its inhibitors in pulmonary hypertension. **Pharmacol Ther**, 137: 352–364, 2013.

FORBES, J.M., COUGHLAN, M.T., COOPER, M.E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. **Diabetes**, 57, pp. 1446-1454, 2008.

FORCE, T., BONVENTRE, J. V. Growth factors and mitogen-activated protein kinases. **Hypertension**, 31:152–61, 1998.

GUTHRIE, R. A., GUTHRIE, D. W. Pathophysiology of Diabetes Mellitus. **Critical Care Nursing Quarterly**. 27(2), 113–125, 2004.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Atlas. 10. ed. Bruxelas, Belgium: International Diabetes Federation, 2021.

JAUMDALLY, R. J., GOON, P. K., VARMA, C., BLANN, A. D., LIP, G. Y. Effects of atorvastatin on circulating CD34+/CD133+/CD45- progenitor cells and indices of angiogenesis (vascular endothelial growth factor and the angiopoietins 1 and 2) in atherosclerotic vascular disease and diabetes mellitus. **J Intern Med**, 267: 385–393, 2010.

KITAZAWA, T., ETO, M., WOODSOME, T. P., BRAUTIQUAN, D. L. Agonists trigger G protein mediated activation of the CPI-17 inhibitor phosphoprotein of myosin light chain phosphatase to enhance vascular smooth muscle contractility. **J Biol Chem**, 275: 9897–9900, 2000.

KOMERS, R., SCHUTZER, W., XUE, H., OYAMA, T. T., LINDSLEY, J. N., ANDERSON, S. Effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition on blood pressure, renal hemodynamics, and renal vascular reactivity in normal and diabetic rats. **Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine**, 150(6), 343–349, 2007.

LEVI M, ELLIS MA, BERL T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. **J Clin Invest**. Jun;71(6):1624-32, 1983.

LI, T., YANG, G. M., ZHU, Y., WU, Y., CHEN, X. Y., LAN, D., TIAN, K. L., & LIU, L. M. Diabetes and hyperlipidemia induce dysfunction of VSMCs: contribution of the metabolic inflammation/miRNA pathway. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, 308(4), E257–E269, 2015.

MCCLUNG, J. A., NASEER, N., SALEEM, M., ROSSI, G. P., WEISS, M. B., ABRAHAM, N. G., KAPAS, A. Circulating endothelial cells are elevated in patients with type 2 diabetes mellitus independently of HbA1c. **Diabetologia**, 48: 345–350, 2005.

MEERSON, A., TRAUIG, M., OSSOWSKI, V., FLEMING, J. M., MULLINS, M., BAIER, L. J. Human adipose microRNA-221 is up-regulated in obesity and affects fat metabolism downstream of leptin and TNF- α . **Diabetologia**, 56: 1971–1979, 2013.

MELOCHE, S., LANDRY, J., HUOT, J., HOULE, F., MARCEAU, F., GIASSON, E. p38 MAP kinase pathway regulates angiotensin II-induced contraction of rat vascular smooth muscle. **Am J Physiol**, 279: H741–51, 2000.

MOGENSEN, C. E., CHRISTENSEN, C. K., & VITTINGHUS, E. The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy. **Diabetes**, 32(Supplement_2), 64–78, 1983.

MULLER, E., BURGER-KENTISCHER, A., NEUHOFER, W., et al. Possible involvement of heat shock protein 25 in the angiotensin II-induced glomerular mesangial cell contraction via p38 MAP kinase. **J Cell Physiol**, 181:462–9, 1999.

MUÑOZ, M., LÓPEZ-OLIVAA, M. E., RODRÍGUEZ, C., MARTÍNEZ, M. P., SÁENZ-MEDINA, J., SÁNCHEZ, A., CLIMENT, B., BENEDITO, S., GARCÍA-SACRISTÁN, A., RIVERA, L., HERNÁNDEZ, M., DOLORES PRIETO, D. Differential contribution of Nox1, Nox2 and Nox4 to kidney vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in obesity. **Redox Biology**, 28, 101330, 2020.

MUÑOZ, M., MARTÍNEZ, M. P., LÓPEZ-OLIVA, M. E., RODRÍGUEZ, C., CORBACHO, C., CARBALLIDO, J., GARCÍA-SACRISTÁN, A., HERNÁNDEZ, M., RIVERA, L., SÁENZ-MEDINA, J.,

PRIETO, D. Hydrogen peroxide derived from NADPH oxidase 4- and 2 contributes to the endothelium-dependent vasodilatation of intrarenal arteries. **Redox Biol**, 19, pp. 92-104, 2018.

NOBE, K., NEZU, Y., TSUMITA, N., HASHIMOTO, T., HONDA, K. Intra- and extrarenal arteries exhibit different profiles of contractile responses in high glucose conditions. **British Journal of Pharmacology**. 155, 1204–1213, 2008.

SEDEEK, M., CALLERA, G., MONTEZANO, A., GUTSOL, A., HEITZ, F., SZYNDRALEWIEZ, C., PAGE, P., KENNEDY, C. R., BURNS, K.D., TOUYZ, R.M., HÉBERT, R.L. Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney: implications in type 2 diabetic nephropathy. **Am. J. Physiol. Renal. Physiol**, 299, pp. F1348-F1358, 2010.

SEDEEK, M., NASRALLAH, R., TOUYZ, R. M., HÉBERT, R. L. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe **J. Am. Soc. Nephrol**, 24, pp. 1512-1518, 2013.

SENA, C. M., PEREIRA, A. M., SEIÇA, R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. **Biochim Biophys Acta**. Dec;1832(12):2216-31, 2013.

SHARMA, K. Obesity and diabetic kidney disease: role of oxidant stress and redox balance **Antioxidants Redox Signal**, 25, pp. 208-216, 2016.

TORFFVIT, O., ADAMSSON, M., EDVINSSON, L. Renal arterial reactivity to potassium, noradrenaline, and neuropeptide Y and association with urinary albumin excretion in the diabetic rat. **Journal of diabetes and its complications**, 11(5), 279–286, 1997.

USHIO-FUKAI, M, ALEXANDER, R. W., AKERS, M., GRIENGLING, K. K. p38 mitogen-activated protein kinase is a critical component of the redox-sensitive signaling pathways activated by angiotensin II. **J Biol Chem**, 273:15022–9, 1998.

VAVRINEC, P., HENNING, R. H., LANDHEER, S. W., WANG, Y., DEELMAN, L. E., VAN DOKKUM, R. P. E., BUIKEMA, H. Vildagliptin Restores Renal Myogenic Function and Attenuates Renal Sclerosis Independently of Effects on Blood Glucose or Proteinuria in Zucker Diabetic Fatty Rat. **Current Vascular Pharmacology**, 12, 836-844, 2014.

YOU, Y.H., QUACH, T., SAITO, R., PHAM, J., SHARMA, K. Metabolomics reveals a key role for fumarate in mediating the effects of NADPH oxidase 4 in diabetic kidney disease. **J. Am. Soc. Nephrol**, 27, pp. 466-481, 2016.

CAPÍTULO XII

O PAPEL DA CRONONUTRIÇÃO NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA E GLICEMIA PÓS-PRANDIAL: MINI REVISÃO

THE ROLE OF CHRONONUTRITION IN INSULIN RESISTANCE AND POST-PRANDIAL GLYCEMIA:
MINI REVIEW

DOI: 10.51859/ampla.atc461.1123-12

Katarine Ferreira da Silva ¹

¹ Doutoranda do curso de Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual de Fortaleza – UECE

RESUMO

Introdução: O reconhecimento de que trabalhadores noturnos são mais suscetíveis a diversas complicações cardiometabólicas despertou o interesse de como esse sistema funcionaria.

Objetivo: Uma vez que o ciclo circadiano sofre as consequências das desregulações da vida moderna e pode impactar o metabolismo glicídico e consumo alimentar, o objetivo deste trabalho foi avaliar se o horário das refeições podem ser preditores de resistência insulínica ou da glicemia pós-prandial.

Resultados: Os resultados dos artigos demonstraram que indivíduos com cronotipo vespertino/noturno têm maior incidência de doenças cardiometabólicas, sobrepeso e maior propensão a manter uma rotina alimentar irregular. Ao que parece consumir até 25% da caloria total no início do dia está associado a maior sensibilidade à insulina, independentemente da quantidade total de calorias consumidas. E o consumo moderado de carboidratos parece estar relacionado a menor consumo energético total e menor risco para desenvolver doenças cardiometabólicas, incluindo diabetes tipo 2. **Conclusão:** A dessincronização dos ritmos biológicos, comuns em pacientes obesos e/ou com diabetes, são bases moleculares e fisiológicas envolvidas no controle glicêmico pós-prandial e resistência insulínica.

Palavras-chave: Diabetes tipo 2. Crononutrição. Resistência Insulínica. Relógio Circadiano.

ABSTRACT

Introduction: The recognition that night workers are more prone to various cardiometabolic complications has sparked interest in how this system would work. **Objective:** Since the circadian cycle suffers the consequences of the dysregulations of modern life and can impact glucose metabolism and food consumption, the objective of this study was to evaluate whether meal times can be predictors of insulin resistance or postprandial glycemia. **Results:** The results of painful articles show that individuals with afternoon/night chronotype have a higher incidence of cardiometabolic diseases, overweight and greater propensity to maintain an irregular eating routine. Consuming up to 25% of total calories earlier in the day appears to be associated with greater insulin sensitivity, regardless of the total amount of calories consumed. And the moderate consumption of carbohydrates seems to be related to lower total energy and lower risk of developing cardiometabolic diseases, including type 2 diabetes. **Conclusion:** The desynchronization of biological rhythms, common in obese patients and/or with diabetes, are molecular and natural bases involved on postprandial glycemic control and insulin resistance.

Keywords: Type 2 diabetes. Chrononutrition. Insulin Resistance. Circadian Clock.

