



Avanços Científicos em Ciências Farmacêuticas

Emanuel Tenório Paulino
(Organizador)



Avanços Científicos em Ciências Farmacêuticas

Emanuel Tenório Paulino
(Organizador)

 **Bookerfield**

Editora Chefe

Marcia A. A. Marques

Editora Adjunta

Isabela Arantes Ferreira

Coordenador Editorial

Lucas Batista Cunha

Bibliotecária

Maria Alice Ferreira

Diagramação

Marcos Antonio Ribeiro Pereira

Arte da Capa

Matheus Lacerra

Imagem da Capa

Freepik

Revisão

Os autores

O conteúdo deste livro está licenciado sob uma licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial Não Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).



2021 by Bookerfield Editora

Copyright © Bookerfield Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Bookerfield Editora

Os autores cedem à Bookerfield Editora os direitos para esta edição

Esta obra é de natureza digital (e-book). Versões impressas são permitidas, não tendo a Bookerfield Editora qualquer responsabilidade pela confecção e distribuição de exemplares físicos deste conteúdo.

Todos os manuscritos da obra passaram por rigorosa avaliação cega pelos pares, baseadas em critérios científicos e imparciais, recebendo a aprovação após atender os critérios técnicos estabelecidos pelo Conselho Editorial.

Todo o conteúdo do livro e de artigos individuais é de responsabilidade exclusiva de seus respectivos autores, não sendo a Bookerfield Editora responsável por quaisquer eventuais irregularidades.

Situações como plágio, má conduta ética/científica ou dados e resultados fraudulentos são de responsabilidade do autor, comprometendo-se a Bookerfield Editora em investigá-las rigorosamente e tomar as ações cabíveis.

O download, compartilhamento e referência da obra são permitidos mediante atribuição de crédito aos autores e à Editora. A comercialização desta obra é expressamente proibida.

CONSELHO EDITORIAL

Ciências Agrárias

Afrânio Silva Madeiro
Alirya Magda Santos do Vale Gomes
Ana Luiza Trovo Marques de Souza
André Giarola Boscarato
Carlos Eugenio Fortes Teixeira
Daniela Kunkel
Daniele Cristina Ficanha
Elson Barbosa da Silva Junior
Fabiana Schiochet
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti
Fernanda Morcatti Coura
Flávio José Rodrigues Cruz
Guilherme Donadel
Heiriane Martins Sousa
Jairton Fraga Araujo
João Francisco Severo Santos
Joelma Leão Buchir
Kleber Fernando Pereira
Maria Cristina Bueno Coelho
Monyck Jeane dos Santos Lopes
Pablo Daniel Freitas Bueno
Renato Jaqueto Goes

Ciências Biológicas

Afrânio Silva Madeiro
Alirya Magda Santos do Vale Gomes
Ana Luiza Trovo Marques de Souza
André Giarola Boscarato
Carlos Eugenio Fortes Teixeira
Daniela Kunkel
Daniele Cristina Ficanha
Elson Barbosa da Silva Junior
Fabiana Schiochet
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti
Fernanda Morcatti Coura

Flávio José Rodrigues Cruz
Guilherme Donadel
Heiriane Martins Sousa
Jairton Fraga Araujo
João Francisco Severo Santos
Joelma Leão Buchir
Kleber Fernando Pereira
Maria Cristina Bueno Coelho
Monyck Jeane dos Santos Lopes
Pablo Daniel Freitas Bueno
Renato Jaqueto Goes

Ciências da Saúde

Alexandre Visconti Brick
Aline Correa de Carvalho
Ana Luiza Trovo Marques de Souza
André de Araújo Pinto
Andressa Ribeiro Contreira
Bárbara de Lima Lucas
Bianca Barros da Costa
Carlos Vinícius Pagani Vieira
Machado
Débora Cristina Damasceno
Deborah Margatho Ramos
Gonçalves
Diogo de Sousa Martins
Elisângela Rodrigues Carrijo
Emanuel Tenório Paulino
Estélio Henrique Martin Dantas
Eveline Fernandes Vale
Fabiana Leticia Sbaraini
Fabio José Antonio da Silva
Jaqueline Rocha Borges dos Santos
João Francisco Severo Santos
José Aderval Aragão
José Roberto Zaffalon Júnior

Jovino Gentilini Junior
Juliane Campos Inácio
Líncon Bordignon Somensi
Luciane Cristina Arantes
Marcela Melo dos santos
Marcello Alberton Herdt
Marcelo de Oliveira Pinto
Marcos Guimarães de Souza Cunha
Maria Patricia Costa Villela
Nara Michelle Moura Soares
Paulo Celso Budri Freire
Pedro Paulo Gattai Gomes
Raquel Ayres
Renata Oliveira de Barcelos
Renato Carlos Machado
Roberson Geovani Casarin
Rogério Wagner da Silva
Sergio Ibañez Nunes
Sheila Moura Amaral
Taíza Fernanda Ramalhais
Vivian Victoria Vivanco Valenzuela

Ciências Exatas e da Terra

Andrea Sartori Jabur
Antônio Carlos Ribeiro Araújo Júnior
Cláudia Hitomi Watanabe Rezende
Dalvani Fernandes
Evandro Preuss
Gerson Cruz Araujo
Gisane Aparecida Michelin
Henrique Mariano Costa do Amaral
Henrique Pereira Oliveira d'Eça
Neves
Isidro ihadua
João César Abreu de Oliveira Filho
Lívia Sancho
Manolo Cleiton Costa de Freitas
Marcos Vinicius de Oliveira Peres
Paulo Celso Budri Freire
Sonia Tomie Tanimoto

