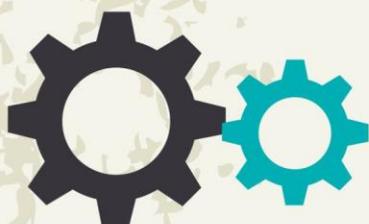
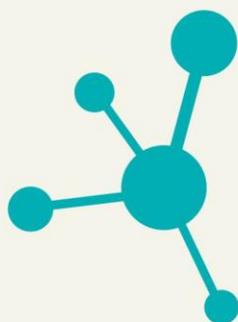


# III WORKSHOP

DE PROJETOS E DISSERTAÇÕES  
DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



6 A 7 DE NOVEMBRO DE 2014  
TERESINA , PIAUI, BRASIL

# Anais do III Workshop de Projetos e Dissertações

(Anais de Eventos)

Volume 1, Número 1

ISSN: 2358-8314

Autorizamos a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

A exatidão das referências, a revisão gramatical e as ideias expressas e/ou defendidas nos textos são de inteira responsabilidade dos autores.

Workshop de projetos e dissertações do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (3. : 2014 : Teresina, PI).

W919a Os aspectos interdisciplinares da P&D de medicamentos : anais do

3º Workshop de projetos e dissertações do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Teresina, Piauí, Brasil, 6-7 novembro, 2014 / editado por Marcus Vinícius O. B. de Alencar; Rivelilson Mendes de Freitas. -- Teresina : EDUFPI, 2014.

42 p. : il.

ISSN: 2358-8314

I. Alencar, Marcus Vinícius O. B. de. II. Freitas, Rivelilson Mendes de. III. Título.

CDD 615.1

# Anais do III Workshop de Projetos e Dissertações

## COORDENAÇÃO GERAL

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

## COORDENAÇÃO CIENTÍFICA

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

## COMISSÃO ORGANIZADORA

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa

Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

## COORDENADOR DA COMISSÃO CIENTÍFICA

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas

## MEMBROS DA COMISSÃO CIENTÍFICA

Prof. Dr. Giovanni Rebouças Pinto

Profa. Dra. Ana Amélia de C. M. Cavalcante

Prof. Dr. André Luís Meneses Carvalho

Dra. Antonia Maria das Graças L. Citó

Prof. Dr. Benedito Borges da Silva

Dra. Chistiane Mendes Feitosa

## MEMBROS DA COMISSÃO JULGADORA

Profa. Dra. Hercilia Maria Lins Rolim Santos

Prof. Dr. Livio César Cunha Nunes

Profa. Dra. Maria das Gracas F. de Medeiros

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Prof. Dr. Sidney Gonçalo de Lima

Prof. Dr. Francisco de Assis Oliveira

Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima

Prof. Dr. Sharbel Weidner Maluf

## Programação

---

**Dia: 06/11/14**

---

08h:00 – 8h:30: Credenciamento

09h:00 – 10h:00: Palestra de abertura: Planejamento e desenvolvimento de novos fármacos: os primeiros passos do Brasil - Palestrante: Prof. Dr. Eliezer Jesus de Lacerda Barreiro (UFRJ)

Resumo da palestra: Nesta palestra trataremos de aspectos do planejamento racional de novos fármacos como vocação principal da Química Medicinal, caracterizando sua natureza interdisciplinar. A etapa de desenvolvimento de novos fármacos será, em seguida abordada, com exemplo ilustrativo de sua importância para capacitação científica-tecnológica do País no setor, estratégico no complexo industrial da Saúde. Concluiremos com uma visão retrospectiva das contribuições do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio; <http://www.farmacia.ufrj.br/lassbio>) da UFRJ, Sede do INCT-INO FAR (<http://www.inct-inofar.ccs.ufrj.br>) nos seus 20 anos de existência, comemorados este ano de 2014.

10h:00 – 11h:00: Biological Barriers: Challenges for a successful Development of Drug Delivery Systems-  
Palestrante: Prof. Dr. Arnóbio Antônio da Silva Júnior (UFRN) - Local: Auditório do Curso de Graduação em Farmácia

Resumo da palestra: O tratamento eficiente das doenças depende da interação efetiva das moléculas nos sítios de ação, de modo a inibir ou impedir a evolução da patogenia. O desenvolvimento de novas moléculas tem sido fundamental para a inovação em saúde há tempos, mas um novo olhar sobre os fármacos já conhecidos e sobre os mecanismos das patologias é desejável no sentido de estabelecer novas rotas para superar as eficientes barreiras biológicas. Este olhar sobre a morfologia e biologia molecular dos tecidos alvos é fundamental na aplicação de novos medicamentos mais eficientes. Neste sentido vários materiais naturais, semi-sintéticos e sintéticos tem sido aplicados nas áreas médica e farmacêutica em importantes contribuições para melhorar a saúde humana. O sucesso na aplicação de vários sistemas de liberação de fármacos (SLFs) tem sido descrito, principalmente aqueles constituídos a base de carboidratos, lipídios, polímeros, minerais e tensoativos. Uma avaliação criteriosa na escolha destes materiais para aplicações terapêuticas e o estudo de suas propriedades físico-químicas permitem entender a interação destes sistemas com os sítios biológicos e permitir uma melhor resposta terapêutica. Nesta apresentação oral será realizada uma discussão sobre as características físico-químicas e biológicas de eficientes barreiras biológicas e como estas informações podem auxiliar no delineamento de SLFs.

11h:00 – 12h:00: Biocelulose um material multifuncional aplicado a Medicina - Palestrante: Prof. Dr. Hernane da Silva Barud (PUC-RS) - Local: Auditório do Curso de Graduação em Farmácia

Resumo da palestra: O objetivo principal dessa palestra é apresentar a biosíntese, principais propriedades e aplicações da celulose bacteriana (CB). A CB é produzida em meio de cultura estático por bactérias do gênero Acetobacter, sendo obtida pura quimicamente (livre de lignina e hemiceluloses) como um hidrogel altamente hidratado (99% água). A CB possui massa molecular e cristalinidade superiores quando comparada a celulose vegetal. Essas propriedades aliadas à sua estrutura tridimensional nanométrica (“nanoceluloses”) conferem inúmeras aplicações que vão desde a Indústria Alimentícia (fibra dietética, “Nata de Coco”), passando pela Medicina (pele artificial) até a Indústria Eletrônica (papel eletrônico, OLEDs). Nesse seminário será dada maior ênfase nas aplicações biomédicas de biocelulose, a saber, substituto temporário de pele e sistema de liberação controlada de fármacos.

14h:00 – 16h:00: Sessão oral – Sessões Ciências da Vida, da Saúde e da Natureza

14h:00 - 16h:00: Avaliação das propriedades farmacológicas do ferulato de isopentila - Pós-graduanda: Keylla da Conceição Machado - Local: Auditório do curso de Núcleo de Pesquisas em Plantas Mediciniais (NPPM)

**Banca avaliadora:**

Prof. Dr. Rivellison Mendes de Freitas (Orientador/Presidente);  
Profa Dra. Rita de Cássia Meneses Oliveira (Examinador interno/UFPI);  
Prof. Dr. Waldecy de Lucca Junior (Examinador externo/UFS);  
Profa. Dra. Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante (Suplente/UFPI)

04h:00 - 16h:00: Obtenção e caracterização de extrato fluido e extrato seco por aspersão (spray drying) - Pós-graduando: Sean Teles Pereira - Local: Auditório do curso de Farmácia

**Banca avaliadora:**

Prof. Dr. Livio Cesar Cunha Nunes (Orientador/Presidente)  
Profa. Dra. Antonia Maria das Graças Lopes Cito (Examinador Interno/UFPI)  
Prof. Dr. Arnóbio Antonio da Silva Junior (Examinador Externo/UFRN)

16h:00 – 18h:00: Sessão painel – Sessões Ciências da Vida, da Saúde e da Natureza  
Ciências da Vida (CV01 a CV011)

Ciências da Saúde (CS01 a CS020)  
Ciências da Natureza (CN01 a CN03)

---

**07/11/14**

---

08h:00 – 10h:00: Sessão painel – Sessões Ciências da Vida, da Saúde e da Natureza

Ciências da Vida (CV012 a CV022)  
Ciências da Saúde (CS021 a CS042)  
Ciências da Natureza (CN04 a CN07)

10h:00 – 12h:00: Sessão oral – Sessões Ciências da Vida, da Saúde e da Natureza

Potencial farmacêutico anticâncer de extratos e da molécula marinobufagina obtidos a partir de venenos de *Rhinella marina* e *Rhaebo guttatus* da região Amazônica - Pós-graduanda: Katia da Conceição Machado - Local: Auditório do curso de Farmácia

Banca avaliadora:

Prof. Dr. Paulo Michel Pinheiro Ferreira (Orientador/Presidente)  
Profa. Dra. Aldeídia Pereira de Oliveira (Examinador Externo/UFPI)  
Prof. Dr. Arnóbio Antonio da Silva Junior (Examinador Externo/UFRN)  
Profa. Dra. Ana Amélia de Carvalho Melo Cavalcante (Examinador Interno/UFPI)  
Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa (Suplente)

14h:30 – 17h:00: Sessão oral – Sessões Ciências da Vida, da Saúde e da Natureza

Ensaio pré-clínicos com o aceturato de diminazeno: uma abordagem contra o agente infeccioso *Schistosoma mansoni* Sambon - Pós-graduando: George Laylson da Silva Oliveira - Local: Auditório do Curso de Farmácia

Banca avaliadora:

Prof. Dr. Rivelilson Mendes de Freitas (Orientador/Presidente)  
Prof. Dr. Gilberto Santos Cerqueira (Examinador Interno/UFPI)  
Prof. Dr. Arnóbio Antonio da Silva Junior (Examinador Externo/UFRN)  
Profa. Dra. Aldeídia Pereira de Oliveira (Suplente/UFPI)

Avaliação do potencial antioxidante e mecanismo de ação ansiolítico de um lipossoma contendo nimodipina: envolvimento dos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico - Pós-graduando: Hellen Kelen Maria Medeiros Coimbra Viana - Local: Auditório do curso de Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais (NPPM)

Banca avaliadora:

Profa. Dra. Hercília Maria Lins Rolim (Orientador/Presidente)  
Profa. Dra. Aldeídia Pereira de Oliveira (Examinador Interno/UFPI)  
Prof. Dr. Waldecy de Lucca Junior (Examinador Externo/UFS)  
Profa. Dra. Hilris Rocha e Silva (Suplente/UFPI)

17h:00 – 18h:00: Desafios e perspectivas no uso de técnicas de biologia molecular para o desenvolvimento de novos fármacos - Palestrante: Prof. Dr. Waldecy de Lucca Junior (UFS) - Local: Auditório do Curso de Farmácia

Resumo da palestra: As técnicas de biologia molecular podem ajudar a compreender melhor os efeitos biológicos de fármacos em desenvolvimento, revelando seus diversos potenciais terapêuticos. A imunofluorescência pode revelar os tecidos alvos da ação dos fármacos. No sistema nervoso central, essa técnica pode revelar a ação de um fármaco sobre a ativação ou inibição de circuitos neurais, sobre a neurogênese, a morte celular programada, a ação antioxidante, processos inflamatórios e a atividade de células gliais modulando sinapses e processos de degeneração ou lesão neuronal. O qPCR pode mostrar a produção de RNA corroborando para a elucidação do mecanismo de ação biomolecular do fármaco. O western Blot pode mostrar a produção de uma proteína marcada na imunofluorescência e sintetizada a partir do RNA quantificado pelo qPCR. Todas essas técnicas de biologia molecular juntas garantem uma confiável elucidação de mecanismos de ação de fármacos, revelando seus potenciais terapêuticos. Esses métodos podem ainda ser usadas em conjuntos com os estudos comportamentais para melhor demonstrar as ações descritas para os fármacos em estudo.

18h:00: Entrega das Menções Honrosas e Premiações.

# III WORKSHOP

DE PROJETOS E DISSERTAÇÕES  
DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS



Apresentação de trabalhos em painéis



6 A 7 DE NOVEMBRO DE 2014  
TERESINA , PIAUI, BRASIL

# Sumário

<b>CV01</b> - Detecção de marcadores (Ki-67, PCNA), (CD-31) (HER1/HER2) por imunohistoquímica em tumores de Sarcoma 180 tratados com Marinobufagina.....	9
<b>CV02</b> - Leucemia infantil.....	13
<b>CV03</b> - A síndrome metabólica: diagnóstico multifatorial e implicações mórbidas .....	16
<b>CV04</b> - O Tratamento de doenças com substâncias fitoterápicas encontradas na folha do repolho verde .....	20
<b>CV05</b> - Contribuição para desenvolvimento tecnológico de um fitoterápico a partir de <i>Lecythis pisonis</i> Camb.....	22
<b>CV06</b> - Implicações do estresse oxidativo em pacientes com fenilcetonúria: uma revisão.....	25
<b>CV07</b> - Avaliação da influência da ooforectomia sobre o desenvolvimento e tratamento do enfisema pulmonar .....	29
<b>CV08</b> - Desenvolvimento de produto anti-hipertensivo em ratas em estro permanente.....	32
<b>CN01</b> - Estudos farmacológicos e toxicológicos do óleo essencial de <i>Lippia organoides</i> H.B.K ...	34
<b>CN02</b> - Preparação e caracterização do complexo de inclusão de um sesquiterpeno hidroxilado com $\beta$ -ciclodextrina.....	37

---

# CV01 - Detecção de marcadores (Ki-67, PCNA), (CD-31) (HER1/HER2) por imunohistoquímica em tumores de Sarcoma 180 tratados com Marinobufagina

Ariane Neco de Sousa (IC)<sup>1\*</sup>; Ian Jhemes Oliveira Sousa (IC)<sup>1</sup>; Renata Santos Drumond (PQ)<sup>2</sup>; Paulo Michel Pinheiro Ferreira (PQ)<sup>2,3</sup>

1. Universidade Federal do Piauí – Bolsista-PIBIC/CNPq
2. Universidade Federal do Piauí – Programa Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas
3. Universidade Federal do Piauí – Departamento de Biofísica e Fisiologia

ariane.necocrf@hotmail.com

Palavras-chave: Citotoxicidade. Imunoistoquímica. Sarcoma 180. Marinobufagina. Atividade Antitumoral

## Resumo

O aumento dos índices de incidência e prevalência do câncer vem se consolidando de forma crescente em âmbito global, tornando-se assim um sério problema de saúde pública, com uma etiologia sem restrições, na maioria dos casos, de fatores socioeconômicos. Emergindo-se desse cenário, as pesquisas oncológicas voltadas ao diagnóstico precoce e ao bom prognóstico tornam-se cada vez mais frequentes e necessárias, das quais se podem destacar os testes imunoistoquímico, que tem como objetivo reconhecer antígenos e assim identificar e classificar células específicas dentro de uma população celular morfológicamente heterogênea (ou aparentemente homogênea). Outra característica marcante é o desenvolvimento de estudos que tentam analisar o potencial citotóxico de substâncias naturais em células neoplásicas. Mediante essa logística, esse projeto empregará o método da imunoistoquímica (ki-67, PCNA, CD31 e HER) para detecção de tumores de Sarcoma 180 tratados com marinobufagina (doses ip e oral de 2.5 e 5 mg/kg/dia) para avaliação de sua citotoxicidade tumoral.

## Introdução

O câncer é resultado de uma quebra dos mecanismos reguladores que governam o comportamento normal das células. A proliferação, a diferenciação e a sobrevivência das células individuais em organismo multicelulares são cuidadosamente reguladas na busca de satisfazer as necessidades do organismo como um todo. Essa regulação é perdida nas células neoplásicas que crescem e se dividem de uma maneira descontrolada, finalmente espalhando-se por todos o corpo e interferindo nas funções dos tecidos e órgãos (FIGUEIREDO; MONTEIRO; FERREIRA, 2013).

O Processo de carcinogênese resulta de mutações em um ou mais do vasto arranjo de genes que regulam o crescimento celular e a morte celular programada (apoptose). Quando o câncer ocorre como parte de uma síndrome de câncer hereditário, a mutação inicial causadora do câncer é herdada através de linhagem germinativa e, portanto, já presente em cada célula do corpo. Entretanto a maioria dos cânceres é esporádica, porque as mutações ocorrem em uma única célula somática, que então se divide e prossegue para desenvolver um câncer (GUO; XIA; WHITE, 2013).