1. INTRODUÇÃO

O aumento de doenças crônicas e metabólicas se tornaram alvo de muitos estudos que buscam identificar as causas e estabelecer estratégias que previnam e tratem essas desordens funcionais. Nesse sentido, o reconhecimento de que trabalhadores que costumam trocar a noite

pelo dia devido ao seu trabalho é muito suscetível a diversas disfunções como diabetes, problemas cardiovasculares e até mesmo câncer despertou o interesse de como esse sistema funcionaria (KADOTA et al., 2021). Assim, estabeleceu-se a hipótese de que, não só os trabalhadores por turnos, mas também, pessoas com hábitos desregulares de sono e alimentação podem ter a saúde afetada em algum nível. Pois, o ciclo circadiano é o sistema que sofre as consequências das desregulações da vida moderna. A rotina corrida da população, o hábito de não se alimentar corretamente, de dormir de forma insatisfatória e de não se expor à luz natural, pode causar um desajuste no ritmo circadiano e favorecer diversas doenças metabólicas, uma vez que, todas as particularidades do funcionamento metabólico estão sobre comando do ritmo circadiano (ZIMMET et al., 2019).

A obesidade é uma doença metabólica caracterizada pelo excesso de gordura corporal resultante do consumo elevado de calorias por um longo período de tempo e de um menor gasto energético. É uma doença multifatorial com associação entre fatores ambientais, tais como: falta de atividade física, privação de sono, desregulação hormonal, alimentação desbalanceada, desregulação da microbiota intestinal, fatores genéticos e também desregulação. Tais desarranjos metabólicos predispõe o organismo à um elevado risco cardiovascular com grande influência no desenvolvimento da resistência insulínica e do diabetes tipo 2 (DM2). Todavia, as alterações metabólicas são silenciosas e passam despercebidas no contexto de manifestações clínicas e diagnóstico. O que, por outro lado, favorece a prevalência global de diabetes (LIN et al., 2020).

Assim, o objetivo dessa mini revisão foi avaliar as evidências da literatura entre a dessincronização dos ritmos biológicos, associadas ou não à obesidade, e se o horário das refeições podem ser preditores de resistência insulínica ou da glicemia pós-prandial.

2. METODOLOGIA

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Este estudo constitui uma mini revisão a respeito do impacto da dessincronização dos ritmos biológicos e horário das refeições na resistência insulínica e glicemia pós-prandial. A coleta dos artigos foi realizada no período de 10 a 31 de maio de 2023. Utilizou-se para a pesquisa duas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (PUBMED/MEDLINE), usando os seguintes descritores conforme Medical Subject Headings (MeSH): “Inflammation”; “Diabetes Mellitus, Type 2”; “Chrononutrition”. Foram empregadas duas estratégias de busca com as seguintes

combinações: “Inflammation” AND “Diabetes Mellitus, Type 2”; “Chrononutrition” AND “Diabetes Mellitus, Type 2”.

2.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS

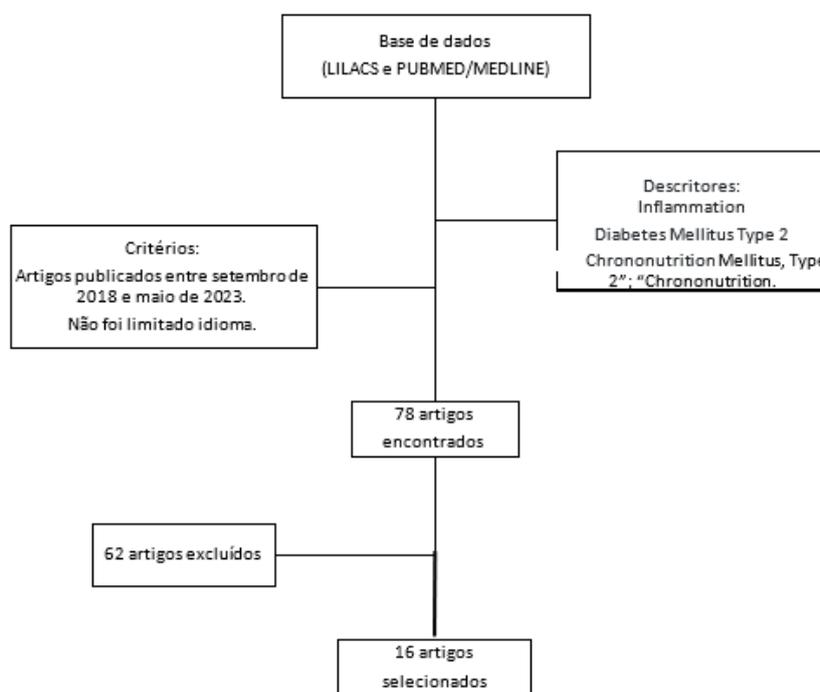
Os critérios de seleção dos estudos foram: estudos em humanos (qualquer idade) ou animais com ou sem diabetes; que sofreram desajustes dos relógios biológicos e/ou tiveram os horários das refeições alterados; grupo controle com consumo adequado ao ritmo biológico; artigos publicados entre 2018 e 2023. Não foi limitado o idioma na tentativa de obter uma maior quantidade relevante de referencial teórico.

Os critérios de exclusão foram estudos que não avaliaram o padrão glicêmico; estudos *in vitro*; teses e dissertações e trabalhos publicados antes de 2018.

3. RESULTADOS

Após seleção dos artigos e leitura do resumo seguido critérios de eleição, os artigos selecionados foram lidos na íntegra. Ao todo foram 78 artigos encontrados com critérios previamente definidos, nas bases de dados LILACS e PUBMED/MEDLINE, dos quais 16 artigos foram selecionados para a realização do estudo, sendo utilizado conforme os critérios de inclusão (tabela).

Figura 1 – Identificação dos estudos com base no fluxograma.



Fonte: Autoria própria.

3.1. CROBIOLOGIA

Os ritmos circadianos estão normalmente sincronizados ao processo de rotação da terra que nos expõe diariamente à alternância dos ciclos claro/escuro (dia e noite) e às mudanças de temperatura. O relógio circadiano está localizado nos núcleos supraquiasmáticos (NSC) e é um regulador central do sistema de relógio periférico, ou relógio mestre. Ele desempenha um papel importante na regulação de vários processos fisiológicos que se sincronizam com o ritmo circadiano central de 24 h (DOLLET; ZIERATH, 2019; DRUNEN; MUHAN, 2021; CHAN; WONG; PEARSON, 2022).

No epicentro do complexo molecular do relógio circadiano os principais fatores de transcrição são CLOCK e BMAL1, estes por sua vez conduzem a transcrição de uma variedade grande de genes. Na periferia, a luz é o 'zeitgeber' dominante (doador de tempo) que atua como oscilador no SNC e orquestra ritmos nos órgãos/tecidos periféricos. Todavia, além da luz, a ingestão de alimentos, bem como a composição de macronutrientes da dieta, podem ser um poderoso zeitgeber dos relógios periféricos reprogramando os ciclos circadianos a seguir vias metabólicas especializadas (HAWLEY; SASSONE-CORSI; ZIERATH, 2020)

Um fator chave que influencia os padrões de comportamento é o cronótipo, definido como a tipologia circadiana de um indivíduo (ADAFER et al., 2020). Os resultados dos artigos demonstraram que indivíduos com cronotipo vespertino/noturno, que são aqueles que têm preferência por realizar as atividades mais tardiamente, têm maior incidência de doenças cardiometabólicas e sobrepeso devido à propensão a manter uma rotina alimentar irregular e uma ingestão tardia de alimentos (DOLLET; ZIERATH, 2019; ZIMMET et al., 2019; CHAN; WONG; PEARSON, 2022).

Atualmente existem evidências que conectam distúrbios no ritmo circadiano há distúrbios do sono, depressão, esteatohepatite, disfunção cognitiva, doenças cardiometabólicas. O conjunto de alterações metabólicas decorrentes da dessincronização dos relógios biológicos denomina-se Síndrome Circadiana, tendo implicações em várias doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (HARRIS; CZAJA, 2023; OOSTERMAN; WOPEREIS; KALSBECK, 2020). Por outro lado, indivíduos com cronotipo matutino, ou seja, que apresentam preferência em realizar suas atividades durante em horários mais cedo do dia, tendem a manter maior regularidade em seus hábitos alimentares e a apresentarem menor predisposição ao risco cardiometabólico e ao desenvolvimento de obesidade (STENVERS et al., 2019; KOLBE, et al., 2019).

3.2. CRONONUTRIÇÃO

Vários hormônios que estão envolvidos no metabolismo da glicose, como a insulina e o cortisol, apresentam oscilação circadiana (DOLLET; ZIERATH, 2019). E desse modo, do ponto de vista cronobiológico, o metabolismo da glicose segue o ritmo circadiano - de acordo com a secreção desses hormônios - com maior tolerância à glicose no período diurno onde, geralmente, ocorre maior consumo de alimentos, e a tolerância diminui ao longo do dia atingindo o seu pico no período noturno de escuridão, quando o jejum geralmente ocorre e ocorre o pico na produção de hormônio do crescimento e cortisol (PHOI et al., 2021; QIAN, et al. 2018). Nesse sentido, estudos recentes demonstram que os horários de refeição incomuns podem causar intolerância à glicose, afetando a relação de fase entre o marcapasso circadiano central e os osciladores periféricos nas células do fígado e do pâncreas (WEFERS et al., 2018; OOSTERMAN et al., 2020; BANNITZ et al., 2021; HARRIS; CZAJA, 2023).

A nível biológico, de modo geral, os horários de alimentação são predominantemente ditados para um cronótipo matutino e pode ocorrer mudanças nesse cenário a depender do comportamento do indivíduo. Por exemplo, quando a alimentação ocorre em um horário regular o relógio circadiano detecta os nutrientes no sangue e age sinergicamente para manter a homeostase dos nutrientes. Por outro lado, quando a alimentação ocorre em horários aleatórios há uma 'mudança de fase' do relógio circadiano, de modo que nos dias subsequentes o relógio circadiano interaja com as vias metabólicas aguardando o novo horário da alimentação (QIAN, et al. 2018; (HARRIS; CZAJA, 2023). Essa interrupção afeta o metabolismo glicídico, com consequente descontrole glicêmico por meio de deficiências na função das células beta e na sensibilidade à insulina. Todo esse cenário aumenta o risco para diabetes tipo 2 (HAWLEY; SASSONE-CORSI; ZIERATH, 2020; CHAN; WONG; PEARSON, 2022).