Tânia do Carmo
Vagner Marques de Moura
Valdecir Alves dos Santos Júnior

Ciências Humanas

Ana Margarida Theodoro Caminhas
Ana Maria Senac Figueroa
Anderson Dantas da Silva Brito
Breno Henrique Ferreira Cypriano
Bruno Cezar Silva
Camila Bueno Grejo
Camila de Vasconcelos Tabares
Cássia Maria Bonifácio
Dalvani Fernandes
Edonilce da Rocha Barros
Elisângela Rodrigues Carrijo
Eulalia Fabiano
João César Abreu de Oliveira Filho
João Francisco Severo Santos
Josael Jario Santos Lima
Luciano Sérgio Ventin Bomfim
Marcos Pereira dos Santos
Marcos Pereira Magalhães
Miguel Rodrigues Netto
Rebecca Bianca de Melo Magalhães
Roberson Geovani Casarin
Taíza Fernanda Ramalhais
Tatiane dos Santos Duarte

Ciências Sociais Aplicadas

Ana Margarida Theodoro Caminhas
Bruno Cezar Silva
Camila Augusta Alves Pereira
Camila Nathalia Padula de Godoy
Dandara Scarlet Sousa Gomes
Bacelar
Daniel Nascimento e Silva
Darline Maria Santos Bulhões
Denise Tanaka dos Santos
Elisângela Rodrigues Carrijo

Eulalia Fabiano
Fabio Adriano Stürmer Kinsel
Fabricio Lemos de Siqueira Mendes
Gelson Mario Filho
Hector Rodrigo Ribeiro Paes Ferraz
Helga Midori Iwamoto
Horácio Monteschio
João Francisco Severo Santos
Josael Jario Santos Lima
Leandro Nunes Soares da Silva
Lucas Rosas de Freitas Sá Barreto
Miguel Rodrigues Netto
Nagib Abrahão Duailibe Neto
Nelson Calsavara Garcia Junior
Patrícia Loureiro Abreu Alves
Barbosa
Renato Obikawa Kyosen
Sandy Rodrigues Faidherb
Silvia Helena Ribeiro Cruz
Solange Kileber
Stella Villela Florêncio
Thiago Nery Pandolfo
Veyzon Campos Muniz
Ygor de Siqueira Mendes Mendonça

Engenharias

Alejandro Victor Hidalgo Valdivia
Alex Milton Albergaria Campos
Ana Carla Fernandes Gasques
Andrea Sartori Jabur
Arlete Barbosa dos Reis
Cristhiane Michiko Passos Okawa
Daniele Cristina Ficanha
Diego Matheus Sanches
Elaine Patricia Arantes
Fernando Oliveira de Andrade
Henrique Mariano Costa do Amaral
Jefferson Sousa Farias
Laís Roberta Galdino de Oliveira
Leila Cristina Nunes Ribeiro

Letícia Reis Batista Rosas
Marcelo Henrique da Silva
Marcelo Marques
Marcos Guimarães de Souza Cunha
Mileni Cristina da Silva
Renata Jardim Martini
Thiago Averaldo Bimestre
Tiago Brandão Costa
Valdecir Alves dos Santos Júnior

Linguística, Letras e Artes

Adriana dos Reis Silva
Anderson Dantas da Silva Brito
Danuzia Marjorye Santos de Araújo
Jane Catia Pereira Melo
Luceni Lazara da Costa Ribeiro
Márcia Donizete Leite-Oliveira
Maria Christina da Silva Firmino
Cervera
Simone Oliveira Vieira Peres
Thiago Blanch Pires
Vera Regiane Brescovici Nunes

Multidisciplinar

Alejandro Victor Hidalgo Valdivia
Ana Carla Fernandes Gasques
Ana Margarida Theodoro Caminhas
Andrea Sartori Jabur
Arlete Barbosa dos Reis
Cláudia Hitomi Watanabe Rezende
Cristhiane Michiko Passos Okawa
Érika Alves Tavares Marques
Fabricio Lemos de Siqueira Mendes
Fernando Oliveira de Andrade
Isidro ihadua
José Amorim
Marcelo Marques

Avanços Científicos em Ciências Farmacêuticas

Editora Chefe Marcia A. A. Marques
Editora Adjunta Isabela Arantes Ferreira
Coordenador Editorial Lucas Batista Cunha
Bibliotecária Maria Alice Ferreira
Diagramação Marcos Antonio Ribeiro Pereira
Revisão Os Autores

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Avanços científicos em ciências farmacêuticas
[livro eletrônico] / Emanuel Tenório Paulino
organizador. -- São Paulo : Bookerfield, 2021.
PDF

Vários autores.
Bibliografia
ISBN 978-65-89929-38-3

1. Artigos - Coletâneas 2. Ciências 3. Ciências -
Estudo e ensino 4. Farmacologia 5. Pesquisa
científica I. Paulino, Emanuel Tenório.

21-94170

CDD-615.1

Índices para catálogo sistemático:

1. Ciências farmacêuticas 615.1

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964

DOI 10.53268/BKF21120400

Bookerfield Editora
São Paulo – Brasil
Telefone: +55 (11) 98441-4444
www.bookerfield.com
contato@bookerfield.com



DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores declaram não haver qualquer interesse comercial ou irregularidade que comprometa a integridade desta obra; declaram que participaram da elaboração e revisão da obra, atestando a confiabilidade dos dados e resultados; declaram que a obra está livre de plágio acadêmico; declaram que a publicação desta obra não fere qualquer outro contrato por eles firmados; declaram ter atendido eventuais exigências de outras partes, como instituições financiadoras, para a publicação desta obra.