As células cancerígenas possuem características semelhantes como autossuficiência nos sinais de crescimento, instabilidade dos sinais inibidores do crescimento, que são denominados de genes supressores tumorais e exemplificados pela p53 e ciclina-quinase, evasão da apoptose, defeitos do reparo do DNA, como na correção de pareamento errôneo, excisão de nucleotídeos (xeroderma pigmentoso) e reparo por recombinação, potencial infinito de replicação, angiogênese mantida pelo fator de crescimento do endotélio vascular e a capacidade de invadir e metastatizar (EATWARUARN; TSAI; BAYLIN, 2014).

O entendimento do câncer tem sido um dos principais objetivos dos biólogos moleculares e celulares nos últimos anos, uma vez que os índices quantitativos dessa patologia vêm crescendo acentuadamente, com estatísticas que revelam que até em 2030 serão 27 milhões de novos diagnósticos por ano e 11,5 milhões de óbitos por ano em decorrência do câncer (OMS, 2014). Nesse cenário,

marcadores moleculares têm sido amplamente estudados, a fim de proporcionar mais cedo e informações precisas sobre os resultados a longo prazo e previsão de resposta ao tratamento do câncer em estágio inicial (FIGUEIREDO; MONTEIRO; FERREIRA, 2013).

A imunohistoquímica pode ser aplicada na rotina diagnóstica complementar de vários tipos de cânceres para a identificação de marcadores biológicos diagnósticos e prognósticos. Entre esses marcadores cancerígenos supracitados destacam-se: o antígeno CD31, que está envolvido em eventos interativos durante angiogênese, sendo essencial para o crescimento do tumor e metástase (MONTEIRO-AMADO et al., 2013). O antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) está associada à atividade proliferativa, sintetizada durante a interfase e que desaparece no final da mitose (NETO et al., 2001), a HER (human epidermal growth factor receptor), considerado um protooncogene humano localizado no cromossomo 17q, responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana que atua como receptor de fator de crescimento (RFC) e apresenta atividade de tirosina quinase específica, e sua hiperexpressão está muito relacionada câncer de mama (SALE; RODRIGUES; BACCHI, 2004) e o antígeno nuclear Ki-67, que possui uma expressão correlacionada com as outras medições de proliferação, incluindo a fase S e com absorção de bromodesoxiuridina (ENGELS et al., 2014).

Estudos recentes mostram que extratos de veneno de sapos, como marinobufagina, uma citotoxicidade contra células tumorais humanas de leucemia (HL-60), ovário (OVCAR-8), glioblastoma (SF295) e cólon (HCT-116) (MACHADO, 2014). Mediante essa logística, esse projeto empregará o método da imunohistoquímica (ki-67, PCNA, CD31 e HER) para detecção de tumores de Sarcoma 180 tratados com marinobufagina (doses ip e oral de 2.5 e 5 mg/kg/dia) para avaliação de sua ação antitumoral.

## Material e Métodos

### Avaliação da atividade antitumoral in vivo – Sarcoma 180

#### Animais

Serão utilizados camundongos fêmeas albinas (*Mus musculus*) da linhagem Swiss, adultas com 2 (dois) meses de idade, com peso variando de 25-30 gramas, provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí. Durante todos os experimentos, os animais serão aclimatados a  $25 \pm 2$  °C e mantidos em gaiolas de acrílico de 30 x 30 cm com ciclo claro/escuro alternado de 12 horas, receberão ração padrão tipo Purina e água ad libitum. Os experimentos serão realizados de acordo com os princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Todos os procedimentos foram previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal do Piauí - UFPI, sob o número 034/14.

#### Protocolo de Tratamento

O modelo tumoral - Sarcoma 180 - será utilizado após 10 dias de implantação na região intraperitoneal. O líquido ascítico será retirado da cavidade abdominal e preparada uma suspensão de células com 5,0 mL de Ringer lactato, 100 µL de gentamicina (10 mg/mL) e 0,5 mL do líquido ascítico. Nos animais receptores, serão injetadas  $2 \times 10^6$  células/0,5 mL na região axilar esquerda dos camundongos. Após 24 horas de inoculação, o tratamento será iniciado e realizado durante 7 (sete) dias consecutivos, utilizando como controle negativo, o veículo de diluição (DMSO 4%) e como controle positivo, o quimioterápico 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia). Para a FDC (obtida a partir do Departamento de Química da Universidade Federal do Piauí), foram estabelecidas as doses de 10 e 25 mg/kg/dia, ambas administradas via intraperitoneal (i.p.) e via oral (v.o.) por gavagem. O animal doador, ou da manutenção, será eutanasiado por administração de pentobarbital sódico (150 mg/Kg) via intraperitoneal.

Os animais serão pesados a cada 2 (dois) dias e observados quanto ao aparecimento de qualquer sinal de toxicidade, como diarreia, letargia e convulsões. Os animais serão anestesiados com pentobarbital sódico e a coleta do sangue será realizada por punção cardíaca ventricular. O sangue será acondicionado em dois tipos de tubo: um com anticoagulante, para determinação dos parâmetros hematológicos, e o outro, sem anticoagulante, para obtenção do soro para avaliação dos parâmetros bioquímicos.

No final do experimento, os animais serão sacrificados por deslocamento cervical, sendo seus órgãos (rins, baço, fígado e estômago) e tumores dissecados para avaliação do peso relativo e da atividade antitumoral, respectivamente.

O percentual de inibição do crescimento tumoral (IT) foi calculado pela fórmula:

$$IT (\%) = [(A-B)/A] \times 100 \text{ Onde:}$$

A = média dos pesos dos tumores no grupo controle.

B = média dos pesos dos tumores nos animais tratados.

### **Análise dos dados**

Os resultados (peso relativo dos órgãos e peso dos tumores) serão expressos como média  $\pm$  E.P.M. A diferença entre os grupos será analisada por análise de variância (ANOVA) seguida de Student Newman Keuls usando o programa GraphPad Prism® (Intuitive Software for Science, San Diego, CA) e considerada estatisticamente significativa quando  $P < 0,05$ .

### **Análise Toxicológica Parâmetros Bioquímicos**

Para análise bioquímica, o material será centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos e, em seguida, determinados os parâmetros glicose, colesterol total, triglicerídeos, creatinina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), bilirrubinas total e direta, proteínas totais, albumina, ácido úrico, amilase e isoenzima MB da creatina quinase (CKMB). Os ensaios serão realizados em aparelho automático Bio 200 (Labtest) com sistemas comerciais da Labtest®.

### **Parâmetros Hematológicos**

Os valores para eritrócitos, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, hematócrito e os índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) serão determinados imediatamente após a coleta através do analisador automático de células hematológicas Advia 120/Hematology Siemens. A contagem diferencial de leucócitos será realizada em extensões coradas com May-Grünwald-Giemsa. Em cada ensaio, 100 células serão analisadas e contadas.

### **Observações Histopatológicas**

Imediatamente após a dissecação, os órgãos e os tumores serão armazenados em formalina tamponada 10% para posterior análise macroscópica em relação à cor, tamanho e presença de focos hemorrágicos. Em seguida, os tecidos serão processados, embebidos em parafina e seções de 4 a 6  $\mu$ m de espessura serão preparadas em lâminas. Depois de fixadas em formalina tamponada 10%, desparafinizadas em xilol por 15 minutos e desidratadas em álcool em crescentes concentrações, as lâminas serão lavadas em água destilada, coradas com hematoxilina/eosina (H/E) e examinadas em microscópio óptico (400x).

### **Avaliação da atividade antiproliferativa por imunoistoquímica**

Os tumores serão fixados em solução de formalina tamponada 10%, com tempo de fixação ideal entre 18 e 24 horas, e, posteriormente, incluídos em parafina e seccionados em micrótomo, com espessura variando entre 4 e 6  $\mu$ m, "pescados" em lâminas silanizadas. Após o corte, as lâminas serão colocadas para secar em estufa (58 – 60°C) por, no mínimo 2 horas e, máximo overnight (16 – 18 horas). Em seguida, serão colocadas em bateria de xilol e álcoois graduados até a água destilada para desparafinização e reidratação. Após, será realizada a recuperação antigênica dos tecidos, com tampão de recuperação citrato pH 6,0. As lâminas serão colocadas dentro do tampão já pré-aquecido em banho-maria (95-99°C), por 30 minutos, e, posteriormente, lavadas em água corrente e, depois, em água destilada. Após a secagem ao redor dos cortes e demarcação com caneta hidrofóbica, será realizado o bloqueio da peroxidase endógena, através da aplicação do peróxido de hidrogênio 3% sobre os cortes de tecido, serão incubados por 20 minutos em temperatura ambiente (20 – 25°C), depois, lavados em água destilada e um banho de 5 minutos

em tampão de lavagem. Mais uma vez, será seco ao redor dos cortes, para a aplicação dos anticorpos primários (CD-31, PCNA, KI-67), que serão incubados por 60 minutos, em temperatura ambiente (T.A). Em seguida, as lâminas serão lavadas mais uma vez em tampão de lavagem. Para sistema de visualização, será aplicado o polímero/HRP e incubadas por 30 minutos em T.A e posteriormente lavadas em tampão de lavagem, para a aplicação do substrato cromógeno (DAB), por 5 minutos (T.A), depois, lavagem em água corrente e destilada. A contra-coloração será feita com H/E e passagem em água amoniacal. Por fim, será realizada a desidratação (bateria de álcoois e xilol) e montagem permanente das lâminas.

### Resultados Esperados

- Avaliar a atividade antitumoral das células do sarcoma 180;
- Demonstrar através do método da imunistoquímica (ki-67, PCNA, CD31 e HER) a citotoxicidade tumoral da marinobufagina;
- Constatar alterações morfológicas indicativas de morte celular por apoptose.

### Referências

EASWARAN, H.; TSAI, H. C.; BAYLIN, S. B. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. **Journal of Molecular Cell Biology**. v. 54, p. 716-27, 2014.

ENGELS, C. C.; FONTEIN, D.B.; KUPPEN, P.J.; KRUIJF, E.M.; SMIT, V. T.; NORTIER, J.W.; LIEFERS, G.J; VAN DE VELDE, C. J.; BASTIAANNET, E. Immunological subtypes in breast cancer are prognostic for invasive ductal but not for invasive lobular breast carcinoma. **British Journal of Cancer**, v.111, p. 532-38, 2014.

FIGUEIREDO, E.; MONTEIRO, M.; FERREIRA, A. **Tratado de Oncologia: volume I**. 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2013.

GUO, J.Y.; XIA, B.; WHITE, E. Autophagy-mediated tumor promotion. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 155, p. 1216-9, 2013.

MACHADO, K. C. Potencial farmacêutico anticâncer de substâncias extraídas de venenos de sapos da região Amazônica. Teresina: Universidade Federal do Piauí - UFPI, 2014.

MONTEIRO-AMADO, F.; CASTRO-SILVA, I. I.; LIMA, C. J.; SOARES, F. A.; KOWALSKI, L. P.; GRANJEIRO, J. M. Immunohistochemical evaluation of MMP-2, MMP-9 and CD31/microvascular density in squamous cell carcinomas of the floor of the mouth. **Brazilian Dental Journal**. v. 24, p. 3-9, 2013.

NETO, J. A. D.; MARTINS, A. C. P.; MAGGIONE, G.; TUCCI JÚNIOR, S. COLOGNA, A. J.; SUAID, H. J. Antígeno nuclear de proliferação (PCNA) em carcinomas transicionais de bexiga. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 16, n. 1, 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Estimativa 2030 – Incidência de Câncer Mundial. 2014.

SALES, A. O.; RODRIGUES, S. J. P.; BACCHI, C. B. Estudo comparativo entre os métodos LSAB + Herceptest para detecção de HER-2 em carcinoma de mama. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 40, n. 4, 2004.

---

## CV02 - Leucemia infantil

Ana Larissa Mota Lima<sup>1</sup>; Heline Alvarenga Fleury<sup>1</sup>; Julie Mireya de Sousa Fortunato Freitas<sup>1\*</sup>; Vivianne Maria Albano Lima<sup>1</sup>; Antônio Luiz Gomes Júnior<sup>2</sup>

1. Graduanda em Biomedicina – UNINOVAFAPI

2. Pós-graduação em Biotecnologia – RENORBIO – Universidade Federal do Piauí

Palavras-chave: Câncer na infância. Leucemia. Tratamento. Diagnóstico.

### Resumo

Considera-se câncer na infância toda neoplasia que acomete criança na faixa etária até 15 anos e a Leucemia é o tipo mais comum nesta população que constitui uma frequência importante nas causas de mortalidade infantil no Brasil. O câncer infantil atinge de 10 a 100 mil crianças a cada ano em todo o mundo e na atualidade, 2/3 destes casos podem ser curados se a terapêutica instituída for adequada e o diagnóstico for precoce. As leucemias são as neoplasias mais comuns na infância, sendo que as leucemias linfocíticas agudas correspondem a 75% das leucemias infantis. Essa revisão bibliográfica tem como objetivo: Compreender as informações obtidas através da pesquisa bibliográfica sobre o Câncer Infantil, entender os aspectos da Leucemia Linfóide Aguda e relatar os avanços alcançados no campo diagnóstico e tratamento da Leucemia. Foi pesquisado no site de busca Scielo e publicações em Revistas Científicas, artigos referentes ao Câncer na Infância, com ênfase na Leucemia Linfóide Aguda por ser a maior estatística de câncer infantil. Teve-se como resultado e conclusão que o câncer sanguíneo requer um tratamento abrangente por ser considerada uma doença complexa, passando por vários estágios de tratamento, para chegar à cura.

### Introdução

A leucemia é o câncer dos tecidos hematopoiéticos e constitui a forma mais comum de câncer na infância. Apesar de ser um tipo de câncer muito incidente, também possui uma alta taxa no campo de diagnóstico e cura. Esse termo é utilizado para designar grupos de doenças malignas da medula óssea e do sistema linfático. A incidência anual desse tipo de câncer é de 4,2% por 100.000 indivíduos, entre as crianças brancas com menos de 15 anos de idade, e de 2,4% por 100.000, entre as crianças negras (ALMEIDA, 2009).

Em crianças, as leucemias são geralmente identificadas de duas formas: a leucemia linfóide aguda (LLA) e a leucemia não linfóide (mielógena) aguda (LNLA ou LMA). Contudo, existem tipos de leucemia caracterizados pelo tipo de célula afetada e de acordo com a velocidade de proliferação das células leucêmicas. A leucemia infantil é menos frequente do que a leucemia diagnosticada em adultos, não obstante, os danos causados são tão notáveis quanto aqueles observados na classe adulta. Tais danos podem ser identificados através do diagnóstico feito com base no hemograma, mielograma, sendo necessários exames complementares para um diagnóstico mais refinado, considerando critérios morfológicos, citoquímicos, imunológicos, citogenéticos e da genética molecular. Essa doença possui um bom prognóstico, com 95% de remissão completa em casos tratados com quimioterapia (ELMAN, 2007).

### Material e Métodos

A pesquisa bibliográfica teve como suporte teórico artigos científicos, que tinham como tema o Câncer na Infância. Logo após as pesquisas e as discussões em grupo, foram selecionados artigos publicados em Revistas Científicas e a base de dados de artigos científicos *Scielo*. Foram encontrados 50 artigos que abordam esse tema, mas apenas seis se encaixaram no estudo do assunto abordado nessa revisão bibliográfica, todos os artigos estavam situados entre o ano de 2000 a 2014. Foi utilizado o descritor “leucemia linfóide aguda”, o critério de inclusão selecionado foi a ocorrência dessa doença em crianças e adolescentes, já o critério de exclusão foram todos os aspectos da doença que não se relacionavam com crianças e adolescentes.

## Resultados e Discussão

Foi pesquisado no site de busca Scielo e publicações em Revistas Científicas, artigos referentes ao Câncer na Infância, com ênfase na Leucemia Linfóide Aguda por ser a maior estatística de câncer infantil. Encontrou-se 50 artigos, porém, apenas seis se encaixaram nas ideias propostas para realização do trabalho. Os artigos encontrados foram: Avanços e Perspectivas para o diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda, Crianças Portadoras de Leucemia Linfóide Aguda: Análise dos Limiares de Detecção dos Gostos Básicos, Leucemia Infantil, Leucemia linfóide aguda: uma doença curável; A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil.