Nas últimas décadas, os padrões alimentares mudaram com mais de um terço da ingestão calórica consumida após as 18h. Esse padrão alimentar moderno pode levar ao desalinhamento circadiano e os efeitos da dieta na ritmicidade circadiana envolvem claramente uma relação entre fatores como horários das refeições e nutrientes (crononutrição) que podem contribuir para a perturbação circadiana e influenciar a manifestação de distúrbios metabólicos, como diabetes tipo 2 (HENRY; KAUR; QUEK, 2020; MIRGHANI, 2021).

A ingestão de grandes quantidades de calorias à noite (após as 20h), bem como pular o café da manhã pode influenciar negativamente a perda de peso, ao passo que a redução da ingestão de energia à noite e jejum noturno pode reduzir a inflamação sistêmica e, posteriormente, reduzir a risco de doenças inflamatórias e metabólicas (ADAFER et al., 2020;

HENRY; KAUR; QUEK, 2020). Resultados recentes de estudos revelam que indivíduos saudáveis ou com diabéticos tipo 2 tem valores significativamente mais elevados de aumento de hemoglobina glicada (HbA1), glicose e insulina ao comer tarde da noite (QIAN, et al. 2018; MIRGHANI, 2021; STENVERS et al., 2019).

A falta de apetite pela manhã que contribuiu para a omissão do café da manhã e consumo de refeições noturnas pode ocorrer pela interrupção dos relógios com o desalinhamento do relógio circadiano o que conduz à piora do controle glicêmico, maior risco de obesidade e ao aumento do risco em desenvolver diabetes tipo 2 (HENRY; KAUR; QUEK, 2020; RANGARAJ, ET AL., 2020; MIRGHANI, 2021).

A resposta glicêmica pós-prandial depende de muitos fatores, tais como a quantidade total de carboidratos consumidos, o tipo de carboidrato, preparação do alimento (tamanho do grão, se cozido ou se em farelo), presença de outros macronutrientes na refeição (gordura, proteína, fibra) em conjunto com as funções orgânicas fisiológicas do estômago, hidrólise pancreática e das enzimas da borda em escova do intestino. Todo esse contexto tem impacto no esvaziamento gástrico, taxa de absorção intestinal de nutrientes, e conseqüentemente na glicemia pós-prandial (PAPAKONSTANTINO, et al., 2022; HARRIS; CZAJA, 2023).

Ao que parece o maior consumo de carboidratos do que gorduras no café da manhã, e consumir até 25% da caloria total no início do dia está associado a maior sensibilidade à insulina, independentemente da quantidade total de calorias consumidas (RANGARAJ, et al., 2020). Enquanto isso, a redução no consumo da gordura saturada e o açúcar no jantar está associada a uma melhor resposta da glicose pós-prandial noturna (HENRY; KAUR; QUEK, 2020). Dessa forma, o horário das refeições, bem como a distribuição de macronutrientes e calorias da dieta ao longo do dia pode ter influência na resposta da glicose pós-prandial.

O consumo moderado de carboidratos, por volta de 50% do valor energético total diário, parece estar relacionado a menor consumo energético total e menor risco para desenvolver doenças cardiometabólicas, incluindo diabetes tipo 2. Enquanto que baixo consumo de carboidratos está relacionado a um maior consumo energético total, sendo as fontes energéticas advindas principalmente da gordura e álcool, especialmente após as 20h (WANG; ALMOOSAWI; PALLA, 2019; RANGARAJ, et al., 2020; GAHLOT T; KASANA, 2021).

A sequência de refeições e nutrientes também parece desempenhar um papel significativo no controle glicêmico. As refeições anteriores sensibilizam o sistema metabólico e incretínico para as refeições seguintes, melhorando a tolerância à glicose. Nesse sentido, o ideal seria consumir primeiro alimentos de baixa densidade calórica, como vegetais, saladas ou sopas consumidos, seguidos de proteínas e por último de alimentos ricos em carboidratos. Isso pode

levar a melhores respostas glicêmicas. Somando-se a isso, há evidências sugerindo que o consumo pré-refeição de água, gordura, proteína ou fibra retarda a taxa de absorção de glicose no intestino delgado e atenua a taxa de secreção de insulina e as excursões de glicose (PAPAKONSTANTINO, et al., 2022).

Além disso, vale lembrar que até 80% dos indivíduos com diabetes tipo 2 são obesos sendo que a maior deposição de lipídios na cavidade visceral favorece resistência à insulina e acúmulo de gordura ectópica no músculo, fígado e outros órgãos, retroalimentando a resistência insulínica e perpetuando condições pré-diabéticas (CORRÊA et al., 2019; HAWLEY; SASSONE-CORSI; ZIERATH, 2020; ROSS et al., 2020). Todavia, as alterações metabólicas são silenciosas e passam despercebidas no contexto de manifestações clínicas e diagnóstico. O que, por outro lado, favorece a prevalência global de diabetes que vem aumentando mundialmente (LIN et al., 2020).

Assim, a perda de peso (7–10%) é o parâmetro mais importante para o tratamento da resistência à insulina e diabetes tipo 2 associada à, pelo menos, 150 minutos semanais de exercícios de intensidade moderada e abordagem de terapia comportamental (PAPAKONSTANTINO, et al., 2022). Nesse sentido, a compreensão dos fatores não modificáveis e modificáveis é essencial para o planejamento de inquéritos transversais e coortes longitudinais e para a identificação de co-variáveis de interesse ao estudar como o cronótipo afeta a associação entre crononutrição e saúde cardiometabólica.

Tabela 1 - ficha documental de artigos selecionados

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
HAWLEY, J.A., SASSONE-CORSI, P.; ZIERATH, J.R., 2020	<i>Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men</i>	A proliferação da taxa de diagnóstico de obesidade e diabetes mellitus tipo 2 continua inabalável, com as recomendações atuais para mudanças primárias no estilo de vida (ou seja, modificação dos padrões alimentares) tendo um impacto limitado na redução da incidência dessas doenças metabólicas. Parte da razão para o fracasso em alterar as práticas nutricionais é que as recomendações dietéticas atuais podem ser irrealistas para a maioria dos adultos. De fato, o acesso ininterrupto a alimentos ricos em energia e pobres em nutrientes torna desafiadoras as mudanças de longo prazo nos hábitos alimentares. Portanto, há uma necessidade urgente de inovações na entrega de intervenções dietéticas baseadas em evidências para resgatar alguns dos efeitos deletérios na biologia circadiana induzidos por nosso estilo de vida moderno. <i>tempo</i> de ingestão de alimentos para alterar deliberadamente o ciclo alimentação-jejum. Essa crononutrição funciona para otimizar o metabolismo, sincronizando a ingestão de nutrientes com as acrofases dos ritmos metabólicos para melhorar a sensibilidade à insulina de todo o corpo e o controle glicêmico e, assim, impactar positivamente a saúde metabólica.

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
HENRY, C.J; KAUR, B.; QUEK, R.Y.C., 2020.	<i>Chrononutrition in the management of diabetes</i>	Os ritmos circadianos são ciclos de 24 horas regulados por osciladores moleculares endógenos chamados relógio circadiano. Os efeitos da dieta nos ritmos circadianos envolvem claramente uma relação entre fatores como horário das refeições e nutrientes, conhecida como crononutrição. A crononutrição é influenciada pelo “cronótipo” do indivíduo, em que os “cronótipos noturnos” ou também chamados de “cronótipos tardios” são biologicamente orientados a consumir alimentos no final do dia. A pesquisa nesta área sugere que a hora do dia é indicativa de influenciar a resposta pós-prandial da glicose a uma refeição e, portanto, tem um efeito importante no diabetes tipo 2. Estudos transversais e experimentais mostraram os benefícios de consumir refeições mais cedo do que à noite na glicemia pós-prandial. Modificar a composição de macronutrientes das refeições noturnas, aumentando o teor de proteínas e gorduras, tem se mostrado uma estratégia simples para melhorar a glicemia pós-prandial. Alimentos com baixo índice glicêmico (IG) consumidos pela manhã melhoram a resposta glicêmica com maior efeito do que quando consumidos à noite. Combinar a ingestão de gordura e proteína (incluindo aminoácidos) com alimentos ricos em carboidratos, como pão e arroz, pode reduzir a resposta glicêmica. A ordem em que os alimentos são apresentados também tem um potencial considerável para reduzir a glicemia pós-prandial (consumir vegetais primeiro, depois carne e arroz por último). Essas recomendações práticas podem ser pensadas como estratégias para melhorar o controle glicêmico, em vez de focar apenas no valor nutricional de uma refeição, para otimizar os padrões alimentares para diabéticos. Mais elucidação desta fascinante área de pesquisa é necessária para entender o sistema circadiano e suas implicações para a nutrição que podem, em última análise, reduzir a carga do diabetes tipo 2.
WANG C.; ALMOOSAWI S.; PALLA L., 2019	<i>Day-Time Patterns of Carbohydrate Intake in Adults by Non-Parametric Multi-Level Latent Class Analysis—Results from the UK National Diet and Nutrition Survey (2008/09–2015/16)</i>	Este estudo visa combinar o tempo e a quantidade de ingestão de carboidratos (CH) na definição de padrões alimentares em adultos do Reino Unido e investigar a associação dos padrões derivados com diabetes tipo 2 (DM2). O Programa Rolante da Pesquisa Nacional de Dieta e Nutrição (NDNS) incluiu 6.155 adultos no Reino Unido. A hora do dia foi categorizada em 7 intervalos de tempo predefinidos: 6–9h, 9–12h, 12–14h, 14–17h, 17h–20h, 20h–22h e 22h–6h. As respostas para a ingestão de CH foram categorizadas em: nenhuma ingestão de energia, CH <50% ou ≥50% da energia total. A análise multinível não paramétrica de classe latente (MLCA) foi aplicada para identificar os padrões alimentares de consumo de CH ao longo do dia, como um novo método responsável pelas medições repetidas de ingestão ao longo de 3 a 4 dias aninhadas nos indivíduos. A regressão multivariada projetada para pesquisa foi usada para avaliar as associações dos padrões alimentares de CH com DM2. Três padrões diários de ingestão de CH (baixo, alto percentual de CH e dia de ingestão de refeição regular de CH) emergiram de 24.483 dias de observação; com base na qual três classes