APRESENTAÇÃO

Esta obra trata dos recentes avanços no campo das ciências farmacêuticas, traz como foco desta edição revisões com interesse na ciência farmacêutica empenhada na contribuição para a produção e inovação visando a prospecção para uso terapêutico e/ou marcadores fitoquímicos, o livro traz ainda a relevância da temática de compostos de diferentes origens: compostos naturais e derivados sintéticos inserindo-os nas doenças clinicamente relevantes no contexto contemporâneo.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	12
CULTIVO E ETNOFARMACOLOGIA DA CURCUMA LONGA L.: UMA REVISÃO	
Milena da Silva Lorencete	
Guilherme Donadel	
Mariana Dalmagro	
Mariana Moraes Pinc	
Alyne Fernanda Leuch De Souza Stecanella	
Heris Lorenzi dos Santos Perfeito	
Maxsuel Fidelis Almeida	
Odair Alberton	
DOI 10.53268/BKF21120401	
CAPÍTULO 2	20
AVALIAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DA DROGA VEGETAL CIPÓ-PRATA (Banisteriopsis gardneriana [A. JUSS.] W. R. ANDERSON & B. GATES)	
Adrieli Valdira Scheffler	
Luis Carlos Marques	
Josiane Silva Araújo	
DOI 10.53268/BKF21120402	
CAPÍTULO 3	35
DESENVOLVIMENTO DE ESTRATÉGIAS FARMACOTERAPÊUTICAS PARA O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: DESAFIOS E NOVAS PERSPECTIVAS, PARTE I	
Emanuel Tenório Paulino	
Amanda Karine Ferreira Barros Rodrigues	
Célio Fernando de Sousa Rodrigues	
Êurica Adélia Nogueira Ribeiro	
DOI 10.53268/BKF21120403	
CAPÍTULO 4	50
DESENVOLVIMENTO DE ESTRATÉGIAS FARMACOTERAPÊUTICAS PARA O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: DESAFIOS E NOVAS PERSPECTIVAS, PARTE II	
Emanuel Tenório Paulino	
Amanda Karine Ferreira Barros Rodrigues	
Célio Fernando de Sousa Rodrigues	
Êurica Adélia Nogueira Ribeiro	
DOI 10.53268/BKF21120404	

CAPÍTULO 5	63
NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS E SEUS CANDIDATOS À FÁRMACOS COM ENFOQUE NOS PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA (ANTI-AGES): PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, PARTE I	
Emanuel Tenório Paulino	
Edeílto Ferreira Silva-Júnior	
João Xavier Araújo Júnior	
Êurica Adélia Nogueira Ribeiro	
DOI 10.53268/BKF21120405	
CAPÍTULO 6	78
NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS E SEUS CANDIDATOS À FÁRMACOS COM ENFOQUE NOS PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA (ANTI-AGES): PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA: PARTE II	
Emanuel Tenório Paulino	
Edeílto Ferreira Silva-Júnior	
João Xavier Araújo Júnior	
Êurica Adélia Nogueira Ribeiro	
DOI 10.53268/BKF21120406	
ÍNDICE REMISSIVO	91
SOBRE O ORGANIZADOR	94

CAPÍTULO 1

CULTIVO E ETNOFARMACOLOGIA DA *CURCUMA LONGA* L.: UMA REVISÃO

Milena da Silva Lorencete

lattes.cnpq.br/9359793968794079

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

Heris Lorenzi dos Santos Perfeito

lattes.cnpq.br/1624272316796408

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

Guilherme Donadel

lattes.cnpq.br/6229413469325907

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

Maxsuel Fidelis Almeida

lattes.cnpq.br/1448791883801688

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

Mariana Dalmagro

lattes.cnpq.br/2985414963337701

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

Odair Alberton

lattes.cnpq.br/5399268772894807

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

Mariana Moraes Pinc

lattes.cnpq.br/1544474891315752

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

**Alyne Fernanda Leuch De Souza
Stecanella**

lattes.cnpq.br/1580328265163536

Universidade Paranaense –
UNIPAR, Umuarama, PR

RESUMO - A cúrcuma (*Curcuma longa* L.) ou também conhecida como açafrão, açafrão-da-Índia ou gengibre - amarelo é uma pequena erva aromática, de origem asiática muito cultivada nos países tropicais como planta medicinal ou condimentar. Faz baixar o teor de gordura no sangue e é indicada para o tratamento de dificuldade de digestão e dores resultantes de inflamações reumáticas. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever as propriedades medicinais da cúrcuma. Consumido principalmente na forma de pó seco,

utilizado para coloração alimentícia devido à sua forte coloração amarela, associada aos efeitos terapêuticos e dietéticos os pigmentos responsáveis por essa coloração forte, pertencem à classe dos diferulolmetano, representados pela curcumina, se tornando bastante utilizada como corante. Estudos indicaram que a curcumina apresenta efeitos neuroprotetores, prevenindo a inflamação e o dano oxidativo. Com a referente pesquisa, permitiu-se constatar a importância da e seu grande potencial de utilização, contendo, principalmente, efeito anti-inflamatório e provável efeito neuroprotetor com potencial para o desenvolvimento de medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Plantas medicinais; Curcuma; Erva aromática; Dietéticos; Antioxidante.

1. INTRODUÇÃO

O emprego de plantas como recurso terapêutico é muito antigo. Sua utilização foi baseada no conhecimento intuitivo e abstrato de indivíduos que buscavam tratamento através da flora disponível, aprendizado que foi repassado de geração em geração e ainda é desfrutado nos dias de hoje (FERREIRA *et al.*, 2019; FISCHER, STUMPF, MARIOT, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 80% da população de países em desenvolvimento, como o Brasil, fazem uso da medicina à base de extratos vegetais e muitas comunidades utilizam o conhecimento sobre as plantas medicinais como única opção terapêutica (SILVEIRA; BANDEIRA; ARRAIS, 2008; FERREIRA *et al.*, 2019).