A perspectiva dos artigos estudados nos mostrou que o câncer sanguíneo se caracteriza por ser uma doença complexa, na qual o tratamento deve ser abrangente, e é imprescindível que sua visão não seja voltada apenas para as necessidades físicas, mas também para as necessidades psicológicas e sociais (ELMAN, 2007). Com os estudos, foi visto que a Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna, caracterizada pelo acúmulo de células linfóides imaturas na medula óssea, sendo os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes resultantes de graus variáveis de anemia, neutropenia, trombocitopenia e infiltração dos tecidos por células leucêmicas. A chance de cura na LLA tem aumentado e aproxima-se de 80%, sendo este avanço decorrente da melhora no diagnóstico, identificação de fatores prognósticos e utilização de tratamentos adaptados ao grupo de risco de cada paciente (LEITE, MUNIZ 2007).

A partir dos estudos realizados sobre o tema, foi visto que as leucemias agudas representam aproximadamente 30% das doenças malignas em pacientes com menos de 15 anos de idade. A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) compreende cerca de 80% de todos os casos em crianças, o que a torna o câncer mais comum na faixa etária pediátrica. No entanto, outras doenças podem apresentar manifestações semelhantes. A confirmação do diagnóstico é feita pela realização do mielograma, com a análise morfológica complementada pelos exames de imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, estes últimos fundamentais para a escolha do esquema terapêutico. Nos últimos 40 anos, existiram progressos de extrema importância no tratamento da LLA incidente em crianças e adolescentes recém-diagnosticados (NEHMY, BRITO, MOTA, OLIVEIRA 2011).

Foi visto que com base na pesquisa de dados relatada nos artigos, a maioria das crianças portadoras de neoplasias é tratada com vistas à cura. Atualmente, cerca de 70% a 75% das crianças podem ser curadas com os protocolos de tratamento atuais (LIMA, 2012). Foi constatado também que o tratamento da LLA é prolongado, variando de dois a três anos. Embora os esquemas terapêuticos possam mudar de centro para centro, os protocolos modernos invariavelmente são constituídos de cinco grandes fases: indução da remissão, intensificação-consolidação, reindução, prevenção da leucemia no sistema nervoso central (SNC) e continuação ou manutenção da remissão. Contudo, o desafio de tornar a LLA uma doença curável começa a ser vencido com o relato de taxas de sobrevivência maior que 50% para crianças tratadas em países com recursos limitados (LINS, PEDROSA 2011).

Tabela 1. Publicações utilizadas para elaboração do trabalho, encontrados nas bases de dados Scielo e Revistas Científicas, 2000-2014.

Ano/Autor	Título do artigo	Periódicos
ALMEIDA, T.J.B (2009)	Avanços e Perspectivas para o diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda	<i>Revista Virtual</i>
ELMAN; SILVA (2007)	Crianças Portadoras de Leucemia Linfóide Aguda: Análise dos Limiares de Detecção dos Gostos Básicos	<i>Revista Brasileira de Cancerologia</i>
NEHMY et al. (2011)	A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfóide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil	<i>Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil</i>

PEDROSA; LINS (2002)	Leucemia linfoide aguda: uma doença curável	<i>Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil</i>
LIMA (2012)	Leucemia infantil	<i>Web Artigos</i>
LEITE; MUNIZ (2007)	Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfoide Aguda	<i>Scielo</i>

### Conclusão

Foi visto que por ser uma doença grave, com consequências diversas, a leucemia causa danos emocionais muitas vezes irreversíveis e que seu tratamento além de doloroso geralmente exige internação de longa permanência. Nesse trabalho, foi relatada a leucemia linfoide aguda por ser o tipo de câncer de maior incidência na infância (até os 15 anos de idade). Após a leitura e discussão dos artigos, foi constatado o surgimento de grandes perspectivas nessa nova área do conhecimento. As pesquisas estão sendo desenvolvida em diversas áreas, propiciando avanços ambientais, comerciais, nas indústrias, informática e na área médica, na qual se percebe uma atenção especial dos pesquisadores para com as neoplasias malignas. Com isso é esperado novas formas de diagnóstico e tratamento mais eficientes para a cura da Leucemia Linfoide Aguda.

### Referências

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfoide aguda: uma doença curável. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 2, n.1, 2002.

ELMAN, I.; SILVA, M.E.B.P. Crianças Portadoras de Leucemia Linfoide Aguda: Análise dos Limiares de Detecção dos Gostos Básicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 297-303, 2007.

ALMEIDA, T.J.B. Avanços e Perspectivas para o diagnóstico da Leucemia Linfoide Aguda. **Revista Virtual**, v. 5, n. 1, p. 40-55, 2009.

NEHMY, R.M.Q.; BRITO, A.C.; MOTA, J.A.C.; OLIVEIRA, B.M. A perspectiva dos pais sobre a obtenção do diagnóstico de leucemia linfoide aguda em crianças e adolescentes: uma experiência no Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.11, n. 3, 2011.

LIMA, S.M.HA. **Leucemia infantil**. Disponível em: <<http://www.webartigos.com/artigos/leucemia-infantil/92388/>> Acessado em: 20/09/2014.

LEITE, E.P.; MUNIZ, M.T.C. **Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com Leucemia Linfoide Aguda**. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-38292007000400009&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292007000400009&lng=pt&nrm=iso)> Acessado em: 13/10/2014.

---

# CV03 - A síndrome metabólica: diagnóstico multifatorial e implicações mórbidas

Lucas Guilherme Mota de Sousa (IC)<sup>1</sup>; Luis Felipe Vieira Soares Barradas (IC)<sup>1\*</sup>; Guilherme Lima Verde (IC)<sup>1</sup>; Marcelo Martins Aragão (IC)<sup>1</sup>; Antonio Luiz Gomes Júnior (PQ)<sup>2</sup>

1. Centro Universitário UNINOVAFAPI – Curso de Graduação em Medicina
2. Centro Universitário UNINOVAFAPI – Curso de Graduação em Medicina

luisfelipecr7.lf@gmail.com

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Diagnóstico Multifatorial. Morbidade.

## Resumo

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é um quadro inter-relacionado entre várias alterações fisiopatológicas. Tem influência genética, biotípica e de hábitos de vida. Tem origem secundária, logo não há consenso quanto à sua identidade, e suas consequências acarretam risco elevado de morbimortalidade cardiovascular e metabólico, caracterizando um problema de saúde pública. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura sobre Síndrome Metabólica, seu diagnóstico multifatorial e implicações mórbidas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da literatura realizada em setembro de 2014 nas fontes Scielo, BVS e Google Acadêmico com artigos publicados entre 2009 e 2014, a partir dos descritores: síndrome metabólica, diagnóstico, morbidade. **Resultado e Análise:** Foram pesquisados e lidos 10 artigos na Scielo, 2 na BVS e 4 no Google Acadêmico. O diagnóstico da SM dá-se com a presença de três distúrbios metabólicos, sendo respaldado por órgãos de classe internacionais: ATP III (Adult Treatment Panel III) IDF (Federação Internacional do Diabetes). O diagnóstico varia com as peculiaridades da população, sendo ora mais sensível ora mais específico para certa alteração. A morbimortalidade está relacionada com origem da síndrome (hipertensão arterial, dislipidemia, resistência insulínica, obesidade), causando baixa qualidade de vida, acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio. **Conclusão:** A SM é um sério distúrbio de abrangência mundial. Independente da origem e do critério diagnóstico, a identificação precoce é primordial para reverter complicações graves. Para tanto, hábitos de vida saudáveis são a melhor forma de preveni-la e combatê-la.

## Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é definida como a associação de pelo menos três dos seguintes fatores de risco: obesidade abdominal, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, elevados níveis de glicemia em jejum e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), o considerado “colesterol bom”, sendo essa associação considerada precursora de doenças cardiovasculares e diabetes do tipo 2 (MELO, 2012).

Estudos realizados em diferentes populações do mundo revelaram altas prevalências de síndrome metabólica, dependendo do critério diagnóstico empregado e das características da população observada, como gênero, idade, etnia e morbidades associadas, variando as taxas de 8% a 24% em homens e de 7% a 46% em mulheres 5. Alguns estudos demonstram que a prevalência de síndrome metabólica aumentou com a idade em ambos os sexos. No entanto, entre 20 e 50 anos de idade, os homens apresentam uma maior prevalência de síndrome metabólica; a partir dos 50 anos, a prevalência torna-se maior entre as mulheres (MENDES et al., 2012).

Os principais afetados pela síndrome metabólica são os adultos. Entretanto, o aumento do número de crianças diagnosticadas com obesidade acende um alerta vermelho para informar que essa síndrome também está aumentando em crianças e adolescentes. A obesidade na adolescência por si só já constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública na atualidade, não somente pela possibilidade de manutenção dessa condição até a vida adulta, como também por aumentar o risco para o surgimento precoce das complicações metabólicas associadas ao excesso de gordura corporal (MELO, 2012). Além disso, para o indivíduo que foi obeso quando criança torna-se muito mais difícil emagrecer do que outro que não apresentou esse problema na infância, uma vez que os adipócitos (células que armazenam gordura no

nosso corpo) são formados naquela fase da vida, alterando seu tamanho ao longo da vida de acordo com seus hábitos alimentares e físicos.

A relevância do estudo da SM pode ser confirmada, ainda, ao observamos a relação dessa com o gênero feminino. Diversos estudos tratam dessa relação e abordam distúrbios específicos em mulheres, como a Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e o climatério. Tal quadro expõe essa parcela da população acentuadamente tendo em vista a prevalência da SOP, a qual, segundo Melo et al 2012 *apoud* Melo et al 2010, apresenta variações regionais e, no Brasil, estima-se que este distúrbio acometa, aproximadamente, 13% das mulheres em idade reprodutiva. Quanto ao climatério, todas as mulheres estão sujeitas a essa transição, contudo apenas cerca de 60% a 80% apresentarão algum sinal ou sintoma associado, segundo Pitombeira et al. (2011), dentre eles alterações metabólicas.

Além de ser difícil o tratamento daqueles que enfrentam a SM, o diagnóstico não é preciso e apresenta muitas divergências entre os pesquisadores, variando muito nos parâmetros que cada um escolhe para identificar essa síndrome. O Índice de Massa Corpórea (IMC), concentração de colesterol LDL (colesterol ruim), a concentração de triglicérides, a baixa concentração de HDL (colesterol bom) e altos níveis de insulina são alguns dos parâmetros relevantes utilizados. Esses critérios diagnósticos são respaldados por órgãos de classe internacionais tais como ATP III (Adult Treatment Panel III) IDF (Federação Internacional do Diabetes).

O objetivo desse artigo é realizar uma revisão da literatura sobre Síndrome Metabólica, seu diagnóstico multifatorial e implicações mórbidas.

## Material e Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura, que, segundo Teixeira et al (2013), permite sintetizar pesquisas já concluídas e obter conclusões a partir de um tema de interesse. Ainda, de acordo com Gil (2007) *apoud* Conforto et al (2011), a pesquisa bibliográfica possui caráter exploratório, pois permite maior familiaridade com o problema, aprimoramento de ideias ou descoberta de intuições. Para tanto, foram incluídos no estudo artigos científicos, anais de eventos e dissertações referentes à Síndrome Metabólica encontrados nas bases de dados *Scientific Electronic Library On-line (Scielo)*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no Google Acadêmico por meio das seguintes palavras-chave: Síndrome Metabólica, Diagnóstico Multifatorial e Morbidade. A bibliografia foi pesquisada no idioma português e pertencente ao período de 2010 à 2014. A pesquisa foi realizada entre 8 de setembro de 2014 e 13 de outubro de 2014.

## Resultados e Discussão

Notou-se uma relevante quantidade de publicações acerca da SM, abordando inúmeros aspectos desse distúrbio: conceito, diagnóstico, comorbidades, tratamento, epidemiologia, dentre outros. Em nossa pesquisa, porém, detivemo-nos aos que abordavam diagnóstico e morbidades associadas, encontrando a seguinte discriminação: 10 artigos na Scielo, 1 artigos na BVS e 2 artigos no Google Acadêmico. Vale ressaltar que mereceram destaque 3 artigos que fundamentaram aspectos metodológicos da Revisão de Literatura, sendo 1 da BVS e 2 do Google Acadêmico.

Os estudos e pesquisas realizados avaliaram a prevalência da SM na população geral brasileira, observando sua presença entre 25% e 35%, de acordo com os critérios da ATP III, índices esses que aumenta com o avançar da idade (CAVALI, 2010).

O excesso de peso mostra-se como o principal fator de risco para o desenvolvimento da SM. A obesidade contribui tanto para a hipertensão, quanto para elevados níveis de colesterol e hiperglicemia. Esses fatores, separadamente já se associam a um grande risco de doença cardiovascular. A circunferência da barriga também é um parâmetro relevante para o diagnóstico dessa síndrome. Segundo o Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), em homens com a circunferência da barriga maior que 102 cm, a incidência de SM pode chegar a 46%. Outro critério de risco é a resistência à insulina, que geralmente acompanha a obesidade. O aumento da idade é considerado fator de risco, alcançando o pico na sexta década de vida para homens e na oitava década de vida para mulheres. A prevalência também é maior em pessoas de baixa renda (principalmente em mulheres), em tabagistas e em homens sedentários.

Nas últimas décadas têm sido propostas classificações baseadas em modificações dos critérios para adultos no intuito de se identificar crianças e adolescentes com SM. Uma classificação apresentada pela International Diabetes Federation (IDF) considera a obesidade visceral determinada pela medida da CA como o mais importante marcador. A IDF descreveu uma nova definição de SM para crianças. Dividindo em

grupos de acordo com a idade: de 6 a 10 anos, de 10 a 16 e acima de 16 anos (PERGHER, 2010). Sugere-se que a SM não seja diagnosticada em crianças com menos de 10 anos, mas a redução de peso deve ser recomendada para pessoas com obesidade abdominal. Na passagem da adolescência para a fase adulta ainda há indecisões no diagnóstico, uma vez que em uma pessoa de 18 anos, usando a classificação de adultos, ele pode ter obesidade central e, ao usar a classificação de adolescência, o resultado é negativo para obesidade central.

Portanto, percebe-se que o diagnóstico em adultos é mais fácil do que quando realizado em crianças e adolescentes, sendo a união de pelo menos três fatores de risco, sendo o principal deles a obesidade. Já o diagnóstico com indivíduos na faixa de 0-18 anos ainda é bastante duvidoso, não havendo um consenso entre os pesquisadores, pois cada um considera um parâmetro relevante diferente, principalmente porque essa fase é a que ocorrem mais mudanças metabólicas no organismo, principalmente com o início da puberdade, que provoca profundas alterações no corpo, tanto masculino quanto feminino. Isso dificulta o estabelecimento de padrões fixos para o diagnóstico da SM.

Quanto aos resultados observados em estudos aplicados ao gênero feminino, todos foram unânimes ao apontarem o climatério como forte complicador para a SM, haja vista a influência hormonal para a diminuição do metabolismo, a lipogênese e o aumento da pressão arterial. De acordo com Mendes et al., 2012, a menopausa é um período de hiperandrogenismo relativo como consequência da maior queda de estrogênios, em comparação com os andrógenos, que pode levar à formação da aterosclerose, com aumento dos níveis de colesterol LDL e uma diminuição nos níveis de HDL. Também, segundo Mendes et al. (2012) apud Janssen et al. (2010), mulheres na pós-menopausa possuem maior acúmulo de gordura visceral do que as que ainda menstruam, sendo independente do processo de envelhecimento.

Outro aspecto importante é a relação da SOP com a SM. Segundo Melo et al 2012, a ocorrência de SM foi seis vezes maior em pacientes com SOP obesas quando comparado com grupo controle obeso sem SOP. No mesmo estudo, todas as pacientes com SOP tinham maior propensão de desenvolver SM em relação às que não manifestavam a primeira síndrome.

Uma vez estabelecido o diagnóstico da SM, as complicações para o paciente podem ser várias e todas estarão associadas com a etiologia manifestada. Assim, pode acometer distúrbios glicêmicos de resistência à insulina oriundo de uma Diabetes Mellitus, ou complicações cardiovasculares decorrentes do aumento da pressão arterial, da dislipidemia e de distúrbios de coagulação. Estudos confirmam que pacientes com SM têm duas vezes e meia maior probabilidade de mortalidade cardiovascular.

## Conclusão

Em conjunto, o diagnóstico da SM segue as diretrizes de órgãos internacionais, como a ATP III e a IDF, porém a abordagem e a ênfase sobre alguns critérios podem variar e, conseqüentemente, tais diagnósticos.