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
		<p>de consumidores de CH foram identificadas e caracterizadas como: baixo (28,1%), moderado (28,8%) e alto (43,1%) comedores de CH. Em média, os comedores de baixo teor de CH consumiram a maior quantidade de energia total ingerida (7.985,8 kJ) e tiveram porcentagens mais altas de energia fornecida por gordura e álcool, especialmente após as 20h. Comedores moderados de CH consumiram a menor quantidade de energia total (7.341,8 kJ), enquanto tendiam a fazer suas refeições no final do dia. Pessoas com alto teor de CH consumiram a maior parte de seus carboidratos e energia no início do dia e nos horários de 6h às 9h, 12h às 14h. e das 17h às 20h, que correspondem às refeições tradicionais. O perfil de comedores com alto teor de CH apresentou a maior ingestão diária de CH e fibras e a menor ingestão de proteína e gordura. Os comedores de baixo CH tiveram maiores chances do que os comedores de alto CH de ter DM2 em diabéticos auto-relatados, mas não em diabéticos não diagnosticados anteriormente. Mais pesquisas usando estudos longitudinais prospectivos são necessárias para determinar a direção da causalidade na associação de padrões de HC com diabetes tipo 2.</p>
<p>PAPAKONSTANTINO E. et al., 2022.</p>	<p><i>Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance</i></p>	<p>Com o passar dos anos, nos encontramos com mais frequência em um estado pós-prandial do que pós-absortivo. A crononutrição é parte integrante do metabolismo, função pancreática e secreção hormonal. Comer mais calorias e carboidratos na hora do almoço e no início da tarde, evitar o jantar tarde da noite e manter um número consistente de refeições diárias e horários relativos das refeições parece desempenhar um papel fundamental para a glicemia pós-prandial e a sensibilidade à insulina. A sequência de refeições e nutrientes também desempenha um papel significativo, pois alimentos de baixa densidade, como vegetais, saladas ou sopas consumidos primeiro, seguidos de proteínas e depois de alimentos ricos em amido, levam a respostas glicêmicas e insulínicas melhoradas. Existem vários esquemas dietéticos disponíveis, como regimes de jejum intermitente, que podem melhorar as respostas glicêmicas e insulínicas. A perda de peso é importante para o tratamento da resistência à insulina e pode ser alcançada por várias abordagens, como dietas com baixo teor de gordura, baixo teor de carboidratos, estilo mediterrâneo, etc. Intervenções no estilo de vida com pequena perda de peso (7–10%). 150 minutos semanais de exercícios de intensidade moderada e abordagem de terapia comportamental podem ser altamente eficazes na prevenção e tratamento do diabetes tipo 2. Da mesma forma, diminuir os carboidratos nas refeições também melhora significativamente as respostas glicêmicas e insulínicas, mas a extensão dessa redução deve ser individualizada, centrada no paciente e monitorada. Alimentos ou ingredientes alternativos, como vinagre, iogurte, proteína de soro de leite, amendoim e nozes também devem ser considerados para melhorar a hiperglicemia pós-prandial e a resistência à insulina. Esta revisão tem como objetivo descrever as evidências</p>

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
		disponíveis sobre os efeitos da dieta, crononutrição, intervenções dietéticas alternativas e exercícios na glicemia pós-prandial e resistência à insulina.
MIRGHANI H., 2021	<i>The Effect of Breakfast Skipping and Late Night Eating on Body Mass Index and Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus</i>	<p>Há uma conscientização crescente sobre os efeitos da crononutrição no controle glicêmico e na regulação do peso. Portanto, este estudo teve como objetivo determinar a relação entre pular o café da manhã e comer tarde da noite com o índice de massa corporal e o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2.</p> <p>Assuntos e métodos</p> <p>Este estudo transversal foi conduzido entre 310 pacientes com diabetes na cidade de Tabuk, Arábia Saudita, durante o período de dezembro de 2020 a abril de 2021. Um questionário estruturado foi usado para entrevistar os participantes, os seguintes foram relatados: dados demográficos, pular o café da manhã, atraso - alimentação noturna, tabagismo, nível de exercício, histórico familiar de diabetes e complicações do diabetes. Peso e altura foram medidos para calcular o índice de massa corporal (IMC) e a última hemoglobina glicada foi coletada para estimar o grau de controle glicêmico. O Statistical Package for Social Sciences (SPSS Statistics, IBM Corp., Armonk, EUA) foi utilizado para a análise dos dados. O comitê de ética da Universidade de Tabuk aprovou a pesquisa.</p> <p>Resultados</p> <p>Dos 310 pacientes com diabetes (54,8% mulheres), quase metade (45,2%) não tomava café da manhã e 20% comia tarde da noite. Pular o café da manhã foi correlacionado com o IMC (Wald, 5,481, IC 95%, 0,154-0,847, valor P, 0,019). Uma correlação direta positiva foi evidente entre a ingestão tardia do jantar, IMC e HbA1c (Wald, 4,210, 95% CI, 0,743-0,993, valor P, 0,04 para HbA1c e Wald, 6,777, 95% CI, 1,0221-1,165, P -valor, 0,009 para IMC).</p> <p>Conclusão</p> <p>Pular o café da manhã e jantar tarde foram associados à obesidade, enquanto apenas o consumo tardio do jantar foi associado ao mau controle glicêmico. Outros estudos multicêntricos maiores investigando o cronótipo e o índice glicêmico são recomendados.</p>
RANGARAJ V.R., et al., 2020.	<i>Association between Timing of Energy Intake and Insulin Sensitivity: A Cross-Sectional Study</i>	<p>Além da composição calórica e de macronutrientes das refeições, o tempo de consumo de energia consumo pode ser importante para o metabolismo ideal da glicose. Nosso objetivo foi examinar se o tempo habitual de ingestão de energia estava associado à sensibilidade à insulina em voluntários saudáveis. Voluntários sem diabetes com idade entre 21 e 50 anos completaram um diário alimentar de 3 dias e foram submetidos a um teste oral de tolerância à glicose para estimar a sensibilidade à insulina (n = 44). A partir do diário alimentar, foram calculadas as proporções do total de energia e macronutrientes consumidos pela manhã e à noite, e os horários em que 25%, 50% e 75% do total de energia foram consumidos. Uma maior proporção de ingestão de energia pela manhã foi significativamente associada a maior sensibilidade à insulina estimada pelo índice de Matsuda (B = 2,8 por 10%; IC 95%: 0,3, 5,2). O</p>

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
		<p>tempo em que 25% da energia foi consumida foi associado à sensibilidade à insulina estimada pelo índice de Matsuda (B = -1,6 por hora; IC 95%: -3,0, -0,3) e QUICKI (B = -1,4 por hora, IC 95% : -2,8, -0,1). O momento do consumo de carboidratos demonstrou associações semelhantes. Maior ingestão de energia no início do dia foi associada a maior sensibilidade à insulina em indivíduos sem diabetes.</p> <p>Palavras-chave: ritmo circadiano; resistência a insulina; hábitos alimentares; Diabetes tipo 2</p>
HARRIS; CZAJA, 2023	<i>Can Circadian Eating Pattern Adjustments Reduce Risk or Prevent Development of T2D?</i>	<p>O diabetes tipo 2 (DM2) é uma condição crônica que ocorre em pessoas resistentes à insulina com absorção reduzida de glicose. É agravado por uma dieta pobre que resulta em acúmulo de tecido adiposo, alto nível de açúcar no sangue e outros problemas metabólicos. Como os humanos sofreram escassez de alimentos ao longo da história, nossa espécie adaptou um genótipo de reserva de gordura. Essa adaptação não é mais benéfica, pois comer com uma frequência maior do que a de nossos ancestrais teve um efeito significativo no desenvolvimento do DM2. Comer em altas frequências interrompe o relógio circadiano, o ritmo circadiano e a composição do microbioma intestinal, bem como a secreção e sensibilidade hormonal. A literatura atual sugere que uma dieta melhorada requer consistência das refeições, evitando comer tarde da noite, baixa frequência de refeições e jejum para aumentar a saúde metabólica. Além disso, o jejum como tratamento para DM2 deve ser usado corretamente para resultados benéficos. A alimentação com restrição de tempo precoce (TRE) oferece muitos benefícios, como melhora da resistência à insulina, função cognitiva e controle glicêmico. Jejum em dias alternados (ADF), jejum 5:2 e jejum prolongado têm benefícios; no entanto, eles podem ser menos vantajosos do que o TRE inicial. Portanto, os ajustes do padrão alimentar podem ser usados para reduzir o DM2, se usados corretamente.</p> <p>Palavras-chave: padrões alimentares; Diabetes tipo 2; microbioma; jejum intermitente; jejum prolongado; alimentação com restrição de tempo; jejum em dias alternados; 5:2 jejum; ritmo circadiano; hormônios metabólicos</p>
STENVERS, D.J., et al., 2019	<i>Circadian clocks and insulin resistance</i>	<p>A resistência à insulina é o principal determinante no desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 e uma das principais causas de morbidade e mortalidade. O sistema de cronometragem circadiana consiste em um relógio cerebral central no núcleo hipotalâmico supraquiasmático e vários relógios de tecidos periféricos. O sistema de cronometragem circadiana é responsável pela coordenação de muitos processos diários, incluindo o ritmo diário do metabolismo da glicose humana. O relógio central regula a ingestão de alimentos, o gasto de energia e a sensibilidade à insulina de todo o corpo, e essas ações são ainda mais ajustadas pelos relógios periféricos locais. Por exemplo, o relógio periférico no intestino regula a absorção de glicose, relógios periféricos no músculo, tecido adiposo e fígado regulam a sensibilidade local à insulina, e o relógio</p>