Apesar de ser um país com grande biodiversidade, boa parte da flora brasileira ainda é consumida sem comprovação de suas ações farmacológicas, sendo muitas vezes empregadas de maneira errônea, podendo levar a casos de intoxicação ou interação medicamentosa (JUNIOR; PINTO; MACIEL, 2005; VENDRUSCOLO; MENTZ, 2006). As práticas integrativas e complementares na Saúde Básica, como o uso de fitoterápicos e plantas medicinais utilizam dessa particularidade brasileira, porém apesar de ser um recurso natural, de baixo custo e fácil cultivo, ainda é necessária uma maior orientação aos usuários para uma utilização consciente e segura, a fim de prevenir riscos e enfatizar os benefícios (IANK *et al.*, 2017; GOÉS; SILVA; CASTRO, 2019).

A evolução da pesquisa científica proporcionou um maior conhecimento sobre a utilização correta das plantas, desde a parte etnobotânica, fitoquímica e farmacológica, buscando informações terapêuticas e isenção de toxicidade (FERREIRA *et al.*, 2019). O principal objetivo no estudo de plantas é a descoberta de novos componentes bioativos e a possibilidade de formulação de fitoterápicos seguros e eficazes (ABAD; BERMEJO, 2007). De maneira geral, os fatores que levaram a expansão do uso das plantas como tratamento, além da pesquisa científica, devem-se ao surgimento de efeitos adversos a fármacos sintéticos (SOUZA-MOREIRA; SALGADO; PIETRO, 2008).

2. METODOLOGIA

A revisão da *Curcuma longa* foi realizada em periódicos online em inglês e português e livros de botânica. Para a realização deste estudo foram selecionados artigos científicos disponíveis nas bases eletrônicas de dados: Medline, Pubmed, Scielo e Google acadêmico sem restrição do ano de publicação. Os artigos foram selecionados de acordo com a família, gênero e espécie (incluindo sua espécie sinônima). Os critérios para inclusão foram artigos que se encaixam no objetivo proposto e os critérios para exclusão foram artigos duplicados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 *Curcuma longa* L.

Segundo Maia *et al.* (1995) a cúrcuma é pertencente à família Zingiberaceae, classificado como planta condimentar, por vezes é confundido, no Brasil, com outra espécie, a *Crocus sativus* L., também denominada de açafrão, sendo esta, no entanto, conhecida como o açafrão verdadeiro. Por esse motivo, parece crescer no meio científico o consenso pela denominação da espécie *Curcuma longa* (Koenig), sinonímia de *C. doméstica* (Valet), de cúrcuma ou cúrcuma. É uma planta utilizada há 6.000 anos pela medicina Ayurveda, tradicional na Índia, sendo prescrita na prevenção e controle de desordens físicas que incluem: resfriado, comprometimento de vias aéreas, sinusite, infecções bacterianas, alterações hepáticas, diabetes, feridas, reumatismo, anorexia (WANG *et al.*, 2014; ALMEIDA, 2006; ARAUJO; LEON, 2001)

Dentro das plantas fitoterápicas que tem um rico arsenal terapêutica, se encontra a Açafrão da terra ou cúrcuma longa originária da Índia é cultivada na Ásia em todo o mundo tropical, pertence à família Zingiberácea uma espécie herbácea, planta perene, aromática, caducifolia de folhas grandes, longamente pecioladas, invaginantes e oblongo-lanceoladas. Flores são pequena e amareladas, dispostas em espigas compridas. As raízes terminam em um rizoma elíptico que são compostos por vários rizomas, e os menores, todos marcados em cicatrizes (anéis) de brácteas secas. Cada rizoma mede até 10 cm de comprimento e quando cortados apresenta uma superfície avermelhada e alaranjada. Tem cheiro forte agradável e sabor aromático e picante. (GRASSO; AOYAMA; FURLAM, 2017).

3.2 Aspectos Agronômicos De Cultivo

A cúrcuma tem um rizoma principal longo, com várias ramificações menores, todo marcado em anéis de brácteas secas, esses rizomas separados ou as suas ramificações são plantados em terreno arenoso, adubado e bem drenado. (MATOS, 2002)

A cúrcuma se reproduz por pedaços de rizoma contendo as gemas, ou seja, raiz da planta. Trata-se de uma planta resistente e de fácil plantio, visto que apenas uma gema dá início a uma planta saudável. Após plantada, ela se expande e se alastra por baixo da terra e vai soltando suas hastes para fora da terra, de modo a produzir folhas que irão fazer sua fotossíntese.

Por ser uma planta perene, pode ser cultivada a qualquer época do ano sendo que a planta gosta mais de temperatura quente, por isto se dá tão bem em latitudes tropicais como o do Brasil, onde as temperaturas geralmente estão entre 20 e 35°C.

Com relação ao solo, prefere solos argilosos e com muita matéria orgânica, tanto que a EMBRAPA recomenda uso de adubo orgânico como esterco de porco, gado ou até mesmo a cama de frango. Com relação ao plantio, Embora PURSEGLOVE (1972) e HERTWIG (1986) afirma ser uma planta perene, o estudo de (CECÍLIO FILHO, 2004) onde analisa a comparação do plantio realizados em 20/out, 20/nov, 20/dez e 20/jan, onde os ciclos foram de 270, 240, 210 e 180 dias, respectivamente, demonstra que a temperatura e estações influenciam e muito na vitalidade e produção. Quanto a extração, por ser uma planta onde usamos os tubérculos, recomenda-se que seja feita a extração após a floração, onde suas folhas secam e caem. Para o cultivo em campo aberto, recomenda-se fileira com 50 a 70 centímetros, para que a planta possa se alastrar com facilidade e absorver os nutrientes da área, gerando uma melhor qualidade dos tubérculos. Caso o intuito seja cultivá-las em casa, deve se lembrar de plantar em vasos grande, com boa profundidade, pois afinal o objetivo é colheita de tubérculos e estes precisa de área para crescer.