Deve-se atentar para as dificuldades no diagnóstico juvenil, pois além da discordância em alguns parâmetros, tais diretrizes não levam em consideração as mudanças inatas dessa faixa etária, fazendo-se necessário a sua adequação. Independente da diretriz apreendida, o profissional deve estar atento para qualquer manifestação que leve ao desenvolvimento dessa síndrome com o intuito de antever-se às complicações mais graves de saúde. As complicações observadas vão desde os problemas de origem etiológica, como o DM e as patologias cardiovasculares, até as decorrentes de distúrbios hormonais próprios na mulher, como o climatério e a SOP. No mais, a acurácia no cuidado da SM requer mudança nos hábitos alimentares, associada à prática regular de exercício físico, reduzindo benéficamente as concentrações de triglicédeos e a pressão arterial. Além disso, o conhecimento da ocorrência dos indicadores bioquímicos e clínicos da síndrome é fundamental para o tratamento terapêutico eficaz dos pacientes, pois a maior parte dos componentes pode ser tratada com êxito por meio de medidas comportamentais e/ou intervenções farmacológicas.

## Referências

BRANDÃO, A.P. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 1, 2005.

CAVALI, M.L.R. et al. Síndrome metabólica: comparação de critérios diagnósticos. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, p. 303-309, 2010.

- CONFORTO, E.C.; AMARAL, D.C. SILVA, S.L. Roteiro para revisão bibliográfica sistemática: aplicação no desenvolvimento de produtos e gerenciamento de projetos. **CBGDP**, Anais. p.1-12, Porto Alegre, 2011.
- COSTA, R.F. et al. Síndrome metabólica em adolescentes obesos: comparação entre três diferentes critérios diagnósticos. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 4, p. 325-330, 2012.
- MARCHI-ALVES, L.M. et al. Componentes da síndrome metabólica na hipertensão arterial. **Revista da escola de enfermagem da USP**, v. 46, n. 6, p. 1348-53, 2012.
- MARTINI, L.A. et al. Associação entre síndrome metabólica (SM), polimorfismos do receptor da vitamina d (VDR) e da adiponectina. **Nutrite**, v. 38, n. 1, p. 42-43, 2013.
- MELO, A.S. et al. Mulheres com síndrome dos ovários policísticos apresentam maior frequência de síndrome metabólica independentemente do índice de massa corpóreo. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 1, p. 4-10, 2012
- MENDES, K.G. et al. Prevalência de síndrome metabólica e seus componentes na transição menopáusicas: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 8, p. 1423-37, 2012
- PICON, P.X et al. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melito tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 264-270 2006
- PEREIRA, I.B. et al. Associação entre índice glicêmico e carga glicêmica dietéticos e síndrome metabólica em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 15, n. 3, p. 567-576, 2012
- PERGHER, R.N.Q. et al. O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 2, p. 101-108, 2010.
- RODRIGUES, S.L; BALDO, M.P.; MILL, J.G. Associação entre a razão cintura-estatura e hipertensão e síndrome metabólica: estudo de base populacional. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 186-191, 2010
- SOUZA, C.F.M. et al. A doença de Parkinson e o processo de envelhecimento motor: uma revisão de literatura. **Revista de Neurociência**, v. 19, n. 4, p. 718-23, 2011.
- TEIXEIRA, S.C.R.; SILVA, L.W.S.; TEIXEIRA, M.A. Políticas públicas de atenção às adolescentes grávidas - uma revisão bibliográfica. **Revista Adolescência e Saúde**, v. 10, n. 1, 2013
- VALMORBIDA, L.A. et al. Benefícios da modificação do estilo de vida na síndrome metabólica. **Fisioterapia Movimento**, v. 26, n. 4, p. 835-843, 2013.
- VOLP, A.C.P. et al. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 581-590, 2010.

---

# CV04 - O Tratamento de doenças com substâncias fitoterápicas encontradas na folha do repolho verde

Manoel Silva de Jesus (IC)<sup>1</sup>; Hyamária Costa Alencar (IC)<sup>1</sup>; Dhawem Dhiorrany Lima Borges (IC)<sup>1\*</sup>; Verena Casemiro de Sousa (IC)<sup>1</sup>; Keylla da Conceição Machado (PQ)<sup>1</sup>

1. Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET – Curso de Graduação em Biomedicina

jesusmanoel2006@gmail.com

Palavras-chave: Doenças. Fitoterápicos. Folha de Repolho. Tratamento.

## Resumo

O trabalho de revisão de artigos científicos tem por objetivo investigar na literatura e apresentar resultados de estudos de dados sobre o tratamento fitoterápico com folha de repolho verde no auxílio do tratamento de algumas doenças. Em artigos científicos com publicações em banco de dados, verificou-se que houve um progresso nas pesquisas referentes ao uso e suas contra indicações tanto no âmbito farmacológico como nutricional, contribuindo assim para o tratamento de doenças. Foram encontradas na busca, uma considerável quantidade de artigos sobre a cicatrização, apresentando como alternativa o cataplasma e no tratamento de feridas operatórias do corpo humano. Além disso, a folha do repolho verde, é recomendada contra anemia e desnutrição, acelerando o metabolismo do estrogênio; detém alguns tipos de câncer; possui poderes antibacterianos, anticancerígenos, antioxidantes e antivirais. A utilização do suco fracionado no couro cabeludo, estimula o crescimento de cabelos; é depurativo do sangue; fonte de vitaminas e ácido fólico; estimulante da digestão; auxiliando no combate à tuberculose e cansaço físico. Para tanto, observou-se que a utilização da folha do repolho serve para prevenção e/ou tratamento de diversas patologias

## Introdução

Desde a antiguidade, os efeitos curativos do repolho já vinham sendo estudados pela Universidade de Paris, onde, descreveu-se a eficácia e a diversidade de aplicação desta folha. O repolho é um vegetal crucífero que é popular em muitas culturas, rico em fibras, contendo poucas calorias (apenas 18 por 100g) e possui boa quantidade de vitaminas. Os benefícios da folha do repolho (*Brassicáceas oleracea*) foi estudado por RIBEIRO (2005) e este estudo buscou demonstrar sua eficácia em ferimentos da pele, apresentando como prática alternativa o cataplasma e no tratamento de feridas operatórias. Segundo MARTINS (1999), aponta que as plantas medicinais são vistas na maioria das vezes apenas como uma alternativa aos elevados custos dos medicamentos convencionais, e não como uma opção terapêutica.

O repolho contém sinigrina, um glicosinolato, e também é rico em antioxidante que previne todas as formas de câncer. Suas fibras tem sido associadas aos níveis de colesterol, pois funciona juntamente com os ácidos biliares no processo digestivo para remover o LDL do sangue. A alimentação com repolho em grande quantidade produz flatulência, reduz os radicais livres que podem causar câncer e doenças cardíacas, devido ao seu alto nível de antioxidante. O repolho também contém antocianinas que tem propriedades anti-inflamatórias, reduzindo as formas crônicas como artrite e doenças cardíacas.

A fibra do repolho ajuda na digestão e auxilia na manutenção dos níveis saudáveis de bactérias no intestino, reduzindo as bactérias ruins e promovendo bactérias boas. A folha do repolho verde também fortalece o corpo contra doenças e infecções, acelerando a cicatrização de tecidos danificados e feridos, pois atua diretamente no sistema imunológico e nervoso e reduzindo o número de placas no cérebro que leva à doença de Alzheimer pelo fato de conter Iodo em sua constituição. Baseado na experiência fundamentada no que afirma (BALBACH et al.,1993) em que na antiguidade a folha de repolho foi utilizada em forma de cataplasma no tratamento de feridas, onde cobriu-se abscessos com folhas de repolho verde e notou-se que horas depois da aplicação, o abscesso começou-se a eliminar forte secreção purulenta, desaparecendo o inchaço, voltando a coloração normal da pele e posterior cicatrização da ferida (NETO et al.,2008).

Além de diversas doenças, a folha de repolho também é eficaz no combate ao câncer, segunda maior causa de morte no mundo, sendo responsável por aproximadamente 7,6 milhões de óbitos (WESTERVELD et al., 2004). Entretanto, pode-se observar o poder fitoterápico dessa hortaliça, onde pessoas que a consomem diariamente tem menos pré-disposição a neoplasias. Desta forma a OMS (Organização Mundial de Saúde), sugere o aumento do consumo do repolho como medida para o controle do câncer. Com base nesses experimentos, pesquisou-se relatos, experiências, técnicas e tratamentos de doenças relacionadas com substâncias fitoterápicas encontradas na folha do repolho verde, objetivando ajudar no tratamento de patologias.

## **Material e Métodos**

A pesquisa foi realizada através de livros, artigos, dissertações e teses, em outubro de 2014 utilizando uma investigação, objetivando descrever possíveis doenças tratadas com substâncias fitoterápicas encontradas no repolho verde. Após o levantamento sobre o assunto em artigos, banco de dados, livros, dissertações e teses, e analisou-se os tópicos mais relevantes em relação ao tema, cruzando com informações já publicadas, criando-se uma lista de patologias tratadas com a hortaliça e observando as características que as mesmas apresentavam. Em seguida, analisou-se os tipos de componentes químicos encontrados no repolho, onde se montou uma tabela relacionada com a quantidade de miligramas (100 mg) por elemento químico para uma maior observação e entendimento.

## **Resultados e Discussão**

De acordo com pesquisas sobre o tratamento fitoterápico com folha de repolho verde, comprovou-se que o repolho é eficaz no tratamento da acne, gangrena, bolhas e pústulas, hemorroidas, cobreiro, manchas e placas, eczemas, feridas infectadas, furúnculos, gânglios inflamados, mastite, erisipela, micoses, erupções, queimaduras, ascaras, sarampo, sífilis, úlceras e urticárias. Com base nos resultados, é importante enfatizar que os experimentos com folhas de repolho verde ainda não foram liberados/ou autorizados pelo Conselho Nacional de Saúde (ANVISA) e Ministério da Saúde como tratamento de doenças, visto que a eficácia em algumas patologias foram observadas em pacientes que tiveram iniciativa própria (TOLENTINO JÚNIOR, 2001).

A hortaliça apresenta também, menos calorias; é rica em sais minerais (cálcio, ferro, enxofre) importante para boa formação dos ossos, dentes e pele. Está presente no repolho quantidades significativas de glutamina e polifenóis (propriedades anti-inflamatórias), além de potássio, fosfato e betacaroteno, um precursor da vitamina A. Outras substâncias encontradas no repolho são os bioflavonoides, os indóis e a genisteína, que inibe o crescimento de tumores. Mulheres que consomem grande quantidade de repolho, tem menos chance de desenvolver câncer de mama, útero e ovário, pois essas substâncias aceleram o metabolismo do estrogênio. A metionina, aminoácido encontrado nesse vegetal, ajuda na cicatrização de úlceras pépticas (RIBEIRO et al., 2005; HAQUE et al., 2006).

Nesta pesquisa, são apresentadas algumas das patologias tratadas com a hortaliça repolho, onde observou-se que a maioria são decorrentes de inflamações e infecções de pele, e que com a aplicação de compressas da folha, notou-se o desaparecimento das lesões superficiais e cutâneas (FILGUEIRA, 2000).

## **Conclusão**

Com base neste estudo bibliográfico, conclui-se que existem diversos tratamentos fitoterápicos utilizando hortaliças, porém existem poucos estudos científicos em relação à utilização da folha de repolho em tratamentos de patologias, uma vez que o Ministério da Saúde do Brasil, não permite tratamentos dessa forma, sem protocolo Médico. Porém, analisam-se alguns dados, feitos e aplicados com sucesso no tratamento de doenças de pele, em que constatou-se a eficácia no tratamento e cicatrizações de doenças epidérmicas, levando em consideração, as substâncias fitoterápicas, os efeitos cicatrizantes, valores calóricos e nutricionais e tipos de elementos químicos encontrados na hortaliça, bem como o levantamento de possíveis doenças a serem tratadas com este vegetal. Contudo, podemos afirmar que as ações fitoterápicas do repolho verde precisam ser estudadas com mais cautelas para que possamos entender e compreender ainda mais os efeitos positivos e negativos desse vegetal.

## Referências

- BALBACH, A.; BOARIN, D. As Hortaliças na Medicina Natural. Ita quetuba: Vida Plena 1993. 28p
- FILGUEIRA, F. A. R. Novo manual de olericultura: agrotecnologia moderna na produção e comercialização de hortaliças. Viçosa: UFV, 2000. 402p.
- HAQUE, K.M.F.; JAHANGIR, A.A.; HAQUE, M.E.; ONDAL, R.K.; JAHAN, M.A.A.; SARKER, M.A.M. Yield and nutritional quality of cabbages as affected by nitrogen and phosphorus fertilization. **Journal Science Indian Research**, v. 41, p.41-46, 2006.
- MARTINS, A. Novos paradigmas e saúde. **Physis**, v. 9, n 1, p. 83-112, 1999. .
- NETO, F. C. V.; SILVA, F. P.; BLEICHER, E.; MELO, F.I.O. Preferência de *Bemisia tabaci* biótipo B em linhagens mutantes de algodoeiro. **Ciência Rural**, v.38, n.1, 2008.
- RIBEIRO, M. E. R.; PETRINI, L. A.; AITA, M. F.; BALBINOTTI, M.; STUMPF JUNIOR, W.; GOMES, J. F.; SCHRAMM, R. C.; MARTINS, P. R.; BARBOSA, R. S. Relação entre mastite clínica, subclínica infecciosa e não infecciosa em unidades de produção leiteiras na região Sul do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Agrociência**, Pelotas, v. 9, n. 3, p. 287-290, 2005.
- TOLENTINO JÚNIOR, C. F. Produção da mandioquinha-salsa sob competição da alface e beterraba. Dourados, 2001. 40 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.
- WESTERVELD, S.M.; MCKEOWN, A.W.; SCOTTO-DUPREE, C.D. Assessment of chlorophyll and meters as field tissue nitrogen test for cabbage, onions and carrots. **HortTechnology**, v. 14, p.179- 188, 2004.

## Agradecimentos

A DEUS, fonte de conhecimento e inspiração, às nossas famílias pelo incentivo à educação, aos professores e orientadores pela partilha do saber, aos nossos colegas pelo desempenho e esforço na busca de um mesmo ideal.

---

## CV05 - Contribuição para desenvolvimento tecnológico de um fitoterápico a partir de *Lecythis pisonis* Camb.

Mara Layanne da Silva Felix (PG)<sup>1</sup>; Maria das Graças Freire de Medeiros (PQ)<sup>2</sup>

1. Universidade Federal do Piauí – PIBIC/CNPq

2. Universidade Federal do Piauí – Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

maralayannefelix@hotmail.com

Palavras-chave: *Lecythis pisonis* Camb. Extrato Seco. Atividade Antipruriginosa. Atividade Antiedematogênica. Desenvolvimento Tecnológico

## Resumo

O Brasil tem a maior biodiversidade do mundo incluindo um grande número de micro-organismos, plantas e animais que representam uma interessante fonte de moléculas biologicamente ativas. A espécie vegetal *Lecythis pisonis* Camb. pertencente à família *Lecythidaceae*, conhecida popularmente como “Sapucaia” ou “Cumbuco de Macaco”, é uma árvore frondosa presente em vários estados do Brasil, incluindo o Piauí. Na medicina tradicional suas folhas são utilizadas para o tratamento de prurido e seu óleo como emoliente para a redução da dor muscular. É uma planta rica em triterpenóides. Estudos já confirmaram os efeitos antipruriginosos e antiedematogênicos de *Lecythis pisonis* Camb. em modelos animais, diante disso, o

presente trabalho tem como objetivo a obtenção do extrato seco por aspensão a partir de extratos fluidos das folhas de *Lecythis pisonis* Camb, posteriormente a caracterização das propriedades físicas, físico-químicas e tecnológicas do produto seco para realizar ensaios de toxicidade aguda do extrato obtido e ensaios farmacológicos para confirmar a atividade antipruriginosa do extrato seco e finalmente o desenvolvimento tecnológico de uma forma farmacêutica de uso oral para o tratamento do prurido.

## Introdução

O Brasil tem a maior biodiversidade do mundo, um terço da flora mundial representada em dez biomas, incluindo um grande número de micro-organismos, plantas e animais que representam uma interessante fonte de moléculas biologicamente ativas. Neste contexto, o Nordeste é um dos maiores centros de biodiversidade do Brasil, com cerca de 20.000 espécies vegetais sobre as quais pouco se sabe sobre composição química e atividade farmacológica. Diversos medicamentos usados hoje em dia, especialmente, anti-inflamatórios, analgésicos, antibióticos, vitaminas e hormônios, resultaram da purificação, isolamento e identificação de princípios ativos, obtidos a partir de produtos naturais (BRAZ FILHO, 1994).