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
		<p>periférico no pâncreas regula a secreção de insulina. O desalinhamento entre os diferentes componentes do sistema de tempo circadiano e os ritmos diários do comportamento sono-vigília ou ingestão de alimentos como resultado de fatores genéticos, ambientais ou comportamentais pode ser um importante contribuinte para o desenvolvimento da resistência à insulina. Especificamente, mutações do gene do relógio, exposição a ciclos artificiais de claro-escuro, sono perturbado, trabalho em turnos e jet lag social são fatores que podem contribuir para a interrupção circadiana. Aqui, revisamos as ligações fisiológicas entre os relógios circadianos, o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina e apresentamos as evidências atuais de uma relação entre a interrupção do ritmo circadiano e a resistência à insulina. Concluimos propondo várias estratégias que visam usar o conhecimento cronobiológico para melhorar a saúde metabólica humana.</p>
Zhong et al., 2019	<p><i>Circadian misalignment alters insulin sensitivity during the light phase and shifts glucose tolerance rhythms in female mice</i></p>	<p>O trabalho por turnos e o jet lag, caracterizados pelo desalinhamento circadiano, podem interromper várias atividades fisiológicas, mas ainda não está claro se afetam o ritmo de captação de glicose e a sensibilidade à insulina. No presente estudo, camundongos fêmeas C57BL/6J foram mantidos por quatro semanas sob a condição de avanço de fase de 8 horas e atraso a cada 3-4 dias para imitar o trabalho em turnos. O teste de tolerância à glicose intraperitoneal (IPGTT) e o teste de tolerância à insulina intraperitoneal (IPITT) foram realizados repetidamente no tempo de Zeitgeber (ZT) 0, ZT6, ZT12 e ZT18. O teste de secreção de insulina estimulada por glicose (GSIS) foi realizado no ZT6. Descobrimos que o nível médio de tolerância diária à glicose não diminuiu, mas a fase de tolerância à glicose avançou 2,27 horas e a amplitude foi atenuada em 20,4% em camundongos que trabalhavam em turnos. Na ZT6, - 3,50±0,74mmol/L, - 61,58±7,89%) do que em camundongos controle (- 2,11±1,10mmol/L, - 33,72±17,24%), mas os testes IPGTT e GSIS não mostraram diferença significativa entre os dois grupos. O monitor de ingestão de alimentos mostrou que o tempo de alimentação dos camundongos do turno de trabalho continuou a avançar. Restringir a alimentação a um período fixo de 12 horas aliviou o aumento da sensibilidade à insulina induzida pelo trabalho em turnos. Também observamos um aumento da glicose sanguínea e do glicogênio hepático no ZT0, bem como um avanço de fase dos genes do relógio hepático e alguns genes relacionados ao metabolismo da glicose, como forkhead box O1 (Foxo1) e receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissoma (Ppara) em camundongos que trabalham em turnos. Nossos resultados mostraram que o trabalho por turnos simulado por mudança de luz alterou a sensibilidade à insulina durante a fase de luz e alterou os ritmos de tolerância à glicose em camundongos fêmeas, sugerindo uma associação causal entre o trabalho por turnos de longo prazo e o diabetes tipo 2.</p>

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
<p>CHAN K, WONG FS, PEARSON JA, 2022</p>	<p><i>Circadian rhythms and pancreas physiology: A review</i></p>	<p>Diabetes mellitus tipo 2, obesidade e síndrome metabólica estão se tornando mais prevalentes em todo o mundo e representarão uma carga cada vez mais desafiadora para os sistemas de saúde. Essas anormalidades metabólicas interligadas predispõem os indivíduos afetados a uma infinidade de complicações e comorbidades. Além disso, a Organização Mundial da Saúde estima que o diabetes tenha causado 1,5 milhão de mortes em 2019, com projeção de aumento desse número nos próximos anos. Isso destaca a necessidade de mais pesquisas sobre o manejo de doenças metabólicas e suas complicações. Estudos sobre ritmos circadianos, referentes a mudanças fisiológicas e comportamentais que se repetem aproximadamente a cada 24 horas, podem fornecer informações importantes sobre o manejo de doenças metabólicas. Estudos epidemiológicos mostram que as populações que correm risco de interrupção circadiana, como trabalhadores noturnos e passageiros regulares de longa distância, também correm um risco elevado de anormalidades metabólicas, como resistência à insulina e obesidade. A expressão aberrante de genes circadianos parece contribuir para a desregulação de funções metabólicas, como secreção de insulina, homeostase da glicose e gasto energético. As potenciais implicações clínicas desses achados foram destacadas em estudos com animais e estudos piloto em humanos, dando origem ao desenvolvimento de estratégias de intervenções circadianas, incluindo cronoterapia (terapia de tempo específico), alimentação com restrição de tempo e estabilizadores/análogos de moléculas circadianas. A pesquisa nessas áreas fornecerá informações sobre o futuro da medicina circadiana em doenças metabólicas. Nesta revisão, discutimos a fisiologia do metabolismo e o papel do tempo circadiano na regulação dessas funções metabólicas. Além disso, revisamos os aspectos clínicos da fisiologia circadiana e o impacto que pesquisas em andamento e futuras podem ter no manejo de doenças metabólicas.</p>
<p>QIAN J. et. al., 2018</p>	<p><i>Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans</i></p>	<p>A tolerância à glicose é menor à noite e maior pela manhã. Trabalhadores em turnos, que frequentemente comem à noite e apresentam desalinhamento circadiano (ou seja, desalinhamento entre o marca-passo circadiano central e os ciclos ambientais/comportamentais), têm um risco aumentado de diabetes tipo 2. Para determinar os impactos separados e relativos do sistema circadiano, ciclos comportamentais/ambientais e sua interação (ou seja, desalinhamento circadiano) na sensibilidade à insulina e na função das células β, usamos o modelo oral mínimo para avaliar quantitativamente os principais determinantes do controle da glicose em 14 adultos saudáveis, usando um design cruzado randomizado com dois protocolos laboratoriais de 8 dias. Ambos os protocolos envolveram 3 dias iniciais de internação com ciclo habitual de sono/vigília, seguidos de 4 dias de internação com a mesma hora de dormir noturna (alinhamento circadiano) ou com ciclos comportamentais/ambientais invertidos de 12 horas (desalinhamento circadiano). Nossos dados mostraram que a fase circadiana e o desalinhamento circadiano afetam a</p>

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
		<p>tolerância à glicose por meio de diferentes mecanismos. Enquanto o sistema circadiano reduz a tolerância à glicose no entardecer biológico em comparação com a manhã biológica principalmente pela diminuição da responsividade dinâmica e estática das células β, o desalinhamento circadiano reduz a tolerância à glicose principalmente pela diminuição da sensibilidade à insulina, não afetando a função das células β.</p>
DOLLET; ZIERA, 2019	<p><i>Interplay between diet, exercise and the molecular circadian clock in orchestrating metabolic adaptations of adipose tissue</i></p>	<p>O papel do relógio circadiano na regulação da homeostase energética despertou o interesse em estratégias relacionadas ao relógio para mitigar os distúrbios metabólicos associados ao diabetes tipo 2, incluindo a “ressincronização” do metabolismo ao direcionar exercícios ou regimes de dieta em horários específicos do dia para potencializar o efeito dessas perturbações nos resultados fisiológicos. Compreender o impacto dos sistemas de relógio circadiano na fisiologia humana e como isso é regulado pelo exercício e pela dieta de maneira específica do tecido pode fornecer novos insights para o gerenciamento de distúrbios metabólicos.</p>
PARAMESWARAN; RAY, 2021.	<p><i>Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus</i></p>	<p>Nos últimos 60 anos, vimos um aumento significativo de doenças metabólicas, especialmente diabetes tipo 2. No mesmo período, o surgimento da eletricidade e da iluminação artificial permitiu que nossos ciclos comportamentais fossem independentes dos padrões externos de luz solar. Isso levou a um aumento correspondente na privação do sono, estimado em cerca de 1 hora por noite, bem como no desalinhamento circadiano (viver contra o relógio). Evidências de animais experimentais, bem como de sujeitos humanos controlados, mostraram que a privação do sono e o desalinhamento circadiano podem conduzir diretamente à disfunção metabólica, causando diabetes. No entanto, o mecanismo preciso pelo qual esses processos contribuem para a resistência à insulina permanece pouco compreendido. Neste artigo, revisaremos a nova literatura na área e propomos um modelo tentando conciliar as observações experimentais feitas. Acreditamos que nosso modelo servirá como um ponto de referência útil para entender como a disfunção metabólica pode surgir do sono ou das interrupções do ritmo circadiano, fornecendo novas direções para pesquisa e terapia.</p>
OOSTERMAN; WOPEREIS; KALSBECK, 2020	<p><i>The Circadian Clock, Shift Work, and Tissue-Specific Insulin Resistance</i></p>	<p>A obesidade e a diabetes tipo 2 (DM2) tornaram-se uma preocupação de saúde global. A prevalência de obesidade e DM2 é significativamente maior em trabalhadores por turnos em comparação com pessoas que trabalham em horário regular. Uma hipótese aceita é que o risco aumentado de problemas metabólicos de saúde decorre do comportamento alimentar aberrante, ou seja, comer fora de sincronia com o relógio biológico. O relógio biológico faz parte do sistema interno de cronometragem circadiana, que controla não apenas o ciclo sono/vigília e alimentação/jejum, mas também muitos processos metabólicos no corpo, incluindo o tempo de nosso comportamento alimentar e os processos envolvidos na</p>