3.3 Uso Popular

Inicialmente era apreciada por seu valor alimentício com propriedades similares ao gengibre, posteriormente ganhou espaço por suas propriedades etnomedicinais que incluem: atividade hepática, gastroprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-HIV, hipolipemiante, hipoglicemiante, antiagregante, dermatológica, oftalmológica, antioxidante, em oncologia, no sistema respiratório, no sistema reprodutor, no sistema digestório e no sistema nervoso central (ALONSO, 2016)

Tem como uso de baixar o teor de colesterol e triglicerídeos no sangue é indicada para o tratamento de dificuldade de digestão e dores resultantes de inflamações reumáticas (FERRO, 2008). Também é indicada para tratamento de prisão de ventre habitual por estimular a secreção da bÍlis (MATOS, 2002).

Existem vários dados na literatura que indicam uma grande variedade de atividades farmacológicas para *C. longa*, comprovando atividades anti-inflamatória, antiviral, antibactericida, antioxidante, antifúngica, anticarcinogênica, entre outras ações terapêuticas. (LENON; ARAÚJO, 2001)

3.4 Compostos Fitoquímicos

Para verificar o composto fitoquímico da *C. longa* realizaram extrações sequenciais com solventes de polaridade crescente para os rizomas de *C. longa*. Testes gerais de identificação revelaram para o extrato hexânico: ausência de taninos, alcalóides, saponinas, glicosídeos cardiotônicos, flavonoides e terpenoides. Por outro lado, o extrato diclorometânico evidenciou presença de taninos, alcalóides, glicosídeos cardiotônicos e terpenóides. Para o extrato acetato de etila, os testes foram positivos para alcalóides, glicosídeos cardiotônicos e terpenóides. No extrato etanólico observou-se presença de taninos, alcalóides, flavonoides e terpenoides. Somente os flavonóides foram identificados no extrato metanólico e as saponinas no extrato aquoso. Entretanto, outro estudo revelou, para o extrato aquoso, testes positivos para flavonoides e alcalóides e ausência de glicosídeos, açúcar redutor, taninos e saponinas (Chakraborty B et al; 2012).

Para o extrato hidroalcoólico dos rizomas de *C. longa* é relatada a presença de alcalóides, açúcares redutores, glicosídeos, taninos, resinas, saponinas, esteróis e óleos fixos (Govind P; 2011). Em óleos essenciais de *C. longa* os compostos principais são a turmerona (cerca de 59%), d-hidroturmerona: zingibereno (25%), α -felondrena (1%), d-sabineno (0,6%), cineol (1%) e borneol (0,5%) (CECILIO FILHO, 2000), foram encontrados outros compostos: β -cariofileno (0,2%), β -farneseno (0,2%), ar-curcumeno (1,4%), β -curcumeno (2,5%), β -sesquifelandreno (2,4%), β bisabolol (0,3%), ar-turmerol (0,9%), curcufenol (0,6%), α -atlantona e menos de (0,5%) de α felandrena, p-cimeno, limoneno, 1,8-cineol, cânfora, β -elemeno e germacrona (ZWAVING, 1992).

3.5 Estudos Farmacológicos

O princípio ativo a curcumina, característico da raiz do açafrão-da-terra (*Curcuma longa*). Contém um conjunto de substâncias denominadas curcuminoides, incluindo a curcumina, que é um composto polifenólico responsável pela cor amarela característica da planta (PINTÃO, 2018). Estudos demonstraram que os curcuminoides inibem a atividade de moléculas responsáveis pela mediação da dor e da inflamação. Dessa forma, a partir da inibição desses alvos moleculares, o extrato seco especializado de *Curcuma longa* é capaz de controlar o processo inflamatório.

A curcumina é insolúvel em água, pouco solúvel em éter, e altamente solúvel em álcoois metílicos e etílicos (ORSOLIN; NEPOMUCENO, 2009). Apresenta alta estabilidade em diferentes pH, principalmente em pH ácido do estômago (ALONSO, 2016).

Existem vários dados na literatura que indicam uma grande variedade de atividades farmacológicas para *C. longa*, comprovando atividades anti-inflamatória, antiviral, antibactericida, antioxidante, antifúngica, anti carcinogênica, entre outras ações terapêuticas (ARAUJO, 2001).

Apresenta ainda propriedade antioxidante, por meio da presença de compostos fenólicos, como os curcuminoides, os quais inibem a produção de espécies reativas de oxigênio, protegendo nosso organismo de danos ocasionados pelo estresse oxidativo (ARAUJO, 2001). Compostos de *C. longa* também podem interferir em outros processos celulares diferentes, tais como a ativação do apoptose, inibição da agregação de plaquetas, inibição da produção de citocinas inflamatórias e inibição de ciclo-oxigenases (BALASUBRAMANYAM, 2003). Os principais componentes do óleo essencial desta planta são os sesquiterpenos ar-turmerone, α -turmerone e β -turmerone, seguido por α -santaleno e ar-curcumeno (SINGH et al., 2010) ar-turmerol (SINGH; SINGH; MAURYA; 2002).

3.6 Estudos Toxicológicos

Não houve relato de toxicidade, ainda que em grandes doses (500 a 8000 mg/dia por 3 meses), podem ocorrer casos raros de desconforto gastrointestinal e dilatação intestinais. O uso da *Curcuma longa* é contraindicado para pessoas que possuem cálculos biliares, obstrução dos ductos biliares e úlcera gastroduodenal. Além disso, não se deve ser usado com anticoagulantes, pois, a medicações que alterem suas características de coagulação como antiagregante plaquetário, anticoagulante, heparina de baixo peso molecular e agente trombolíticos, é contraindicado uso da *Cúrcuma* (MALLMANN, 2012). Apesar de ser relatado a curcumina como GRAS (Geralmente considerada segura), existem alguns relatos de estudos realizados em 1993 pelo NTP (Programa nacional de toxicologia EUA). Em roedores mostrou toxicidade em grande concentração. Ainda não há relato de estudos em longo prazo que determine os efeitos tóxicos ou adversos da curcumina, pois, esses estudos são necessários para comprovarem a segurança do seu uso. (SOUZA. *et al.*, 2018)