A espécie vegetal *Lecythis pisonis* Camb. pertencente à família *Lecythidaceae*, conhecida popularmente como “Sapucaia” ou “Cumbuco de Macaco”, é uma árvore frondosa encontrada nos estados do Piauí, Pernambuco até São Paulo e na região amazônica (PIO CORREA, 1978; MORI; PRANCE, 1990). Na medicina tradicional suas folhas são utilizadas para o tratamento de prurido e seu óleo como emoliente para a redução da dor muscular. De acordo com a literatura, dentre as substâncias encontradas a maioria é triterpenóide e seus derivados glicosilados com 57%, sendo mais freqüentes os de esqueleto oleanano (58%) e ursano (13,5%). Plantas ricas em triterpenoides são conhecidas por apresentarem ação anti-inflamatória e protetora cardiovascular. A segunda classe de substâncias mais comum em *Lecythidaceae* são os flavonóides, respondendo por 14%. Estudos com espécies pertencentes à família *Lecythidaceae* revelaram a presença de atividades antinociceptiva, antibacteriana, antitumoral, anti-inflamatória, antifúngica, antileishmania e antioxidante (BRANDÃO et al., 2012).

Os tratamentos para o prurido são considerados insuficientes, apesar dos antagonistas de receptores H1, antialérgicos e os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) serem os medicamentos mais utilizados nas dermatites, o tratamento em longo prazo aumenta o risco do aparecimento de efeitos colaterais importantes, como por exemplo, o uso prolongado de glicocorticóides podem causar osteoporose e ainda diminuir o processo de cicatrização de feridas ou ainda, os AINEs seletivos para COX-2, reduzem a síntese de prostaciclina e conseqüentemente aumenta o risco para trombos (SILVA, et al., 2012).

Estudos já confirmaram os efeitos antipruriginosos e antiedematogênicos de *Lecythis pisonis* Camb. em modelos animais, com a finalidade de validar a sua utilização na medicina popular, ampliar o conhecimento farmacológico dessa espécie, além de buscar o desenvolvimento de novas substâncias para o tratamento do prurido (OLIVEIRA et al., 2012). Na literatura patentária não foi encontrado nenhum documento para a espécie vegetal *Lecythis pisonis* Camb., o que torna este estudo inovador e relevante para o desenvolvimento de um novo fármaco.

## Material e Métodos

### Coleta e identificação do material vegetal

As amostras das folhas serão coletadas no horto de plantas medicinais no campus da Universidade Federal do Piauí em Teresina, num período que perfaça as quatro estações do ano.

### Caracterização do material vegetal e Padronização da obtenção dos extratos e Triagem fitoquímica

As folhas da *Lecythis pisonis* Camb. serão submetidas ao processo de coleta, secagem, trituração mecânica e separação por faixa granulométrica, em seguida submetida ao processo de extração utilizando a maceração e a percolação com solventes de grau de polaridade diferente a fim de obter a padronização dos extratos e a obtenção de frações enriquecidas. A obtenção de frações enriquecidas segue a marcha de separação por solvente de diferentes polaridades. O teor extrativo e a concentração de substâncias farão parte dos parâmetros de padronização dos extratos. Os extratos aquosos e hidroalcoólico das partes área da planta serão submetidos a testes fitoquímicos através de reações colorimétricas e de precipitação

baseadas nas propriedades químicas e físico-químicas das substâncias rastreadas e dos principais grupos de constituintes químicos que compõem o material vegetal (MATOS, 1997; AGRA, 2007).

Para a caracterização físico-química, serão realizados os seguintes ensaios: determinação do resíduo seco das soluções extrativas, identificação dos constituintes majoritários e validação de metodologias analíticas, obtenção e caracterização do produto seco, avaliação macroscópica dos extratos secos, análise granulométrica dos extratos secos, determinação do ângulo de repouso, determinação das densidades bruta e de compactação, determinação do fator de Hausner, determinação do índice de compressibilidade, estudo da estabilidade dos extratos secos em umidades relativas controladas, rendimento ponderal dos extratos.

### **Ensaio Farmacológicos**

Serão realizados os seguintes ensaios farmacológicos no extrato seco: avaliação da toxicidade oral aguda em camundongos e estudos da atividade antimicrobiana.

### **Ensaio para a avaliação da atividade antipruriginosa:**

- Efeito do Extrato seco de *Lecythis pisonis* Camb. (ESLP) no prurido induzido pelo Composto 48/80;
- Efeito da naloxona sobre a atividade antipruriginosa do ESLP no prurido induzido pelo Composto 48/80;
- Efeito do ECLP sobre a degranulação de mastócitos *ex vivo*.

### **Desenvolvimento tecnológico de uma forma farmacêutica de uso oral**

#### **A obtenção da forma farmacêutica**

Serão norteados pelos resultados dos estudos de caracterização química e farmacológica, previamente realizados nas espécies em estudo. No desenvolvimento e produção de uma forma farmacêutica, pretende-se que quando esta for administrada, uma quantidade correta de fármaco com sua integridade química protegida, possam atingir durante o intervalo de tempo e de modo adequado, o local de ação desejado. Inicialmente o estudo será realizada padronização do processo extrativo para garantir uma maior homogeneidade das características química do produto. Analisar os dados da caracterização química e os resultados biológicos dos óleos essenciais e extratos extraídos das plantas. O óleo e ou extrato que apresentar melhor viabilidade será submetido ao estudo de desenvolvimento farmacotécnico para ser veiculado num artefato farmacêutico.

### **Caracterização física e físico-química das formas farmacêuticas**

Será desenvolvida metodologia analítica para doseamento de matéria-prima, produto Intermediário e terminado bem como os estudos da estabilidade das formas farmacêuticas.

### **Análises Estatísticas**

Os resultados serão expressos como a média e erro padrão ou percentagem e analisados estatisticamente utilizando o teste de Análise de Variância (ANOVA) com uma classificação (one-way), seguido do Teste de Dunnet e teste "t" de Student não pareado para medidas paramétricas, e o teste de Fisher para medidas não paramétricas, e serão considerados significantes quando apresentarem  $P < 0,05$ .

### **Resultados Esperados**

Com este trabalho, espera-se obter o extrato seco a partir das folhas de *Lecythis pisonis* Camb. a partir do extrato caracterizado, obter uma matéria-prima sólida estável que possa viabilizar o desenvolvimento de uma forma farmacêutica de uso oral para o tratamento do prurido, realizar ensaios físico-químicos com as formulações obtidas, avaliar o fluxo dos pós para planejar o delineamento dessas formulações, promover estudos de granulação e estabilidade das formulações obtidas, e por fim, obter um Depósito de Pedido Nacional de Patente de Invenção das atividades comprovadas, uma vez que há uma necessidade crescente da transferência de tecnologia entre universidade e indústria.

## Referências

- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F. De; BARBOSA FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 116-155, 2007.
- BRAZ FILHO, R. Química de produtos naturais: Importância e interdisciplinaridade, dificuldade e perspectivas. **Química nova**, v. 17, p. 405, 1994.
- BRANDÃO M.S.; PEREIRA, S.S, LIMA D.F.; OLIVEIRA J.P.C.; FERREIRA E.L.F.; CHAVES M.H.; ALMEIDA F.R.C. Antinociceptive effect of *Lecythis pisonis* Camb. (Lecythidaceae) in models of acute pain in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 145, p. 180-186, 2012.
- MATOS, F.J.A. **Introdução a Fitoquímica experimental**, 2 ed. Fortaleza, UFC 1997.
- MORI, S. A.; PRANCE, G. T. **Flora Neotropica**, v. 21, p. 158, 1990.
- OLIVEIRA J. P. C.; FERREIRA E. L. F.; CHAVES M. H. MILITÃO G. C. G.; JUNIOR G. M. V.; COSTA A. M.; PESSOA C. O.; MORAES M. O.; COSTA-LOTUFO L. V. Chemical constituents of *Lecythis pisonis* and cytotoxic activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 1, n.1, p. 1140-1144, 2012.
- PIO CORREA, M. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa nacional, p. 4324, 1978.
- SILVA L. L.; GOMES B. S.; SOUSA NETO B. P.; OLIVEIRA J. P. C.; FERREIRA E. L. F.; CHAVES M. H., OLIVEIRA F. A. Effects of *Lecythis pisonis* Camb. (Lecythidaceae) in a mouse model of pruritus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, p. 90– 97, 2012.

## Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos a minha orientadora Dra. Maria das Graças Freire de Medeiros, e aos Professores colaboradores deste projeto, Dra. Antônia Maria das Graças Lopes Citó, Dra. Eilika Andréia F. Vasconcelos, Dr. Francisco de Assis Oliveira, Dr. Lívio César Cunha Nunes, Dr. Rivelilson Mendes de Freitas, Dra. Waleska Ferreira de Albuquerque, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e a todos os colegas de turma.

---

## CV06 - Implicações do estresse oxidativo em pacientes com fenilcetonúria: uma revisão

Miguel Batista Ferreira Neto (IC)<sup>1\*</sup>; Laís Nara Santos Grangeiro Mirô (IC)<sup>2</sup>; Maria Carolina Abreu da Silva (IC)<sup>1</sup>; Antonio Luis Gomes Júnior (PQ)<sup>3</sup>

1. Graduando (a) de Medicina pelo Centro Universitário UNINOVAFAPI
2. Graduando (a) de Medicina pela Universidade Federal do Cariri
3. Professor do curso de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Palavras-chave: Fenilcetonúria. Estresse Oxidativo. Fenilalanina Hidroxilase.

## Resumo

**Introdução:** A Fenilcetonúria é o distúrbio mais comum causada por um erro inato no metabolismo de aminoácidos. Resulta de mutações no gene da fenilalanina hidroxilase, fato precursor de alto estresse oxidativo. **Objetivo:** Agrupar informações conceituais relevantes através de uma revisão sistemática sobre as implicações do estresse oxidativo em fenilcetonúricos. **Metodologia:** Foi realizada pesquisa através do

Portal Capes utilizando-se os descritores “Phenylketonurias” e “Oxidative Stress”. A pesquisa que foi direcionada aos portais: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/ PUBMED), onde obtivemos doze artigos para análise; resultando em observações importantes para que o estudo das implicações causadas pelo estresse oxidativo em pacientes com fenilcetonúria. **Resultados:** O estresse oxidativo causa efeitos nocivos sobre várias funções biológicas. A exposição prolongada a este estresse aumenta o desenvolvimento e progressão de várias doenças, como doenças neurológicas e cardiovasculares. Especialmente, os altos teores de lipídios no cérebro, particularmente os ácidos graxos insaturados, são vulneráveis a oxidantes. O cérebro, devido sua relativa fragilidade de defesa torna-se mais susceptível aos danos. O estresse oxidativo pode ser medido a partir de níveis de Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico e atividade antioxidante total. O aumento do estresse oxidativo nos pacientes com PKU é complexo e provavelmente multifatorial, implicando na necessidade de mais estudos para reais observações do estresse oxidativo nos mesmos. **Conclusão:** A dificuldade de manter os baixos níveis de Phe evidencia a necessidade de desenvolvimento de mais alimentos pobres em proteínas, além da pesquisa e produção de outros farmacos.

## Introdução

A fenilcetonúria é o distúrbio mais comum causado por um erro inato no metabolismo de aminoácidos (BLAU; SPRONSEN; LEVY, 2010). É o resultado de mutações no gene de hidroxilase-fenilalanina (SCRIVER; KAUFMAN, 2001). Os fenótipos podem variar de um aumento muito leve no sangue das concentrações de fenilalanina a um fenótipo clássico grave com hiperfenilalaninemia pronunciada, o que, se não tratado, resulta em profunda e irreversível deficiência mental (HYOUNG; SEUNG; HAN, 2010). Os danos oxidativos às proteínas, lipídios e DNA têm sido investigados em doentes com PKU (COLOME et al., 2003; VARGAS; WAJNER; SITTA, 2011). Além disso, há um aumento no teor de carbonilo e uma diminuição no sulfidrila, dois grupos de proteínas de dano, biomarcadores oxidativos, em pacientes com PKU tratada (WAJNER et al., 2004). Foi sugerido que a Phe e/ou os seus metabólitos, induza os danos às proteínas, uma vez que pacientes com PKU com atraso diagnóstico apresentam os níveis mais elevados desses biomarcadores (SIRTORI et al., 2005).

## Material e Métodos

As buscas ocorreram a partir do Portal Capes, site que hospeda bases de dados conhecidas e confiáveis. Os descritores utilizados foram “Phenylketonurias”, “Oxidative Stress” e “Fenilalanina hidroxilase”, cujos resultados obtidos conduziram a pesquisa à base de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PUBMED). Foram inclusos artigos originais; disponibilizados na íntegra; publicados no período de 2009 a 2013; nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos artigos que possuam qualquer fator que fuja aos critérios de inclusão.

## Resultados e Discussão

O estresse oxidativo, segundo Okano; Nagasaka (2013), tem muitos efeitos nocivos sobre várias funções biológicas, e a exposição prolongada a esse estresse aumenta o desenvolvimento e progressão de várias doenças, tais como distúrbios neurológicos e doenças cardiovasculares. Nesse contexto, estudos ressaltam um papel essencial para o estresse oxidativo provocado pela fenilalanina (Phe) na mediação de lesões cerebrais em pacientes com PKU (Fenilcetonúria).

Especialmente, os altos teores de lipídios no cérebro, particularmente os ácidos graxos insaturados são vulneráveis a oxidantes, vulnerabilidade que aumenta devido o sistema de defesa antioxidante do cérebro ser relativamente fraco. O estresse oxidativo foi avaliado segundo os parâmetros TBARS (Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico) e TAR (Reatividade antioxidante total) nos mesmos grupos de pacientes fenilcetonúricos e no grupo controle (OKANO, NAGASAKA, 2013). Em uma avaliação lipídica (TBARS) e proteica (teor em sulfidrila e formação de carbonilas) do dano oxidativo em pacientes com PKU diagnosticados previamente e tardiamente, o TBARS, que reflete a quantidade de formação de malondialdeído, um produto final da membrana de peroxidação de ácido graxo foi significativamente aumentado apenas no grupo de pacientes com diagnóstico tardio, em comparação com os pacientes com diagnóstico neonatal e controle (SITTA et al., 2009b). Também avaliaram a associação entre os níveis de L-carnitina diminuído e o aumento dos parâmetros de estresse oxidativo encontrados no plasma de

pacientes com PKU tratados, e verificou-se uma correlação negativa significativa entre a medição TBARS e os níveis totais de L-carnitina e uma correlação positiva entre a TAR e sangue nos níveis totais de L-carnitina em pacientes bem controlados, mas não naqueles que não aderiram à dieta (SITTA et al., 2009a)

Portanto, pode-se presumir que o processo de peroxidação lipídica e redução da TBARS refletindo o estresse oxidativo em pacientes com PKU bem tratados pode ser pelo menos, em parte, devido a baixos níveis de L-carnitina, pelo menos naqueles que rigorosamente respeitavam a dieta recomendada. A deficiência de BH4 pode causar uma deficiência severa dos neurotransmissores dopamina e serotonina, conhecida como hiperfenilalaninemia (HPA) (SITTA et al., 2009a).

Dentro deste contexto, uma deficiência de BH4 tem sido implicada na doença metabólica genética, doenças vasculares dependentes de NO, e dano oxidativo induzido por disfunção mitocondrial. Os efeitos da hiperfenilalaninemia na oxidação no estado de estresse, no metabolismo, metabolismo oxidativo, vitamina D e estado metabólico ósseo e ressonância magnética (KIM, HA e JIN, 2010).

O recurso bioquímico mais importante de PKU são os níveis de fenilalanina cronicamente elevados em fluidos e uma variedade de tecidos, tais como cérebro. Efeitos semelhantes seriam esperados no córtex cerebral de ratos por causa da PKU, fenilalanina elevada concentrações nesta região do cérebro. Na verdade, os ratinhos com PKU mostraram um dramático aumento dos níveis de superóxido nos córtices cerebrais basais comparado com camundongos normais de controle (LU et al., 2011).

Tabela 1. Publicações sobre estresse oxidativo em pacientes com fenilcetonúria.