AUTOR/ANO	TÍTULO	RESUMO DOS ARTIGOS
		<p>glicose. homeostase. Estudos com roedores mostraram que comer fora de fase com o relógio endógeno resulta em dessincronização entre os ritmos dos sistemas de relógio central e periférico e entre os ritmos de diferentes relógios teciduais (por exemplo, fígado e relógio muscular). A homeostase da glicose é um processo complexo que envolve múltiplos órgãos. Na situação mais saudável, os ritmos funcionais desses órgãos são sincronizados. Nossa hipótese é que a dessincronização entre diferentes órgãos metabolicamente ativos contribui para alterações na homeostase da glicose. Aqui resumimos as informações mais recentes sobre a dessincronização entre órgãos devido ao trabalho por turnos e padrões de ingestão alimentar alterados e introduzimos o conceito de flexibilidade fenotípica, um teste validado para avaliar a contribuição de cada órgão para a resistência à insulina (RI) em humanos . Propomos este teste como uma forma de fornecer mais informações sobre a possível dessincronização entre os relógios de tecido. Como diferentes tipos de IR se beneficiam de diferentes abordagens terapêuticas, também descrevemos diferentes estratégias cronoterapêuticas para promover sincronia dentro e entre órgãos metabolicamente ativos.</p>
ZIMMET P., et al., 2019	<p><i>The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more!</i></p>	<p>A Síndrome Metabólica é um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos e comorbidades que transmitem alto risco de doença cardiovascular e diabetes tipo 2. É responsável por enormes custos socioeconômicos com sua consequente morbidade e mortalidade na maioria dos países. A etiologia subjacente a esse agrupamento tem sido objeto de muito debate. Mais recentemente, um interesse significativo concentrou-se no envolvimento do sistema circadiano, um importante regulador de quase todos os aspectos da saúde e do metabolismo humanos. A Síndrome Circadiana já foi implicada em várias doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Existem agora evidências crescentes conectando distúrbios no ritmo circadiano não apenas com os principais componentes da Síndrome Metabólica, mas também com suas principais comorbidades, incluindo distúrbios do sono, depressão, esteatohepatite e disfunção cognitiva. Com base nisso, propomos agora que a interrupção circadiana pode ser um importante fator etiológico subjacente para a Síndrome Metabólica e sugerimos que ela seja renomeada como 'Síndrome Circadiana'. Com o aumento do reconhecimento da 'Síndrome Circadiana', a medicina circadiana, através do tempo de exercício, exposição à luz, consumo de alimentos, administração de medicamentos e sono, provavelmente desempenha um papel muito maior na manutenção da saúde individual e da população no futuro.</p>

Fonte: autoria própria

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A crononutrição é um campo de pesquisa emergente em epidemiologia nutricional que investiga a relação entre os ritmos biológicos, nutrição e metabolismo e abrange 3 dimensões do comportamento alimentar: tempo, frequência e regularidade.

Os mecanismos que envolvem a crononutrição e o controle glicêmico ainda não estão claros. Todavia, sabe-se que a dessincronização dos ritmos biológicos, comuns na obesidade e resistência insulínica, são as bases moleculares e fisiológicas que estão envolvidas nessa rede de comunicação. E assim, compreender o paralelo entre o desalinhamento do ritmo circadiano, o consumo alimentar e os mecanismos envolvidos nessas vias ainda são pontos não aprofundados ou esclarecidos na literatura. Por esse motivo, a aplicabilidade clínica desses apanhados deve ser realizada de modo individualizada e centrada no paciente.

REFERÊNCIAS

CHAN K, WONG FS, PEARSON JA. Circadian rhythms and pancreas physiology: A review. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 10, n. 13, p.920261, 2022.

DOLLET L, ZIERATH JR. Interplay between diet, exercise and the molecular circadian clock in orchestrating metabolic adaptations of adipose tissue. **J Physiol.**, v. 597, n. 6, p.1439-1450, 2019.

HARRIS C.; CZAJA K. Can Circadian Eating Pattern Adjustments Reduce Risk or Prevent Development of T2D? **Nutrients**, v. 15, n. 7, p.1762, 2023.

HAWLEY, J.A., SASSONE-CORSI, P.; ZIERATH, J.R. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: from mice to men. **Diabetologia**, v. 63, p. 2253–2259, 2020.

HENRY, C.J; KAUR, B.; QUEK, R.Y.C Crononutrição no tratamento do diabetes. *nutr. Diabetes*, v. 10 , n. 6, 2020.

MIRGHANI H. The Effect of Breakfast Skipping and Late Night Eating on Body Mass Index and Glycemic Control Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **Cureus**, v. 13, n. 6, p. e15853, 2021 .

OOSTERMAN J.E.; WOPEREIS, S.; KALSBECK ,A. The Circadian Clock, Shift Work, and Tissue-Specific Insulin Resistance. **Endocrinology**, v.16, n. 12, p.:bqaa180, 2020.

PAPAKONSTANTINO E. et al. Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. **Nutrients**, v. 14, n. 4, p.823, 2022.

QIAN J. et. al. Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. **Diabetes Obes Metab.**, v. 20, n. 10, p.2481-2485, 2018.

RANGARAJ V.R., et al. Association between Timing of Energy Intake and Insulin Sensitivity: A Cross-Sectional Study. **Nutrients**, v.12, n.2, p.503, 2020.

STENVERS, D.J., et al. Circadian clocks and insulin resistance. **Nat Rev Endocrinol**, v.15, p. 75–89, 2019.

WANG C.; ALMOOSAWI S.; PALLA L. Day-Time Patterns of Carbohydrate Intake in Adults by Non-Parametric Multi-Level Latent Class Analysis-Results from the UK National Diet and Nutrition Survey (2008/09-2015/16). **Nutrients**, v.11, n.10, p.2476, 2019.

ZHONG L.X., et al. Circadian misalignment alters insulin sensitivity during the light phase and alters glucose tolerance rhythms in female mice. **PLoS ONE**, v.14, p. 12, p. e0225813, 2019.

ZIMMET P., et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! **J Intern Med.**, v. 86, n. 2, p.181-191, 2019.

CAPÍTULO XIII

O MENTOL PROMOVE RELAXAMENTO DA MUSCULATURA LISA?

DOES MENTHOL PROMOTE SMOOTH MUSCLE RELAXATION?

DOI: 10.51859/amplla.atc461.1123-13

Carlos Augusto Ramos Feijó¹
Gislei Frota Aragão²

¹ Médico. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará.

² Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Estadual do Ceará.

RESUMO

Introdução: O óleo da hortelã-pimenta (*Mentha piperita*), cujo principal componente é o mentol, é utilizado comumente, na medicina popular, para o tratamento de doenças respiratórias e gastrointestinais. Apesar disso, existem poucos estudos na literatura sobre seus efeitos e mecanismos de ação. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura integrativa sobre os efeitos do mentol sobre a musculatura lisa. **Métodos:** Foi realizado um levantamento bibliográfico incluindo todos os artigos originais publicados em inglês, nas bases de dados PubMed, Embase, *Web of Science* e Medline, até 2023. Excluídas as duplicatas, foram identificados 68 artigos. Após a leitura dos títulos, dos resumos e dos artigos completos restantes, 11 deles foram escolhidos para compor a revisão. **Resultados:** Em relação ao desenho dos estudos, 10 (90,9%) eram experimentais com animais e apenas 1 era experimental com humanos. Dentre os estudos com animais, 4 (36,4%) foram feitos com ratos, 4 (36,4%) com cobaias e 2 (18,2%) com camundongos. O estudo realizado com humanos avaliou a musculatura lisa do sistema gastrointestinal. Os sistemas respiratório (27,3%), urinário (27,3%) e gastrointestinal (27,3%) foram os mais estudados entre os experimentos com animais. Em geral, os estudos mostraram que o mentol inibiu as contrações musculares induzidas pelo carbachol, pelo cloreto de potássio, por estimulação elétrica, pela metacolina e pelo cloreto de cálcio. **Considerações finais:** Esta revisão demonstra que o mentol promove o relaxamento da musculatura lisa de diversos sistemas orgânicos, tendo como alvos prováveis os receptores nicotínicos.

Palavras-chave: Óleos essenciais. Hortelã-pimenta. Relaxamento muscular. Receptores nicotínicos. Antagonistas muscarínicos.

ABSTRACT

Introduction: Peppermint oil (*Mentha piperita*), whose main constituent is menthol, is commonly used in traditional medicine for the treatment of respiratory and gastrointestinal diseases. Nevertheless, there are few studies in the literature about its effects and mechanisms of action. **Objective:** To carry out a literature review on the effects of menthol on smooth muscle. **Methods:** A bibliographic research was carried out, including all original articles published in English, in the PubMed, Embase, Web of Science and Medline databases, until 2023. Excluding duplicates, 68 articles were identified. After reading the titles, abstracts and remaining full articles, 11 of them were chosen to compose the review. **Results:** Regarding the study designs, 10 (90.9%) were experimental with animals and only 1 was experimental with humans. Among the animal studies, 4 (36.4%) were performed with rats, 4 (36.4%) with guinea pigs and 2 (18.2%) with mice. The study carried out with humans evaluated the smooth muscles of the gastrointestinal system. The respiratory (27.3%), urinary (27.3%) and gastrointestinal (27.3%) systems were the most studied among animal experiments. Overall, studies showed that menthol inhibited muscle contractions induced by carbachol, potassium chloride, electrical stimulation, methacholine, and calcium chloride. **Final considerations:** This review demonstrates that menthol promotes smooth muscle relaxation in several organ systems, with nicotinic receptors as probable targets.

Keywords: Essential oils. Peppermint. Muscle relaxation. Nicotinic receptors. Muscarinic antagonists.

1. INTRODUÇÃO

A *Mentha piperita*, popularmente conhecida como hortelã-pimenta, é uma planta presente em todas as regiões do Brasil. É utilizada na medicina popular como antisséptico, antimicrobiano, antipirético, antiespasmódico e antiemético. Pertencente à família *Lamiaceae*, a *Mentha piperita* é originária da Europa e da Ásia Central, sendo um híbrido entre *Mentha aquatica* e *Mentha spicata*. Suas folhas são utilizadas para a extração do óleo essencial, cujos componentes químicos principais são o mentol (30-55%) e a mentona (14-32%), bem como outros monoterpenos (BRASIL, 2015).

Estudos farmacológicos *in vitro* relataram que a hortelã-pimenta apresenta atividades antimicrobiana, antiviral, antioxidante, anti-helmíntica e antiprotozoária, antitumoral, anti-inflamatória, antialérgica, antidiabética, anticolinesterásica e imunomodulatória, além de efeito antiespasmódico. Ensaios *in vivo* acrescentaram ainda relatos de atividades endócrina, metabólica, antiulcerogênica, antidiarreica, anticonvulsivante, antinociceptiva, radioprotetora e protetora contra intoxicação por metais, anticarcinogênica e antimutagênica (BRASIL, 2015).