4. CONCLUSÃO

A comunidade científica busca encontrar compostos ativos com baixos efeitos colaterais e significativa atividade farmacológica. A *Curcuma Longa* possui substâncias chamadas curcuminóides, incluindo a curcumina, que comprovadamente ajudam no tratamento de processos inflamatórios, sobretudo ligados às doenças reumatológicas, mas também em doenças do trato digestivo e na redução de lipídeos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. P. **Caracterização de pigmentos da *Curcuma longa*, L.**, avaliação da atividade antimicrobiana, morfogênese in vitro na produção de curcuminóides e óleos essenciais. Dissertação de Doutorado. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2006, p. 120.

ALONSO, J. Curcuma. In: ALONSO, J. **Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos**. São Paulo: A C Farmacêutica, 2016. p. 364 – 373.

ARAUJO, C. A. C.; LEON, L. L. Biological activities of *Curcuma longa* L. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. v. 96. n. 5, p. 723-728, 2001.

BALASUBRAMANYAM, M., KOTESWARI, A. A., KUMAR, R. S., MONICKARAJ S. F., MAHESWARI, J. U., MOHAN V. **Curcumin induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: novel therapeutic implications**. J Biosci. 2003 Dec;28(6):715-21.

CECILIO FILHO, B.A. et al. Curcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potencial, **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 1, p.171-175, 2000.

CECILIO FILHO, B.A. et al. *Ciência Rural*, v. 34, n.4, jul-ago, 2004. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.4, p.1021-1026, jul-ago, 2004

CHAKRABORTY B., SENGUPTA M. Boosting of nonspecific host response by aromatic spices turmeric and ginger in immunocompromised mice. **Cellular Immunology**. 2012: 280: 92–100. 79.

FERREIRA, E. T.; *et al.* The use of medicinal and phytotherapy plants: an integrational review on the nurses' performance. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, p. 1511-1523. 2019.

FISCHER, C. H.; STUMPF, E. R. T.; MARIOT, M. P. A construção de uma prática pedagógica a partir do conhecimento familiar sobre plantas medicinais. **Revista Educar Mais**, v. 3, p. 56-68. 2019.

GOVIND, P. Active principles and median lethal dose of *Curcuma Longa* Linn. **International Research Journal of Pharmacy**. 2011; 2(5): 239-241.

GRASSO, E. D. C., AOYAMA, E. M., FURLAN, M. R. Ação antiinflamatória de *Curcuma longa* L. (ZINGIBERACEAE). **Revista Eletrônica Thesis**, São Paulo, (28), 117-129, 2017.

LEON, L.L., ARAÚJO, C.A.C. **Biological activities of *Curcuma longa* L.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001 Jul;96(5):723-8.

MAIA, N.B, BOVI, O.A., DUARTE, F.R., *et al.* Influência de tipos de rizomas de multiplicação no crescimento de *Curcuma longa* L. (Cúrcuma). **Bragantia**, Campinas, v. 54, n. 1, p. 33- 7,1995.

MALLMANN, L. M., Kümmel, L. M. S., & Rosa, N. B. S. (2012). **Ação da cúrcuma longa no processo de envelhecimento**. Monografia apresentada ao curso de pós-graduação Lato sensu da CKS Educação Avançada em Saúde e da UNIFIL – Centro Universitário Filadélfia. Porto Alegre.

ORSOLIN, P. C.; NEPOMUCENO, J. C. **Potencial carcinogênico do açafrão** (*Curcuma longa* L.) identificado por meio de teste para detecção de clones de tumor em

Drosophila melanigaster. Revista do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e Extensão do UNIPAM. Patos de Minas: UNIPAM, v. 6, p. 55-69. Out, 2009.

PINTÃO, A. M.; SILVA, F. **A Verdade Sobre O Açafrão**. Workshop Plantas Medicinais e Fitoterapêuticas nos Trópicos. IICT /CCCM, 29, 30 e 31 de outubro de 2008.

SHAREEF, H.K. et al. Antibacterial effect of ginger (*Zingiber officinale*) roscoe and bioactive chemical analysis using gas chromatography mass spectrum. **Oriental Journal of Chemistry**. v.32, p.817-837. 2016.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 618-626. 2008.

SINGH, G.; SINGH, O.P.; MAURYA, S. **Chemical and biocidal investigations on essential oils of some Indian Curcuma species**. Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials. v.45, p.75-81, 2002.

SINGH, G. et al. **Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric** (*Curcuma longa* Linn.). Food and Chemical Toxicology. v. 48. n. 4. 2010. p. 1026-1031. FD VFG

SOUZA.S. J et al, Potencial Uso da Cúrcuma Longa Como AntiInflamatório, Rev. **Enfermagem e Saúde Coletiva**, 3(1)18-23, 2018

WANG, X. et al. Effects of curcuminoids identified in rhizomes of *Curcuma longa* on BACE-1 inhibitory and behavioral activity and lifespan of Alzheimer's disease *Drosophila* models. BMC Complement Altern Med, v. 14, p. 88, 2014.

ZWAVING, J.H., BOS, R. Analysis of the essential oils of five *Curcuma* species. **Flavour and Fragrance Journal**, Chichester, v. 7, p. 19-22, 1992.