Autor/Ano	Título	Principais resultados
OKANO; NAGASAKA (2013)	Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria	Avaliação lipídica (TBARS) e proteica (teor em sulfidril e formação de carbonilas) do dano oxidativo em pacientes com PKU diagnosticados previamente e tardiamente, o TBARS, que reflete a quantidade de formação de malondialdeído, foi significativamente aumentado apenas no grupo de pacientes com diagnóstico tardio, em relação aos previamente diagnosticados
KIM; HÁ; JIN (2010)	Potential therapeutic applications of tetrahydrobiopterin: from inherited hyperphenylalaninemia to mitochondrial diseases	O estresse oxidativo em vários estados patológicos é o fator de risco mais grave para diminuição dos níveis de BH4 em contraste com as mutações genéticas raras relacionadas ao BH4
SITTA et al (2009 <sup>a</sup> )	L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients	Em acordo com os valores de alcatrão, uma medida da capacidade do tecido para reagir com os radicais livres, foram significativamente reduzidos em ambos os grupos de pacientes com PKU, quando comparados com o grupo controle
OKANO, NAGASAKA (2013)	Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria.	Avaliação dos níveis de fenilalanina e do estresse oxidativo de forma mais ampla, por meio de um sistema de pontuação (escore 0, 1 ou 2 pontos) para os níveis de estresse oxidativo, sangue marcadores (TBARS, TAR, e MDA-LDL) e de eritrócitos e antioxidantes de enzimas (SOD, catalase e GPx) (Pontuação total de 0-12 pontos)
LU et al (2011)	Mechanisms regulating superoxide generation in experimental models of phenylketonuria: an essential role of NADPH oxidase	O recurso bioquímico mais importante de PKU são os níveis de fenilalanina cronicamente elevados em fluidos e uma variedade de tecidos, tais como cérebro.

## Conclusão

Assim, o aumento do dano oxidativo nos pacientes com PKU é complexo e provavelmente multifatorial, o que implica que mais estudos são necessários para desvendar os mecanismos de cooperação distintas responsáveis por esse processo. O estado antioxidante baixo nos grupos de pacientes com fenilcetonúria pode ser atribuído a uma alta produção de espécies reativas, esgotando, portanto, as principais defesas antioxidantes que potencialmente limpam essas espécies. É importante, ainda, desenvolver mais alimentos de baixa proteína e novas terapias farmacológicas.

## Referências

- BLAU, N.; SPRONSEN, F.J.V.; LEVY, H.L. Phenylketonuria. **Lancet**, n.376, p. 1417–27. 2010.
- COLOME, C.; et al. Lipophilic antioxidants in patients with phenylketonuria. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, p.185–188. 2003.
- HYOUNG, K.K.; SEUNG, H.H.; HAN, J. Potential therapeutic applications of tetrahydrobiopterin: from inherited hyperphenylalaninemia to mitochondrial diseases. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1201, n. 1, p. 177-182, 2010.
- LU, L.; et al. Mechanisms regulating superoxide generation in experimental models of phenylketonuria: an essential role of NADPH oxidase. **Molecular genetics and metabolism**, v. 104, n. 3, p. 241-248, 2011.
- OKANO, Y.; NAGASAKA, H. Optimal serum phenylalanine for adult patients with phenylketonuria. **Molecular genetics and metabolism**, v. 110, n. 4, p. 424-430, 2013.
- SCRIVER, C.R.; KAUFMAN, S. Hyperphenylalaninemia: phenylalanine hydroxy-lase deficiency. In: **The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease**, McGraw-Hill, p. 1667–1724. 2001.
- SIRTORI, L.R. et al. Oxidative stress in patients with phenylketonuria, *Biochim. Biophysica Acta* n.1740, p.68–73. 2005.
- SITTA, A. et al. L-carnitine blood levels and oxidative stress in treated phenylketonuric patients. **Cellular and molecular neurobiology**, v. 29, n. 2, p. 211-218, 2009a.
- SITTA, A. et al. Effect of short-and long-term exposition to high phenylalanine blood levels on oxidative damage in phenylketonuric patients. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 27, n. 3, p. 243-247, 2009b.
- VARGAS, C.R.; WAJNER, M.; SITTA, A. Oxidative stress in phenylketonuric patients. **Molecular Genetics and Metabolism**, v.104, p.97–99. 2011.
- WAJNER, M. et Al. The role of oxidative damage in the neuropathology of organic acidurias: insights from animal studies. **Journal of Inherited Metabolic Disease**, v 27,p. 427–448. 2004.

## Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me concedido a oportunidade de compreender os enigmas da saúde humana, por meio do estudo da medicina. Agradeço, também, aos meus familiares, pois muito me apoiam em face do estudo. Ademais, faço os agradecimentos aos colaboradores na execução deste artigo que, com muita destreza, vontade de ensinar e de aprender, colaboraram de maneira impar para que pudesse concluir este trabalho científico. De maneira especial, agradeço a destreza do professor Antonio Luiz Gomes Júnior, que, como orientador, exerceu papel fundamental.

---

# CV07 - Avaliação da influência da ooforectomia sobre o desenvolvimento e tratamento do enfisema pulmonar

Nathalia Thamires D. S. Rego (IC)<sup>1\*</sup>; Mariana Rodrigues B. S. Soares (IC)<sup>1</sup>; Anderson Nogueira Mendes (PQ)<sup>2</sup>; Wellington dos Santos Alves (PQ)<sup>3</sup>; Lívio Cesar Cunha Nunes (PQ)<sup>4</sup>

1. Universidade Federal do Piauí – PIBIC/CNPq
2. Universidade Federal do Piauí – Departamento de Biofísica e Farmacologia
3. Universidade Estadual do Piauí – FACIME
4. Universidade Federal do Piauí – Curso de Graduação em Farmácia

nathaliathamiresduarte@gmail.com

Palavras-chave: Enfisema Pulmonar. *Mikania glomerata*. Ooforectomia. Vetorização Pulmonar.

## Resumo

O enfisema pulmonar é uma patologia com carência de estratégias de tratamento eficazes. O objetivo desse estudo é avaliar a ooforectomia sobre o desenvolvimento do enfisema pulmonar e estudar o efeito da *Mikania glomerata* Spreng nesta patologia. Serão utilizadas ratas Wistar. Para avaliação da influência da castração, será realizada a ooforectomia e os animais serão tratados com papaiína para indução do enfisema pulmonar e budesonida e guaco para avaliação do tratamento. Posteriormente será feita a eutanásia dos animais e avaliação do lavado broncoaveolar e análise histológica de amostras de tecidos do pulmão. Espera-se com essa metodologia avaliar a influência dos estrógenos no desenvolvimento do enfisema pulmonar.

## Introdução

O interesse em novas terapias com baixo custo e alta eficiência alteram as estimativas de crescimento de determinada patologia. No entanto, as estimativas em relação a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) continuam dentro do esperado. Se assim continuar, ela será a terceira principal causa de morte do mundo em 2020 (YOSHIDA; TUDER, 2007).

Com esse crescente interesse em novos medicamentos, já são conhecidos muitos dos mecanismos moleculares envolvidos no enfisema pulmonar, que é o principal componente da DPOC (ISHII et al., 2011) e caracterizado por destruição das paredes alveolares, pelo alargamento permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais e pela perda de elasticidade do parênquima pulmonar (ROSENBLOOM; ABRAMS; MECHAM, 1993; KIELTY; SHERRATT; SHUTTLEWORTH, 2002; BARR et al., 2010).

Apesar de os estudos envolvendo a DPOC terem aumentado significativamente nas últimas décadas, ainda necessita-se de pesquisas mais aprofundadas em outros fatores que podem interferir nessa patologia, como a influência dos estrogênios na proteção pulmonar. Dentre as opções terapêuticas, destacam-se a utilização de fator de crescimento de hepatócitos (FCH), atuando como mitogênico, morfogênico e protetor pulmonar (OHMACHI; MATSUMOTO; NAKAMURA, 1996; YAMADA et al., 2000; SAKAMAKI et al., 2002), e da tecnologia farmacêutica como ferramenta para otimizar medicamentos já utilizados e fitoterápicos.

Os fitoterápicos são medicamentos que contêm princípios ativos de origem vegetal o qual pode ter componentes sintéticos e biológicos (CARVALHO et al., 2008), dos quais a *Mikania glomerata* Spreng. (guaco) tem se destacado no tratamento das vias aéreas (RADÜNZ et al., 2012).

## Material e Métodos

### Animais

Serão utilizados 56 (cinquenta e seis) ratas Wistar fêmeas com 250 a 300g (3 meses) provenientes do Biotério da Universidade Federal do Piauí (UFPI). O laboratório será mantido à 23 ± 1°C e ciclo claro-

escuro de 12/12 horas (iniciando-se a fase clara às 07:00 horas). Água e ração serão fornecidos “*ad libitum*”.

## **Anestesia**

Para a análise dos parâmetros da inflamação pulmonar característicos da lesão e procedimentos de administração do extrato de guaco, os animais serão anestesiados com ketamina (100 mg/kg, ip) e xilazina (20 mg/kg, ip).

## **Grupos experimentais**

Serão utilizados para o trabalho 8 grupos de animais. Os grupos experimentais serão organizados da seguinte forma: grupo controle, grupo controle castração, grupo lesão (papaína), grupo lesão (papaína) + castração, grupo lesão (papaína) + castração + tratamento (guaco), grupo lesão (papaína) + budesonida, lesão(papaína) + tratamento(guaco).

## **Ooforectomia das ratas**

Para a realização do procedimento cirúrgico, os espécimes serão previamente pesados e submetidos à anestesia. Após indução anestésica, os animais serão imobilizados em decúbito ventral e, em seguida, será realizada a tricotomia do dorso entre as últimas costelas e a região pélvica e anti-sepsia com álcool iodado a 2%. Será feita a incisão da pele (1 cm); em seguida, a incisão da musculatura, possibilitando o acesso da cavidade abdominal. Com uma pinça, será puxada delicadamente a gordura que envolve o ovário para fora da incisão, expondo o órgão e a porção superior do corno uterino. Com uma pinça hemostática, será pinçada entre o ovário e o oviduto, procedendo a uma ligadura (com o fio) e excisão do ovário. Será recolocado o corno uterino na cavidade abdominal e suturada a camada muscular e, depois, a pele. Em seguida a operação será realizada no outro lado.

## **Indução da resposta inflamatória pulmonar pela papaína**

A lesão pulmonar aguda, caracterizada por alterações histológicas e biomecânicas, será induzida através de uma única aplicação de 20ml/ kg de papaína. Após a indução da lesão pulmonar e a terapêutica aplicada, os parâmetros da inflamação pulmonar, tais como infiltrado de células inflamatória no lavado bronco alveolar e histologia pulmonar, serão avaliados.

## **Desenvolvimento das formulações**

As formulações serão desenvolvidas a partir do extrato fluido de guaco. Estes extratos serão secos por *spray dryer*. As secagens serão realizadas por planejamento fatorial de forma que se obtenha o máximo de teor de cumarina aliado ao melhor tamanho de partícula, teor de umidade, atividade antioxidante, estabilidade e capacidade de armazenamento/liberação a partir das formulações.

## **Tratamento dos animais**

Depois de estabelecidos os modelos das patologias pulmonares, os animais serão tratados por via oral e por via pulmonar. Será utilizada dose única do extrato. O tratamento por via oral será realizado por gavagem para o controle positivo (budesonida). O tratamento por via pulmonar será realizado por pulverização traqueal e, para tanto, será utilizado um micro spray (Penn-century®).

## **Eutanásia**

Após o tratamento e a indução do processo inflamatório, os grupos serão eutanasiados com aplicação da superdose intraperitoneal de tiopental. Após esse procedimento seus corpos serão

armazenados no ambiente refrigerado localizado no LAPCOM no Núcleo de Tecnologia Farmacêutica da UFPI.

### **Traqueostomização e avaliação de células do lavado broncoalveolar (LBA)**

Com os animais anestesiados, conforme descrito anteriormente, será feita uma incisão longitudinal na região cêrvico-ventral. Será feita incisão na traqueia e introduzida uma cânula plástica em direção aos pulmões, sendo esta fixada à traqueia. Será injetado 1 ml de solução PBS (salina fosfatada tamponada) e logo após o pulmão será massageado por no mínimo 2 minutos, então será aspirado 1 ml da lavagem do espaço broncoalveolar. O LBA obtido será centrifugado por 10 minutos a 3000 rpm. O sobrenadante será desprezado e o botão celular ressuspenso em 1 ml de PBS. A contagem das células totais será realizada em câmara de Neubauer.

### **Análise histológica**

Após retirada, os pulmões direitos serão submetidos à fixação imediata em nitrogênio líquido por 2 minutos, colocando-se, em seguida, em solução Carnoy (etanol: clorofórmio: ácido acético, na proporção de 60:30:10), mantendo-se por 24 horas a uma temperatura de 20 graus Celsius negativos. Após esse período, serão deixados, por 1 hora, em etanol a 70%, progressivamente até etanol absoluto. Após 24 horas, a uma temperatura de 4 graus Celsius negativos, o material será colocado em formaldeído a 10% para, então, serem realizados os cortes de parênquima pulmonar com espessura de 5 µm e corados com hematoxilina e eosina (HE), para análise qualitativa e quantitativa.

### **Análise estatística**

Os resultados serão submetidos a análise de variância (ANOVA) seguida do teste Newman-Keuls para amostras não pareadas. As análises estatísticas serão conduzidas utilizando o GraphPad Software V. 4, GraphPad InStat-TM (2005). Os resultados serão expressos como a média ± erro padrão da média (EPM). Valores de  $P < 0,05$  serão considerados significativos.

### **Resultados Esperados**

Com a metodologia proposta pretende-se avaliar o tratamento com a formulação no modelo de papaína sobre o enfisema em ratas normais e ooforectomizadas e a partir disto, que surjam novas informações científicas sobre a atividade farmacológica, bioquímica e toxicológica de plantas medicinais e perspectiva de descobrir novas substâncias farmacológicas com potencial terapêutico.

Espera-se também embasar a influência dos hormônios sexuais femininos na proteção pulmonar livre e sob efeito de extratos vegetais além de fortalecer a linha de pesquisa de desenvolvimento de formas farmacêuticas destinadas à liberação/vetorização pulmonar.

### **Referências**

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 314-319, 2008.

ISHII, T.; HAGIWARA, K.; KAMIO, K.; IKEDA, S.; ARAI, T.; MIENO, M. N.; KUMASAKA, T.; MURAMATSU, M.; SAWABE, M.; GEMMA, A. Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 2, p. 230-235, 2011.

YOSHIDA, T.; TUDER, R. M. Pathobiology of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. **Physiological reviews**, v. 87, n. 3, p. 1047-1082, 2007.

OHMACHI, H.; MATSUMOTO, K.; NAKAMURA, T. In vivo mitogenic action of HGF on lung epithelial cells: pulmonotrophic role in lung regeneration. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 270, n. 6, p. L1031-L1039, 1996.

ROSENBLOOM, J.; ABRAMS, W. R.; MECHAM, R. Extracellular matrix 4: the elastic fiber. *The FASEB Journal*, v. 7, n. 13, p. 1208-1218, 1993.

### Agradecimentos

Ao LAPCOM, ao GEUM e ao CNPq pela bolsa concedida.

## CV08 - Desenvolvimento de produto anti-hipertensivo em ratas em estro permanente

Victor Hugo Lopes de Andrade (PG)<sup>1\*</sup>; Benedito Borges da Silva (PQ)<sup>2</sup>; Lívio César Cunha Nunes (PQ)<sup>2</sup>

- 1.Universidade Federal do Piauí – Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
- 2.Universidade Federal do Piauí – Curso de Graduação em Farmácia

victorhugo-26@hotmail.com

Palavras-chave: Anti-hipertensivo. Ciclodextrinas. Estro Permanente. Terpineol.

### Resumo

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma desordem reprodutiva, heterogênea e metabólica que afeta 5-10% das mulheres em idade reprodutiva, constituindo-se na endocrinopatia feminina mais comum. As mulheres com SOP parecem ter um maior risco de desenvolver distúrbios cardiovasculares e alterações na função renal, que podem ser em consequência de aumento da pressão arterial. O estudo do efeito de drogas na pressão arterial de mulheres com ovários policísticos envolve questões de natureza ética, daí a busca de modelos experimentais. Um modelo experimental que mimetiza síndrome dos ovários policísticos é a rata em estro permanente, que apresenta níveis pressóricos significativamente maiores do que os animais controles, o que despertou o interesse para o desenvolvimento de um produto terapêutico anti-hipertensivo baseado no monoterpeneo  $\alpha$ -terpineol para avaliação de sua ação em ratas em estro permanente.