Juntamente com o músculo cardíaco, a musculatura lisa representa um importante componente para a manutenção da homeostase. Está presente nas paredes dos vasos sanguíneos, no tubo digestivo, na bexiga e nos ureteres, nas vias aéreas e nos olhos (SILVERTHORN, 2017). Diversas condições patológicas estão relacionadas com a contração inadequada dos músculos lisos. O vasoespasmó de uma artéria cerebral, que ocorre após a hemorragia subaracnóidea, pode levar a danos irreversíveis (KOEPPEN; STANTON, 2018). A asma, uma doença pulmonar crônica cuja prevalência, em 2019, era de 262 milhões de pessoas em todo o mundo, caracteriza-se fisiologicamente por constrição disseminada e reversível dos brônquios, e tem como uma de suas opções terapêuticas os antagonistas muscarínicos (GBD, 2019). Estes bloqueiam a contração da musculatura lisa das vias aéreas e o aumento da secreção de muco (GALANTER; BOUSHEY, 2017).

Devido à ampla disponibilidade da hortelã-pimenta e, conseqüentemente, de seu principal constituinte, bem como as diversas possibilidades de ações farmacológicas e benefícios para a saúde, este estudo teve por objetivo realizar uma revisão da literatura disponível acerca dos efeitos do mentol sobre a musculatura lisa.

2. METODOLOGIA

A presente revisão foi desenvolvida através de três etapas: (1) elaboração da pergunta da pesquisa, (2) busca e seleção dos artigos, e (3) análise e síntese dos resultados.

A pergunta norteadora para a realização da presente revisão foi: “O mentol provoca relaxamento da musculatura lisa respiratória?”. Para responder a essa questão, foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed, Embase, *Web of Science* e Medline, no período de 7 a 21 de abril de 2023. Foram utilizados os descritores (*Medical Subject Headings* – MeSH) “menthol” e “smooth muscle”, combinados com o operador booleano *AND*. Foram incluídos apenas os artigos originais disponíveis na íntegra, escritos em língua inglesa e publicados até aquela data.

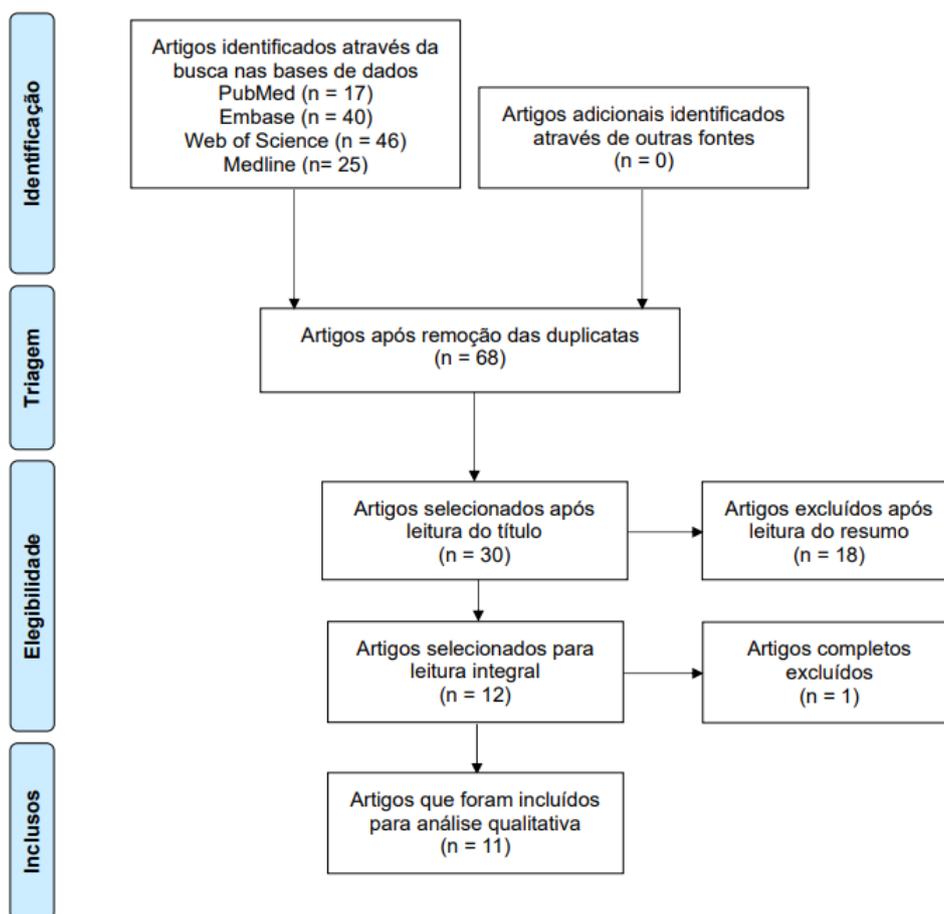
A busca resultou em 128 artigos. Destes, 60 foram excluídos por duplicata, 38 após a leitura do título e 18 após a leitura do resumo, resultando em 12 artigos selecionados para leitura integral. Ao final, 11 artigos foram considerados elegíveis para compor esta revisão. O fluxograma para seleção dos estudos é apresentado na figura 1.

3. RESULTADOS

Os artigos selecionados foram conduzidos entre 1988 e 2016. Entre eles, 4 (36,4%) foram realizados na Inglaterra (1 deles em parceria com o Brasil), 2 (18,2%) na Itália, 2 (18,2%) no Japão e 2 (18,2%) na China. Brasil e Estados Unidos tiveram 1 estudo, cada.

A tabela 1 apresenta um resumo dos artigos incluídos nesta revisão. Em relação ao desenho dos estudos, 10 (90,9%) eram experimentais com animais e apenas 1 era experimental com humanos. Dentre os estudos com animais, 4 (36,4%) foram feitos com ratos, 4 (36,4%) com cobaias e 2 (18,2%) com camundongos. Coelhos, pintos e porcos foram utilizados em 1 estudo, cada.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: autoria própria

O único estudo realizado com humanos avaliou a musculatura lisa do sistema gastrointestinal (côlon distal). Aqueles realizados com animais analisaram os sistemas respiratório (3 estudos; 27,3%), urinário (3 estudos; 27,3%), gastrointestinal (3 estudos; 27,3%) e nervoso (1 estudo), além da musculatura cardíaca (1 estudo) e de artérias (1 estudo).

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na revisão

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Principais resultados
Amato et al 2014 Itália	Experimental animal	Investigar o alvo molecular responsável pelos efeitos relaxantes induzidos pelo mentol no estômago do camundongo.	Estômagos de camundongos machos	<ol style="list-style-type: none"> O relaxamento gástrico induzido pelo mentol não foi afetado por HC-03003, ondansetrona e 5-benzil-oxitriptamina. Hexametônio reduziu o relaxamento induzido pelo mentol. Os resultados demonstram que os receptores colinérgicos nicotínicos são o alvo molecular responsável pelo relaxamento gástrico induzido pelo mentol em camundongos.

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Principais resultados
Amato et al 2014 Itália	Experimental humano	Avaliar os efeitos do mentol na atividade mecânica do músculo liso circular do cólon distal humano <i>in vitro</i> e caracterizar o mecanismo de ação envolvido nas respostas observadas.	Amostras de regiões macroscopicamente normais de cólon distal humano, obtidas de 32 pacientes que se submeteram a hemicolectomia por câncer de sigmóide, sem distúrbios da motilidade.	<ol style="list-style-type: none"> 1. O mentol reduziu a amplitude das contrações espontâneas, sem afetar a frequência e o tônus basal de repouso. 2. O mentol reduziu as respostas contráteis causadas pela aplicação exógena de cálcio em uma solução livre de cálcio, ou induzidas por cloreto de potássio. 3. O mentol reduziu fortemente as contrações induzidas por estimulação elétrica e pelo carbacol. 4. Os efeitos do mentol foram concentração-dependente.
Cheang et al 2013 China	Experimental animal	Investigar como o mentol afeta a reatividade vascular, se tal efeito varia em diferentes leitos vasculares, se existem respostas diferentes dependendo dos leitos vasculares e os possíveis mecanismos envolvidos.	Artéria mesentérica, aorta e coronárias de ratos	<ol style="list-style-type: none"> 1. O mentol relaxou todas as artérias contraídas pelo cloreto de potássio e fenilefrina. 2. O relaxamento induzido pelo mentol não foi afetado pelo L-NAME. 3. O mentol suprimiu a contração induzida pelo cloreto de potássio e pelo cloreto de cálcio.
Hawthorn et al 1988 Estados Unidos	Experimental animal	Determinar os efeitos do óleo de hortelã-pimenta e do mentol em sistemas onde os canais de cálcio e as drogas que atuam sobre os canais de cálcio exibem atividade.	Porções de íleo de cobaias, músculos papilares e átrio esquerdo de cobaias e ratos, sinaptossomos de cobaias, e células retinianas neurais de pintos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. O mentol e o óleo de hortelã-pimenta inibiram as respostas a tensão induzida eletricamente e induzida por despolarização de potássio nos músculos intestinal e cardíaco. 2. O mentol e o óleo de hortelã-pimenta foram igualmente eficazes como antagonistas da captação de cálcio induzida pela despolarização de potássio nas preparações neuronais.