CULTIVATION AND ETHNOPHARMACOLOGY OF *CURCUMA LONGA* L.: A REVIEW

ABSTRACT - Turmeric (*Curcuma longa* L.) also known as saffron or ginger - yellow is a small aromatic herb, of Asian origin widely cultivated in tropical countries as a medicinal or spice plant. It lowers the blood fat content and is indicated for the treatment of digestion difficulties and pain resulting from rheumatic inflammation. This bibliographic review aims to describe the medicinal properties of turmeric. Consumed mainly in the form of dry powder, used for food coloring due to its strong yellow color, associated with the therapeutic and dietary effects. The pigments responsible for this strong color, belong to the class of diferuloylmethane, represented by curcumin, becoming widely used as dye. Studies have indicated that curcumin has neuroprotective effects, preventing inflammation and oxidative damage. With the related research, it was possible to verify the importance of turmeric and its great potential for use, containing, mainly, anti-inflammatory effect and probable neuroprotective effect with potential for the development of medicines.

KEYWORDS: Medicinal plants; Turmeric; Aromatic herb; Dietary, Antioxidant.

AVALIAÇÃO FARMACOGNÓSTICA DA DROGA VEGETAL CIPÓ-PRATA (*Banisteriopsis gardneriana* [A. JUSS.] W. R. ANDERSON & B. GATES)

Adrieli Valdira Scheffler

lattes.cnpq.br/1470446060995412

Universidade Anhanguera de São
Paulo, São Paulo/SP

Luis Carlos Marques

lattes.cnpq.br/0767532341068749

Universidade Anhanguera de São
Paulo, São Paulo/SP

Josiane Silva Araújo

lattes.cnpq.br/8479725441583807

Universidade Estadual do Piauí,
Campo Maior/PI

RESUMO - A utilização da cultura popular em forma de fitoterapia, promove o comércio de várias drogas vegetais no Brasil, um desses conhecimentos culturais se refere ao popularmente denominado cipó-prata, envolvendo folhas de várias espécies do gênero *Banisteriopsis*, da família Malpighiaceae. O uso popular do cipó-prata se refere às raízes como anti-inflamatórias, para hemorragias ovarianas, nefrites e blenorreias, e os ramos com folhas e flores para problemas renais, cálculos dos rins e como diuréticos. Macroscopicamente suas folhas

apresentam consistência papirácea com coloração verde escuro na parte superior e na parte inferior prateada. Sua lâmina foliar possui contorno elíptico, ápice acuminado e a base arredondada e simétrica, a margem é lisa e levemente sinuosa, e sua nervação penínérvea. O seu pecíolo tem como aspecto geral curvo, com presença de um par de glândulas em sua base, caracterizadas como nectários extraflorais. Microscopicamente na epiderme inferior encontra-se tricomas tectores unicelulares de parede lisa, pontiagudos e espessos e tricomas em formato “rabo de baleia”, que lembra o formato de T. Na triagem fitoquímica encontrou-se a presença de alcaloides, flavonoides, mucilagens, saponinas e taninos do tipo condensado e indicativo para triterpenos. Obtiveram-se os valores de 2,5% de fenóis totais, 4,7% de flavonoides totais e 2,0% de saponinas. Na avaliação da atividade supressora de radicais livres encontrou-se a $CE_{50}=4,06 \mu\text{g/mL}$ e a cromatografia em camada delgada evidenciou duas manchas com Rfs calculados como sendo cerca de 0,5 e 0,9. Assim, os dados da presente análise caracterizam a droga vegetal como folhas de *Banisteriopsis*

gardneriana.

PALAVRAS-CHAVE: *Banisteriopsis gardneriana*; Cipó-prata; Avaliação farmacognóstica.

1. INTRODUÇÃO

O Brasil é o país com a maior diversidade genética vegetal do mundo, contando com mais de 55.000 espécies catalogadas (GUERRA; NODARI, 2007). Segundo a Organização Mundial da Saúde 80% da população dos países em desenvolvimento confia em plantas medicinais para o tratamento primário das mais diversas enfermidades. A fitoterapia tem sido uma opção medicamentosa bem aceita e acessível à população mundial e, no caso do Brasil, é adequada para as necessidades locais de centenas de municípios brasileiros no atendimento primário à saúde (ELDIN; DUNFORD, 2001).

A cultura popular estimula o comércio dessas drogas vegetais promovendo a comercialização das plantas em larga escala. Assim, a ciência farmacêutica, particularmente através da farmacognosia, tem procurado contribuir com o conhecimento desses materiais vegetais oriundos da medicina popular que chegam ao nível comercial (SILVA, 2010). Esse conhecimento farmacognóstico se expressa na adequada identificação botânica dos materiais comercializados e utilizados bem como na determinação técnica. Em conjunto, esses dados compõem as monografias farmacopeicas consideradas fundamentais para garantir a qualidade das matérias primas farmacêuticas (FARIAS, 2004).

Um desses conhecimentos populares refere-se ao denominado “cipó-prata”, envolvendo folhas de várias espécies do gênero *Banisteriopsis* C.B.Rob. ex Small, da família Malpighiaceae. As plantas desta família são dicotiledôneas tropicais e subtropicais, envolvendo cerca de 1.250 espécies distribuídas em 65 gêneros. No Brasil, são encontrados cerca de 46 gêneros com aproximadamente 588 espécies distribuídas em diversas formações vegetais (ALMEIDA et al., 2020).

2. REVISÃO DA LITERATURA

Os representantes de Malpighiaceae podem ser árvores, arbustos, lianas ou ocasionalmente ervas perenes. Apresentam tricomas variados, mas sempre unicelulares normalmente ramificados em dois braços em forma de T, V ou Y (JUDD et al., 1999; ARAÚJO et al., 2010). Alguns gêneros dessa família são: *Banisteriopsis*, *Callaeum* Small, *Echinopterys* A. Juss., *Heteropterys* Kunth, *Mascagnia* (Bertero ex DC.) Bertero e *Stigmaphyllon* A. Juss. (ANDERSON, 1993).