### Introdução

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma desordem reprodutiva, heterogênea e metabólica que afeta 5-10% das mulheres em idade reprodutiva (BENTLEY-LEWIS et al., 2011; GONTIJO et al., 2010). As mulheres com SOP parecem ter um maior risco de desenvolver distúrbios cardiovasculares e alterações na função renal, que podem ser em consequência de aumento da pressão arterial (GONTIJO et al., 2010). Em um estudo realizado no Brasil com 69 mulheres com a síndrome, Barcellos et al. (2007), demonstraram uma prevalência de 20,3% de hipertensão.

Embora a etiologia da hipertensão também não esteja completamente esclarecida, Bentley-Lewis et al. (2011), relacionam prováveis fatores envolvidos na sua causa, como hiperandrogenismo, resistência à insulina, obesidade e aumento da atividade do sistema nervoso simpático, além do fato da vasodilatação endotélio-dependente está prejudicada (KARGILI et al., 2010). Alguns estudos, como Da Silva et al. (2007), sugerem que a hipertensão também pode ser resultado de alterações funcionais no córtex adrenal refletido nas mudanças morfológicas da zona do córtex adrenal, responsável pela produção de androgênios e aldosterona.

Entretanto, o estudo da avaliação da pressão sanguínea de mulheres com ovários policísticos apresenta limitações de natureza ética, daí a busca de modelos experimentais. Durante as últimas décadas, os pesquisadores utilizaram diversos modelos animais, como ratos, camundongos, hamsters, cobaias e primatas sub-humanos para estudar o ciclo reprodutivo, a morfologia dos ovários e as mudanças hormonais (SINGH, 2005). Portanto, o modelo animal que apresenta morfologia e endocrinologia com pontos que se assemelham aos da espécie humana é a rata (RUSSO e RUSSO, 1987; DA SILVA, 1997).

Gontijo et al. (2010) mostraram que ratas em estro permanente possuem um aumento significativo da pressão arterial em relação aos animais controles. Todavia há escassez de estudos na literatura mostrando o desenvolvimento e ação de drogas anti-hipertensivas na pressão arterial de ratas em estro permanente, o que despertou o interesse para o desenvolvimento de um produto terapêutico anti-hipertensivo baseado no monoterpeneo  $\alpha$ -terpineol complexado com ciclodextrinas para avaliação de sua ação em ratas em estro permanente.

## Material e Métodos

### Pré-Formulação

#### Origem e preparação

O  $\alpha$ -terpineol será obtido através do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais – NPPM da Universidade Federal do Piauí – UFPI. A inclusão do fármaco em ciclodextrina e sua respectiva caracterização serão realizadas no Laboratório do Núcleo de Tecnologia farmacêutica da UFPI e no Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados da UFPI - LIMAV.

### Animais

Com base nas diretrizes gerais estabelecidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e na Resolução Nº 1000, de 11 de maio de 2012, serão usadas 30 ratas *Wistar-Hannover*, virgens, pesando entre 200-300 gramas, oriundas do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí. As ratas serão mantidas, cinco por gaiolas, em gaiolas plásticas com tampa gradeada de metal em condições controladas de luminosidade e temperatura. Os animais terão livre acesso à água e ração para roedores. (Número de protocolo submetido ao Comitê de Ética em Experimentação Animal: 075/14).

As ratas serão divididas aleatoriamente em três grupos com 10 animais cada: grupo I (controle, normotenso, veículo, n = 10); grupo II (controle, ratas em estro permanente, veículo, n = 10); grupo III (experimental, ratas em estro permanente, complexo de  $\alpha$ -terpineol-ciclodextrina, n = 10). O estado de estro permanente das ratas dos grupos II e III será obtido através de uma injeção subcutânea de 1,25 mg de propionato de testosterona diluído em 0,1 ml de óleo de milho, aplicada em cada animal no segundo dia de vida, enquanto os animais do grupo I receberão apenas óleo de milho. Com 12 semanas, ou 90 dias de vida, após caracterização do estado de estro permanente, através da obliteração do terço externo da vagina (WRENN et al.1969), da presença de queratinização vaginal, principal característica do estro permanente, e de ovários policísticos, por ocasião da autópsia, os animais do grupo I (controle normotenso) e II (controle em estro permanente) receberão por gavagem apenas veículo (propilenoglicol) por 30 dias (de 12 a 16 semanas de vida), enquanto os animais do grupo III (experimental, complexo de  $\alpha$ -terpineol-ciclodextrina) receberão por gavagem  $\alpha$ -terpineol-ciclodextrina na concentração de 100 mg/kg diluído em propilenoglicol também por 30 dias. A pressão arterial será medida a partir de 6 a 16 semanas por método indireto *tail-cuff*.

## Resultados Esperados

Espera-se desenvolver e caracterizar um produto tecnológico baseado no monoterpeneo  $\alpha$ -terpineol complexado com ciclodextrina, avaliando se o complexo apresenta ou não efeitos anti-hipertensivos em modelos de ratas em estro permanente.

## Referências

- BARCELLOS, C.R., et al. Impacto of body mass index on blood pressure levels in patients with polycystic ovary syndrome. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n.7, p. 1104-1109, 2007.
- BENTLEY-LEWIS, R.; SEELY, E.; DUNAIF, A. Ovarian hypertension: Polycystic Ovary Syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v.40, p.433-449, 2011.
- Da SILVA, B. B., et al. Morphological and morphometric analysis of the Adrenal cortex of androgenized female rats. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 64, p. 44-48, 2007.

Da SILVA, B. B. Estudo morfológico e morfométrico da mama de ratas em estro-permanente tratadas com tamoxifeno e com estrogênios conjugados. 1997. **Tese (Doutorado em Medicina), Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina**, São Paulo.

GONTIJO, J. A. R., et al. Evaluation of arterial blood pressure and renal sodium handling in a Model of female rats in persistent estrus. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 32, n. 6, p. 385-389, 2010.

KARGILI, A., et al. Association of polycystic ovary syndrome and a non-dipping blood pressure pattern in young women. **Clinical Science**, v. 65, n.5, p. 475-479, 2010.

RUSSO, J.; RUSSO, I. H. Biology of disease: biological and molecular bases of mammary carcinogenesis. **Laboratory Investigation**, v. 57, p. 112-137, 1987.

SINGH, K. B. Persistent estrus rat models of polycystic ovary disease: an update. **Fertility and Sterility**, v. 84, p. 1228-1234, 2005.

WRENN, T. R.; WOOD, J.R.; BITMAN, J. Oestrogen responses of rats neonatally sterilized with steroids. **Journal of Endocrinology**, v.45, p. 415-420, 1969.

### Agradecimentos

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêutica (PPGCF) e à Universidade Federal do Piauí (UFPI).

---

## CN01 - Estudos farmacológicos e toxicológicos do óleo essencial de *Lippia organoides* H.B.K

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues (IC)<sup>1\*</sup>; Rivelilson Mendes de Freitas (PQ)<sup>2</sup>; Antônia Maria das Graças Lopes Citó (PQ)<sup>2</sup>

1. Universidade Federal do Piauí – Mestranda do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF / UFPI).

2. Universidade Federal do Piauí – Docente do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF / UFPI).

aldenora\_amxr@hotmail.com

Palavras-chave: Toxicidade. Óleo Essencial. Sistema Nervoso Central. Fitomedicamento.

### Resumo

A utilização de plantas medicinais e suas preparações têm sido repassados por séculos, e ainda é a forma mais comum de medicamento tradicional em todo o mundo. Compostos isolados de óleos essenciais das diferentes partes de espécies de plantas medicinais estão se tornando opções relevantes para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Este trabalho busca desenvolver um estudo pré-clínico para avaliar a possível atividade, em nível do sistema nervoso central, do óleo essencial da *Lippia organoides* H.B.K. em modelos experimentais de ansiedade e depressão em roedores, bem como verificar sua capacidade antioxidante *in vitro*. O presente estudo será relevante na investigação do potencial farmacológico desse composto, a fim de obter informações acerca das patologias do sistema nervoso central.

### Introdução

As plantas medicinais são parte integrante dos sistemas tradicionais de medicamentos (MUJHERJEE, 2008; KAMBOJ, 2000). Pesquisas científicas envolvendo a composição química e atividade farmacológica de plantas medicinais tornaram-se relevante na busca de novas drogas com propriedades terapêuticas. Um

dos maiores e mais importantes fatores para esse interesse em novos compostos com propriedades farmacológicas é a enorme diversidade de constituintes químicos que podem ser selecionados, devido à complexidade da constituição química de plantas medicinais (BADKE et al., 2012). O Brasil tem a maior biodiversidade do mundo, representando mais de 20% do número total de espécies conhecidas. Apresenta a flora mais diversificada, com mais de 55 mil espécies descritas, o que corresponde a 22% do total global. (SILVA; FERNANDES JÚNIOR, 2010).

Plantas com atividade psicoativa exercem importantes efeitos sobre a consciência, as emoções e a cognição e, devido a esses efeitos, têm sido utilizadas há bastante tempo com finalidades terapêuticas, espirituais e recreacionais. A investigação farmacológica de produtos naturais que apresentam atividade sobre o sistema nervoso central (SNC) tem auxiliado a compreensão das bases neuroquímicas de muitas doenças. Extratos vegetais e produtos isolados exercem suas ações através de interações com moléculas endógenas transdutoras de sinal (neurotransmissores) (CARDOSO et al., 2008; QUINTANS JÚNIOR et al., 2008; SOUSA et al., 2008; SUBHAN, 2008).

Entre as desordens neurológicas destaca-se a ansiedade, considerada uma das condições psiquiátricas mais comuns, afetando de 10 a 30% da população. É debilitante e reduz significativamente a qualidade de vida do indivíduo afetado (MULUMO et al., 2012). A depressão será a segunda maior causa de incapacidade e inaptidão em países desenvolvidos e em desenvolvimento no ano de 2020 (MAO et al., 2008). Os produtos obtidos de fontes naturais estão surgindo como terapias adjuvantes no tratamento de desordens psiquiátricas (CARLINI, 2003).

Dentre as plantas medicinais comumente utilizadas pela população, *Lippia origanoides* Humboldt, Bonpland e Kunth (HBK), gênero *Lippia* e família Verbenaceae, é um arbusto aromático que chega a atingir até 3 m de altura, nativa da América Central (México, Guatemala e Cuba), norte da América do Sul, especialmente na região amazônica (Guiana, Venezuela, Brasil e Colômbia) e Antilhas. Na Colômbia é conhecida como “Oregano del Monte” (Orégano do Monte), no norte do Brasil, é conhecida como Salva-de-Marajó e Alecrim d’Angola. No Piauí é conhecida como “Alecrim-do-campo”, sendo amplamente dispersa na região (SANTOS et al., 2004; STASHENKO et al, 2010).

Ao longo dos anos a espécie vem sendo estudada, especialmente no tocante à composição e possíveis atividades de seu óleo essencial. Dentre estas, destaca-se a atividade antimicrobiana do óleo essencial (OE) que vem sendo comprovada contra bactérias envolvidas em doenças respiratórias, justificando assim seu uso popular, e contra enteropatógenos. Tem-se demonstrado também que OE de *L. origanoides* inibe a replicação in vitro do vírus da febre amarela (VICUÑA et al, 2010).

Além das atividades supracitadas, acredita-se que a espécie em estudo tenha propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Atualmente a busca por moléculas antioxidantes, principalmente derivadas de frutas e vegetais, vem aumentando consideravelmente devido ao fato do estresse oxidativo participar diretamente na gênese e evolução de várias patologias (ALAM et al., 2013).

A busca por novas alternativas de tratamento usando plantas medicinais como a *L. origanoides* H.B.K e até mesmo servindo como um direcionamento para a pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos representa uma fonte importante de oportunidades e muitos benefícios podem ser gerados.

## Material e Métodos

### Obtenção do óleo essencial de *L. origanoides*

Serão utilizados como material vegetal para o estudo as partes aéreas de *L. origanoides* H.B.K. A coleta ocorreu no município de José de Freitas, Piauí, Brasil. Já se encontra depositada uma exsicata no Herbário “Graziela Barroso”, do departamento de Biologia da Universidade Federal do Piauí, com o número: TEPB 09205. O material coletado foi submetido ao processo de hidrodestilação visando à extração do óleo essencial, e posteriormente submetido à técnica de análise por Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG - EM) para verificação dos componentes químicos encontrados.

### Animais

Serão utilizados camundongos (*Mus musculus*) da linhagem Swiss, albinos, machos, pesando entre 25 a 30 g, com aproximadamente 2 meses de idade, provenientes do Biotério Central do Centro de Ciências Agrárias – (CCA) da Universidade Federal do Piauí (UFPI). Os animais serão mantidos sob condições

monitoradas de temperatura equivalente a  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , com livre acesso a ração tipo pellets (Purina®) e água, mantidos em ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo a fase clara de 08h00 às 10h00. Todos os experimentos propostos serão previamente submetidos à avaliação do Comitê de Ética em Experimentação com Animais da UFPI.

### Tratamento com drogas

O óleo essencial será emulsificado com Tween 80 0,05% (Sigma-EUA) e dissolvido em solução salina 0,9%. Os animais serão tratados com a substância experimental nas doses que serão definidas de acordo com o cálculo da dose letal, 30 minutos antes dos experimentos. O grupo controle receberá o veículo (Tween 80 0,05% com salina 0,9%) em um volume constante de 10 mL/kg, administrado pela mesma via dos grupos tratados. O diazepam (DZP) 2 mg/kg (União Química/Brasil) utilizado como padrão, será administrado via intraperitoneal após a dissolução em água destilada.

### Modelos experimentais

Para avaliação do possível efeito antidepressivo será utilizado o teste do nado forçado e teste da suspensão da cauda; para avaliação da possível atividade ansiolítica se usará o teste do labirinto em cruz elevado; e para possível atividade locomotora se usará o teste do campo aberto e rota rod.

### Estudos toxicológicos

Será realizada a determinação da dose letal ( $DL_{50}$ ), para avaliação da toxicidade aguda, com observação dos parâmetros comportamentais e análise dos parâmetros hematológicos e bioquímicos; e teste de toxicidade contra *Artemia salina*.

### Estudos antioxidantes *in vitro*

Será avaliado pelos métodos DPPH, ABTS, TBARS, inibição do Radical hidroxila (OH), inibição da formação do nitrito ( $\text{NO}_2$ ) e capacidade antioxidante em linhagens de *Saccharomyces cerevisiae*.

## Resultados Esperados

No presente projeto os estudos farmacológicos permitirão estabelecer o comportamento de camundongos tratados com o óleo essencial da *L. origanoides* no tratamento agudo e seus efeitos no sistema nervoso central como um fitomedicamento promissor no tratamento da ansiedade e depressão. A investigação dos estudos toxicológicos fornecerá dados para gerar a dose letal ( $DL_{50}$ ) do composto e as análises dos parâmetros hematológicos e bioquímicos. Também será determinado a existência ou não do potencial antioxidante *in vitro* do óleo essencial de *L. origanoides*.

## Referências

ALAM, M. N.; BRISTI, N.J.; RAFIQUZZAMAN. Review on *in vivo* and *in vitro* methods evaluation of antioxidant activity. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p. 143–152, 2013.

BADKE, M. R.; BUDÓ, M. L. D.; ALVIM, N. A. T. ZANETTI, G. D.; HEISLER, E. V. Popular knowledge and practices regarding healthcare using medicinal plants. **Text Context Nursing**, Florianópolis, v. 21, n. 2, p: 363-70, 2012.

CARDOSO LOPES, E.M.; CARREIRA, R.C.; AGRIPINO, D.G.; TORRES, L.M.B.; CORDEIRO, I.; BOLZANI, V.S.; DIETRICH, S.M.C.; YOUNG, M.C.M. Screening for 31 antifungal, DNA-damaging and anticholinesterasic activities of Brazilian plants from the Atlantic Rainforest - Ilha do Cardoso State Park. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 655-660, 2008.

CARLINI, E.A. Plants and the central nervous system. **Pharmacology Biochemistry Behavior**, v. 75, p. 501–512, 2003.