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Principais resultados
Hills e Aaronson 1991 Inglaterra	Experimental animal	Investigar a ação farmacológica do óleo de hortelã-pimenta em 3 preparações de músculo liso gastrointestinal e examinar os seus efeitos nas correntes de cálcio.	<i>Taenia coli</i> do ceco e cólon proximal de cobaias machos, músculo longitudinal do jejuno de coelhos	<ol style="list-style-type: none"> 1. O óleo de hortelã-pimenta causou uma inibição duradoura do tônus na <i>taenia coli</i> pré-contráida com carbacol, e da amplitude e frequência das contrações espontâneas do cólon das cobaias. 2. O óleo de hortelã-pimenta reduziu as contrações espontâneas no músculo longitudinal do jejuno de coelhos. 3. O óleo de hortelã-pimenta inibiu as correntes de cálcio em células musculares lisas isoladas do músculo longitudinal do jejuno de coelhos.
Ito et al 2008 Japão	Experimental animal	Explorar os mecanismos subjacentes aos efeitos inibitórios do mentol na contração do músculo liso das vias aéreas respiratórias. Examinar o possível envolvimento da estimulação do receptor ao frio na inibição da contração do músculo liso das vias aéreas induzida pelo mentol.	Tecidos musculares lisos de traquéias isoladas de cobaias.	<ol style="list-style-type: none"> 1. O mentol inibiu as contrações induzidas pela metacolina e por altas concentrações de potássio. 2. O aumento das concentrações de cálcio intracelular induzidas pela metacolina e pelo potássio foi significativamente reduzida pelo mentol. 3. O efeito inibitório do mentol sobre a contração induzida pela metacolina foi significativamente maior a temperaturas mais baixas do que a 37°C.
Nomoto et al 2008 Japão	Experimental animal	Investigar os efeitos do mentol na contração do músculo liso detrusor e o reflexo da micção em ratos, e examinar o envolvimento das fibras C sensíveis a capsaicina.	31 ratos	<ol style="list-style-type: none"> 1. A infusão intravesical de mentol reduziu o volume e a pressão para induzir a micção. 2. O mentol inibiu as contrações induzidas pelo carbacol.

Autor, ano e país	Tipo de estudo	Objetivos	Amostra	Principais resultados
Ramos-Filho et al 2014 Brasil Inglaterra	Experimental animal	Investigar a modulação das contrações muscarínicas de faixas da bexiga pelo mentol e seus mecanismos moleculares subjacentes.	Faixas longitudinais da bexiga de camundongos	<ol style="list-style-type: none"> 1. O mentol inibiu as contrações induzidas pelo carbacol, pelo cloreto de cálcio e por estimulação elétrica. 2. O mentol induziu relaxamento concentração-dependente das contrações produzidas pelo cloreto de potássio. 3. O mentol inibiu as contrações devidas ao influxo de cálcio extracelular.
Vahabi et al 2013 Inglaterra	Experimental animal	Investigar a distribuição dos canais TRPM8 e o efeito de seus agonistas na função contrátil de tiras do músculo detrusor e da bexiga inteira de porcos.	Bexigas de 35 porcos	<ol style="list-style-type: none"> 1. A administração intravascular de mentol reduziu significativamente a magnitude da contração vesical induzida pelo carbacol. 2. A administração intravesical de mentol aumentou significativamente a resposta. 3. Nas tiras de bexiga, o mentol inibiu as contrações induzidas pelo carbacol.
Wang et al 2016 China	Experimental animal	Determinar os efeitos do mentol no músculo liso traqueal de ratos isolado <i>in vitro</i> .	36 segmentos de traquéia removidos de 18 ratos	<ol style="list-style-type: none"> 1. O mentol promoveu uma resposta de relaxamento à contração induzida pela metacolina e induzida por estimulação elétrica. 4. O grau de relaxamento foi dose-dependente.
Wright et al 1997 Inglaterra	Experimental animal	Examinar o efeito da inalação de mentol sobre o aumento da resistência das vias aéreas induzida por capsaicina, neurocinina A, acetilcolina e cloreto de potássio em cobaias.	16 cobaias	<ol style="list-style-type: none"> 1. A inalação prévia de mentol ocasionou uma inibição do aumento da resistência das vias aéreas e da diminuição do volume-minuto induzidos pela capsaicina e pela neurocinina A. 2. O mentol causou relaxamento dos brônquios pré-constritos por cloreto de potássio e por acetilcolina.

Fonte: autoria própria

4. DISCUSSÃO

Dentre os estudos selecionados, cinco deles evidenciaram que o mentol inibiu as contrações induzidas pelo carbacol, um agonista do receptor muscarínico, no cólon distal de humanos (AMATO et al, 2014), no cólon de cobaias e jejuno de coelhos (HILLS e AARONSON, 1991), além do músculo detrusor da bexiga de ratos (NOMOTO et al, 2008), camundongos (RAMOS-FILHO et al, 2014) e porcos (VAHABI et al, 2013).

O único experimento em humanos incluído na presente revisão também evidenciou que o mentol reduziu as respostas contráteis induzidas por cloreto de potássio sobre o músculo liso do cólon distal. Estudos em animais mostraram que o mentol reduziu as contrações induzidas pelo cloreto de potássio sobre as artérias mesentérica, aorta e coronárias de ratos (CHEANG et al, 2013), bem como sobre a bexiga de camundongos (RAMOS-FILHO et al, 2014). Um outro estudo evidenciou que o mentol promoveu o relaxamento de brônquios pré-constritos pelo cloreto de potássio (WRIGHT et al, 1997).

O mentol reduziu as contrações induzidas por estimulação elétrica sobre preparações de cólon distal de humanos (AMATO et al, 2014), músculo liso intestinal e músculo cardíaco de cobaias e ratos (HAWTHORN et al, 1988), faixas longitudinais da bexiga de camundongos (RAMOS-FILHO et al, 2014) e o músculo liso traqueal de ratos (WANG et al, 2016).

Dois estudos experimentais em animais evidenciaram que o mentol inibiu as contrações induzidas pela metacolina, um agente agonista do receptor muscarínico, sobre o músculo liso traqueal de cobaias (ITO et al, 2008) e ratos (WANG et al, 2016). Um dos estudos concluiu ainda que esse efeito inibitório foi maior a temperaturas mais baixas (24-26°C) do que a 37°C (ITO et al, 2008).

Além disso, o mentol inibiu as contrações induzidas pelo cloreto de cálcio sobre as artérias de ratos (CHEANG et al, 2013) e sobre faixas longitudinais da bexiga de camundongos (RAMOS-FILHO et al, 2014).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos na presente revisão demonstram que o mentol promove o relaxamento da musculatura lisa de diversos sistemas orgânicos, e que os receptores colinérgicos nicotínicos parecem ser o alvo molecular responsável por esse efeito.

REFERÊNCIAS

AMATO, A.; SERIO, R.; MULÈ, F. Involvement of cholinergic nicotinic receptors in the menthol-induced gastric relaxation. **European Journal of Pharmacology**, v. 745, p. 129-134, 2014.

AMATO, A.; LIOTTA, R.; MULÈ, F. Effects of menthol on circular smooth muscle of human colon: Analysis of the mechanism of action. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 295-301, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Monografia da espécie *Mentha x piperita* L. (Hortelã-pimenta)**. Brasília, 2015.

CHEANG, W. S.; LAM, M. Y.; WONG, W. T.; TIAN, X. Y.; LAU, C. W.; ZHU, Z.; YAO, X.; HUANG, Y. Menthol relaxes rat aortae, mesenteric and coronary arteries by inhibiting calcium influx. **European Journal of Pharmacology**, v. 702, p. 79-84, 2013.

GALANTER, Joshua M.; BOUSHEY, Homer A. Fármacos usados na asma, *In*: KATZUNG, Bertram G. (org.); TREVOR, Anthony J. (org.). **Farmacologia básica e clínica**. Tradução: Ademar Valadares Fonseca. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 336-354.

GLOBAL BURDEN OF DISEASES AND INJURIES (GBD) Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet**, v. 396, p. 1204-1222.

HAWTHORN, M.; FERRANTE, J.; LUCHOWSKI, E.; RUTLEDGE, A. WEI, X. Y.; TRIGGLE, D. J. The actions of peppermint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 2, p. 101-118, 1988.

HILLS, J. M.; AARONSON, P. I.; The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle: an analysis using patch clamp electrophysiology and isolated tissue pharmacology in rabbit and guinea pig. **Gastroenterology**, v. 101, p. 55-65, 1991.

ITO, S.; KUME, H.; SHIRAKE, A.; KONDO, M.; MAKINO, Y.; KAMIYA, K.; HASEGAWA, Y. Inhibition by the cold receptor agonists menthol and icilin of airway smooth muscle contraction. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 21, p. 812-817, 2008.

KOEPPEN, Bruce M.; STANTON, Bruce A. Músculo liso, *In*: _____. **Fisiologia de Berne & Levy**. Tradução: Soraya Imon de Oliveira et al. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018. p. 424-454.

NOMOTO, Y.; YOSHIDA, A.; IKEDA, S.; KAMIKAWA, Y.; HARADA, K.; OHWATASHI, A.; KAWAHIRA, K. Effect of menthol on detrusor smooth-muscle contraction and the micturition reflex in rats. **Urology**, v. 72, p. 701-705, 2008.

RAMOS-FILHO, A. C. S.; SHAH, A.; AUGUSTO, T. M.; BARBOSA, G. O.; LEIRIA, L. O.; DE CARVALHO, H. F.; ANTUNES, E.; GRANT, A. D. Menthol inhibits detrusor contractility independently of TRPM8 activation. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. e111616. doi:10.1371/journal.pone.0111616.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. Músculos, *In*: _____. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Tradução: Adriane Belló Klein et al. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 377-416.

VAHABI, B.; PARSONS, B. A.; DORAN, O.; RHODES, A.; DEAN, S.; DRAKE, M. J. TRPM8 agonists modulate contraction of the pig urinary bladder. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 91, p. 503-509, 2013.

WANG, H.-W.; LIU, S.-C.; CHAO, P.-Z.; LEE, F.-P. Menthol inhibiting parasympathetic function of tracheal smooth muscle. **International Journal of Medical Sciences**, v. 13, n. 12, p. 923-928, 2016.

WRIGHT, C. E.; LAUDE, E. A.; GRATTAN, T. J.; MORICE, A. H. Capsaicin and neurokinin A-induced bronchoconstriction in the anaesthetised guinea-pig: evidence for a direct action of menthol on

isolated bronchial smooth muscle. **British Journal of Pharmacology**, v. 121, p. 1645-1650, 1997