- KAMBOJ, V.P. Herbal medicine. **Current Science**, v. 78, p. 35-39, 2000.
- MAO, Q.Q, SIU-PO, I.P, TSAI, S.H, CHE, C.T. Antidepressant-like effect of peony glycosides in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, p. 272–275, 2008.
- MUJHERJEE, P.K. **Quality control of herbal drugs**, 1st ed. New Delhi: Business Horizons Pharmaceutical Publications; 2008.
- MULUMO, S.C.C.; MENEZES, G.B.; VIGNE, P.; FONTENELLE, L.F. A review on predictors of treatment outcome in social anxiety disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 1, p. 92-100, 2012.
- QUINTANS-JUNIOR, L.J.; ALMEIDA, J.R.G.S.; LIMA, J.T.; NUNES, X.P.; SIQUEIRA, J.S.; OLIVEIRA, L.E.G.; ALMEIDA, R.N.; ATHAYDE-FILHO, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Plants with anticonvulsant properties – a review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 798-819, 2008.
- SANTOS, F. J. B.; LOPES, J. A. D.; CITÓ A. M. G. L.; OLIVEIRA, E. H.; LIMA, S. G.; REIS, F. A. M. Composition and biological activity of essential oils from *Lippia origanoides* H.B.K. **The Journal of Essential Oil Research**, v.16, p. 504-506, 2004.
- SILVA, N.C.C; FERNANDES JÚNIOR, A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. **The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 16, p. 402-413, 2010.
- SOUSA, F.C.F., MELO, C.T.V.; CITÓ, M.C.O.; FÉLIX, F.H.C.; VASCONCELOS, S.M.M.; FONTENELES, M.M.F.; BARBOSA-FILHO, J.M.; VIANA, G.S.B. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 642-654, 2008.
- STASHENKO, E. E.; MARTÍNEZ, J. R.; RUÍZ, C. A.; ARIAS, G.; DURÁN. C.; SALGAR, W.; CALA, M.; *Lippia origanoides* chemotype differentiation based on essential oil GC-MS and principal component analysis. **Journal of separation Science**. v. 33, p. 93-103, 2010.
- SUBHAN, N. Bioactivity of *Excoecaria agallocha*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 521-526, 2008.
- VICUÑA, G. C.; STASCHENKO, E. E.; FUENTES, J. L. Chemical composition of the *Lippia origanoides* essential oils and their antigenotoxicity against bleomycin-induced DNA damage. **Fitoterapia**. v. 81, p. 343-349, 2010.

---

## CN02 - Preparação e caracterização do complexo de inclusão de um sesquiterpeno hidroxilado com $\beta$ -ciclodextrina

Edson Francisco Coelho Diniz (IC)<sup>1\*</sup>; Rusbene Bruno Fonseca de Carvalho (PG)<sup>2</sup>; Rivelilson Mendes de Freitas (PQ)<sup>3</sup>; Lívio César Cunha Nunes (PQ)<sup>3</sup>

1. Universidade Federal do Piauí – Bolsista de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq)
2. Universidade Federal do Piauí – Doutorado da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)
3. Universidade Federal do Piauí – Curso de Graduação em Farmácia

efcdiniz@hotmail.com

Palavras-chave: Nerolidol. Óleo Essencial. Complexo. Co-precipitação.

## Resumo

O desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas tende a alterar em breve o conceito atual de medicamento. Assim, têm surgido nos últimos anos diversos sistemas de administração de fármacos com a finalidade de modelar a cinética de liberação, melhorar a absorção, aumentar a estabilidade do fármaco ou vetorizá-lo para uma determinada população celular. O nerolidol, um sesquiterpeno que possui algumas propriedades farmacológicas descritas na literatura, dentre elas, atividades antineoplásica, leishmanicida, ansiolítica, potencializador para permeação de drogas terapêuticas na forma transdérmica, larvicida, antioxidante, antileishmanial e antimicrobiana. As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, constituídos por um número variável de unidades de glicose que se obtêm por ação da enzima ciclodextrina- $\alpha$ -glicosiltransferase (CGTase), sobre o amido. Assim, o presente projeto tem como objetivo a preparação e caracterização do complexo de inclusão do nerolidol com  $\beta$ -ciclodextrina (CIN- $\beta$ C) por meio de estudo de solubilidade, análise por espectrometria de infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) e calorimetria exploratória diferencial (DSC), afim de realizar futuros estudos pré-clínicos, além de prospecção que será realizada com base em artigos e patentes depositados em bancos de dados nacionais e internacionais. Espera-se obter um novo produto com importantes propriedades terapêuticas e com melhoria da estabilidade do nerolidol com a obtenção do seu complexo de inclusão.

## Introdução

O nerolidol é um sesquiterpeno acíclico, presente em óleos essenciais de diversas plantas, esse apresenta fórmula molecular  $C_{15}H_{26}O$ . Algumas propriedades farmacológicas já foram atribuídas a esse composto, tais como: antineoplásica, leishmanicida, ansiolítica, potencializador para permeação de drogas terapêuticas na forma transdérmica, larvicida, antioxidante, leishmanicida e antimicrobiana (WATTENBERG, 1991; COSTA et al., 2009; NOGUEIRA et al., 2013; YAMANE et al., 1995; CHANTRAINE et al., 1988; SIMAS et al., 2004; PACIFICO et al., 2008; NOGUEIRA et al., 2012; ARRUDA et al., 2005; MARQUES et al., 2010).

Essa substância possui baixa estabilidade quando exposto ao ar, umidade, luz, calor e metal. Devido, sua instabilidade térmica, sua menor solubilidade em água e sua elevada volatilidade dificultam aplicabilidade tecnológica. Essas características podem ser melhoradas através da formação do complexo de inclusão do nerolidol com a  $\beta$ -Ciclodextrina (CIN- $\beta$ C) (NOGUEIRA et al., 2013).

Ciclodextrinas (CD), também conhecidas como cicloamiloses, cicloglucanos ou dextrinas de Schardinger, são oligossacarídeos cíclicos. Foram descobertas por Villiers em 1891, no entanto sua descrição, preparação e isolamento deve-se a Schardinger (DRUNKLER et al., 1999). As CDs são formadas durante a ação de enzimas denominadas como CD glicosiltransferases (CGTases) sobre o amido, sendo este o processo utilizado na produção industrial das mesmas. Usualmente, os polissacarídeos servem como precursores de oligossacarídeos cíclicos. Como resultado, a variedade de oligossacarídeos cíclicos naturais ou semi-sintéticos é limitada. As mais importantes CDs apresentando ocorrência natural são as  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -CDs, que possuem 6, 7 e 8 monômeros de glicose, respectivamente (VENTURINI et al., 2008).

As ciclodextrinas possuem em sua estrutura grupos hidroxila primários e secundários orientados para o exterior. Desta forma, possuem uma cavidade interna hidrofóbica e um exterior hidrofílico. Essa cavidade faz com que às ciclodextrinas complexem moléculas que apresentam dimensões compatíveis e alteram suas propriedades físico-químicas (FRACETO et al., 2007). Nesse contexto o presente trabalho tem como objetivo a preparação e caracterização do nerolidol com  $\beta$ -ciclodextrina (CIN- $\beta$ C).

## Material e Métodos

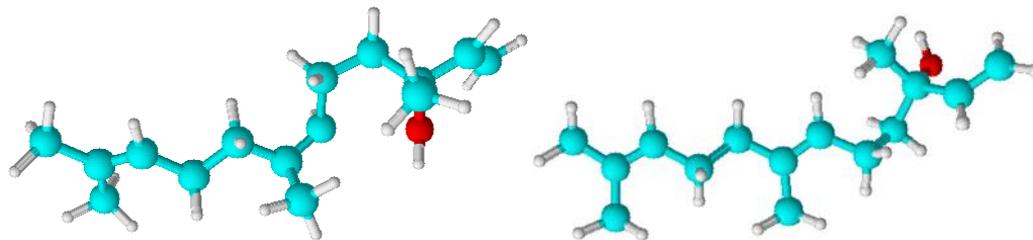
### Prospecção científica e tecnologia

A prospecção será realizada com base nos pedidos de artigos e patentes depositados no banco de dados do Instituto Nacional de Propriedade Industrial do Brasil (INPI), World Intellectual Property Organization (WIPO), European Patent Office (EPO) e United States Patent and Trademark Office (USPTO). No referido estudo serão utilizadas as palavras-chave para pesquisa e serão válidos os arquivos que apresentarem os termos descritos nos campos de pesquisa: título e resumo.

### **Obtenção do sesquiterpeno hidroxilado**

O nerolidol constituído dos isômeros *cis*- e *trans*- e com 98% de pureza e será adquirido da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). Este sesquiterpeno apresenta fórmula molecular  $C_{15}H_{26}O$  e massa molecular de 222,37 g/mol.

Figura 1. Estrutura química do nerolidol: *Cis*-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecantrien-3-ol e *Trans*-3,7,11-trimetil-1,6,10-dodecantrien-3-ol, respectivamente.



## Estudo de solubilidade

O diagrama de solubilidade de fases será realizado conforme o método descrito por Higuchi e Connors (1965). A constante de estabilidade ( $K_c$ ) será calculada a partir da solubilidade intrínseca do nerolidol e da inclinação da reta obtida no diagrama de solubilidade de fases, a partir da Equação 1.

$$K_c = \text{inclinação} / S_o \times (1 - \text{inclinação}) \text{ (Equação 1)}$$

## Preparo do complexo de inclusão

O complexo de inclusão (CI) entre o óleo essencial (nerolidol) com  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) foi preparado, em triplicata, de acordo com o método proposto por Bhandari e colaboradores (1988) com algumas modificações. Uma alíquota 25 mg do nerolidol foi solubilizado em 500  $\mu$ L de etanol P.A. e adicionado a uma solução de 200 mg de  $\beta$ -CD solubilizada em 10 mL de uma mistura etanol:água (1:2) aquecida a 55 °C. Após a adição do nerolidol, a mistura foi agitada a 150 rpm por 4 horas, a uma temperatura de 25 °C. Após este período, a suspensão foi retirada da agitação e resfriada a 4 °C por 12 horas. O precipitado foi recolhido, seco por liofilização e pesado (AGUIARA et al., 2014).

## Caracterização do complexo de inclusão

Será realizada através da análise por Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) e por Calorimetria exploratória diferencial (DSC). Na análise por FT-IR será utilizado um espectrômetro com acessório para reflectância total atenuada (ATR), modelo Variam 660- IR. Os espectro serão obtidos na região do IV (4000 a 600  $\text{cm}^{-1}$ ), a partir de 64 varreduras e uma resolução de  $4\text{cm}^{-1}$ . As análises serão realizadas no Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV).

A análise térmica por DSC (TA Instrumento 2920) será realizada em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 40 mL/min, a amostra será acomodada em porta de alumínio hermeticamente fechadas. Analisaremos nerolidol,  $\beta$ -CD, mistura física e do CI entre 30 a 500 °C, sob um razão de aquecimento de  $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ . As análises serão realizadas no Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV).

## Resultados Esperados

Espera-se obter um novo produto com importantes propriedades terapêuticas e com melhoria da estabilidade do nerolidol com a obtenção do seu complexo de inclusão. A partir deste novo produto pretendemos desenvolver novas formas farmacêuticas, com bons perfis de liberação visando à otimização da biodisponibilidade desse candidato a fármaco insolúvel.

A proposta insere-se no contexto da Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) de novos fármacos utilizados na formulação de produtos voltados para doenças negligenciadas. O presente projeto contribuirá com a qualificação de recursos humanos de graduação, pós-graduação, publicações e patentes que trazem o reconhecimento da Universidade Federal do Piauí. Também fornecerá informações científicas que poderão ser consultadas por outros pesquisadores da área.

## Referências

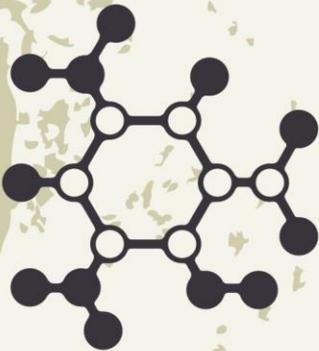
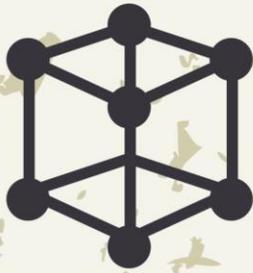
- AGUIARA, U. N.; LIMA, S. G.; ROCHA, M. S.; FREITAS, R. M.; OLIVEIRA, T. M.; SILVA, R. M.; MOURA, L. C. B.; ALMEIDA, L. T. G. Preparação e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *croton zehntneri* com b-ciclodextrina. **Química Nova**, v. 37, n. 1, p. 50-55, 2014.
- ARRUDA, D. C.; D'ALEXANDRI, F. L.; KATZIN, A. M. D.; ULIANA, S. R. Antileishmanial activity of the terpene nerolidol. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 49, n. 5, p. 1679-1687, 2005.
- CHANTRAINE, J.; LAURENT, D.; BALLIVIAN, C.; SAAVEDRA, G.; IBAÑEZ, R.; VILASECA A. Insecticidal activity of essential oils on *Aedes aegypti* larvae. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 5, p. 350-354, 1988.
- COSTA E. V.; PINHEIRO, M. L. B.; SILVA, J. R. A.; MAIA, B. H. L. N. S.; DUARTE, M. C. T.; AMARAL, A. C. F.; MACHADO, G. M. C.; LEON, L. L. Antimicrobial and antileishmanial activity of essential oil from the leaves of *Annona foetida* (Annonaceae). **Química Nova**, v. 32, n. 1, p. 78-81, 2009.
- DRUNKLER, D. A.; FETT, R.; LUIZ, M. T. B. Polímeros de ciclodextrina: características, formação De complexos de inclusão e aplicações industriais. **B.CEPPA**, v. 17, n. 1, p. 21-32, 1999.
- FRACETO, L. F.; GONÇALVES, M. M.; MORAES, C. M.; ARAÚJO, D. R.; ZANELLA, L.; DE PAULA, E. Caracterização do complexo de inclusão ropivacaína:  $\beta$  -ciclodextrina. **Química Nova**, v. 30, n. 5, p. 1203-1207, 2007.
- MARQUES, A. M.; BARRETO, A. L.; BATISTA, E. M.; CURVELO, J. A.; VELOZO, L. S.; MOREIRA, D. L.; GUIMARÃES, E. F.; SOARES, R. M.; KAPLAN, M. A. Chemistry and biological activity of essential oils from *Piper claussonianum* (Piperaceae). **Natural Product Communications**, v. 5, n.11, p. 1837-1840, 2010.
- NOGUEIRA NETO, J. D.; ALMEIDA, A. A. C.; SILVA, O. A.; CARVALHO, R. B. F.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M. Assessment of acute toxicity and anxiolytic properties of nerolidol in mice. *Biofar*. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 8, n. 2, p. 42-56, 2012.
- NOGUEIRA NETO, J. D.; SOUSA, D. P.; FREITAS, R. M. Evaluation of antioxidant potential in *vitro* of nerolidol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 34, n. 1, p. 42-60, 2013.
- PACIFICO, S.; D'ABROSCA, B.; GOLINO, A.; MASTELLONE, C.; PICCOLELLA, S.; FIORENTINO, A.; MONACO, P. Antioxidant evaluation of polyhydroxylated nerolidols from redroot pigweed (*Amaranthus retroflexus*) leaves. **LWT – Food Science and Technology**, v. 41, n. 9, p. 1665–1671, 2008.
- SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, n. 1, p. 1-17, 2001.
- SIMAS, N. K.; LIMA, E. C.; CONCEIÇÃO, S. R.; KUSTER, R. M.; FILHO, A. M. O.; LAGE, C. L. S. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue - atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. **Química Nova**, v. 27, p. 46-49, 2004.
- VENTURINI, C. G.; NICOLINI, J.; MACHADO, C.; MACHADO, V. G. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química. Nova**, v. 31, n. 2, p. 360-368, 2008.
- WATTENBERG, L. W. Inhibition of azoxymethane-induced neoplasia of the large bowel by 3-hydroxy-3,7,11-trimethyl-1,6,10-dodecatriene (nerolidol). **Carcinogenesis**. v.12, n. 1, p. 151-2. 1991.

YAMANE, M. A.; WILLIAMS, A. C.; BARRY, B. W. Terpene penetration enhancers in propylene glycol/water co-solvent systems: effectiveness and mechanism of action. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 47, n. 12A, p. 978-989, 2013.

### **Agradecimentos**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI) pelo apoio financeiro.

---



## Realizadores

## Patrocinadores