Banisteriopsis cerca 92 espécies que podem ser encontradas nos trópicos do hemisfério ocidental, estendendo-se ao norte até o México e ao sul até a Argentina. Em quase todos os estados brasileiros apresenta uma

grande representatividade em diferentes tipos de vegetação, sendo que 48 das 92 espécies tem sua ocorrência confirmada no Brasil. Este gênero é considerado um dos mais complexos de Malpighiaceae, além de apresentar diversos problemas nomenclaturais, sendo difíceis de serem distinguidos pelos caracteres morfológicos comumente utilizados (GATES, 1982; ARAÚJO et al., 2020; ALMEIDA et al., 2020).

Em relação às espécies chamadas de cipó-prata, destaca-se *Banisteriopsis argyrophylla* (A.Juss.) B.Gates, que é citada nos livros de fitoterapia popular e em informações populares particularmente do estado de Minas Gerais (RODRIGUES; CARVALHO, 2007). Essa espécie, embora seja a mais citada, apresenta poucos estudos químicos ou farmacológicos. Nesse levantamento, além de *B. argyrophylla*, outras espécies são citadas como cipó-prata, tais como *Banisteriopsis campestris* (A.Juss.) Little, *B. laevifolia* (A.Juss.) B.Gates e *B. megaphylla* (A.Juss.) B.Gates. O uso popular se refere às raízes como anti-inflamatórias, para hemorragias ovarianas, nefrites e blenorreias, e os ramos com folhas e flores para problemas renais, cálculos dos rins e como diuréticos.

Segundo Frias et al. (2012), embora ainda pouco estudado salvo *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton, este gênero mostra-se rico em alcalóides, flavonóides, taninos e terpenóides, embora com grande diversidade entre as espécies, e se constitui num grupo taxonômico promissor para a busca de protótipos fitoquímicos para diversas patologias. Conforme Torezan-Silingardi (2007) está crescendo o uso de espécies de Malpighiaceae utilizadas pela indústria farmacêutica e por órgãos de saúde pública como, por exemplo, o chá da raiz de *B. argyrophylla* empregado contra inflamações e problemas hepáticos. Porém ainda ocorre o uso indiscriminado e faltam maiores informações das características e componentes das plantas comercializadas, aspectos que estimularam esta pesquisa.

3. OBJETIVOS

Realizar análises farmacognósticas das folhas de uma das espécies de *Banisteriopsis* popularmente denominada como cipó-prata.

3.1. Objetivos específicos

Buscar a identificação botânica da droga vegetal;

Desenvolver especificações farmacognósticas, nos moldes de uma monografia farmacopéica, envolvendo dados organolépticos, macro e microscópicos, físico-químicos, fitoquímicos preliminares, doseamentos de grupos de substâncias ativas e cromatografia em camada delgada.

4. METODOLOGIA

A coleta foi realizada em novembro de 2013 no município de Chapada

dos Guimarães/MT. O lote foi seco a sombra por uma semana, pulverizado em moinho de facas e armazenado. A identificação foi feita por envio de dados à especialista na família Malpighiaceae com base em fotos macro e microscópicas. A caracterização farmacobotânica, testes físico-químicos, índice de espuma e intumescência seguiram a Farmacopeia Brasileira (2010). Os doseamentos de fenóis totais e flavonoides foram realizados conforme Do Rio (1996) e de saponinas conforme Vigo e colaboradores (2003). A atividade supressora de radicais livres seguiu Bankova; Marcucci (2000). Por fim, através da referência de Wagner; Bladt (1996) realizou-se o perfil em cromatografia de camada delgada voltado para alcaloides

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Identificação botânica

Amostras de cipó-prata foram obtidas na Mata da Cachoeirinha, cidade de Chapada dos Guimarães/MT, na data de 18/11/2013 (Figura 1-A). Foram coletadas quantidades de folhas suficientes para as análises e obtenção de exsiccatas (Figura 1-B). A identificação foi realizada pela doutora em Botânica e professora adjunta da Universidade Estadual do Piauí (PI), Josiane Silva Araújo. Os dados morfológicos e fotos microscópicas dos exemplares colhidos foram enviados para comparação confirmando-se, através de chave de identificação, a amostra como sendo *Banisteriopsis gardneriana*.

5.2. Caracterização farmacobotânica

5.2.1. Características organolépticas

As folhas apresentaram consistência papirácea, com coloração verde escura na parte superior (Figura 1-C) e prateada na parte inferior (Figura 1-D). Seu odor é levemente herbáceo, não característico, com sabor adstringente e pouco mucilaginoso. A face daxial, de coloração verde escura, mostra marcas esbranquiçadas quando sofre algum trauma ou pressão.

5.2.2. Características macroscópicas

A lâmina foliar tem contorno elíptico, ápice acuminado, base arredondada e simétrica, margem lisa e levemente sinuosa e nervação penínervia. O pecíolo é curvo com inserção lateral, côncavo-convexo (canaletado) em secção transversal, com superfície estriada; na sua base está presente um par de glândulas, caracterizadas como nectários extraflorais (Figura 1-E). Quanto ao tato, o limbo é levemente áspero na face superior e sedoso na inferior. Quanto ao aspecto visual, na parte superior é classificada como glabra ou glabrescente e na inferior pubescente.

O tamanho das folhas varia de 13,5 a 16,5 cm de comprimento e de 6,3 a 7,5 cm de largura, sem pontos translúcidos. A nervura central na face superior não é saliente; já na face inferior a saliência é mais evidente desde o pecíolo decrescendo até $\frac{3}{4}$ em direção ao ápice. Suas nervuras secundárias partem da nervura primária em direção ao bordo formando um leve arco que não chega até o bordo, diluindo-se em nervuras menores. Com respeito ao ponto de inserção das nervuras secundárias em relação a primária, existe uma assimetria entre a nervura do lado esquerdo e a nervura do lado direito, assimetria essa que se torna cada vez mais evidente da região do pecíolo em direção a região do ápice.

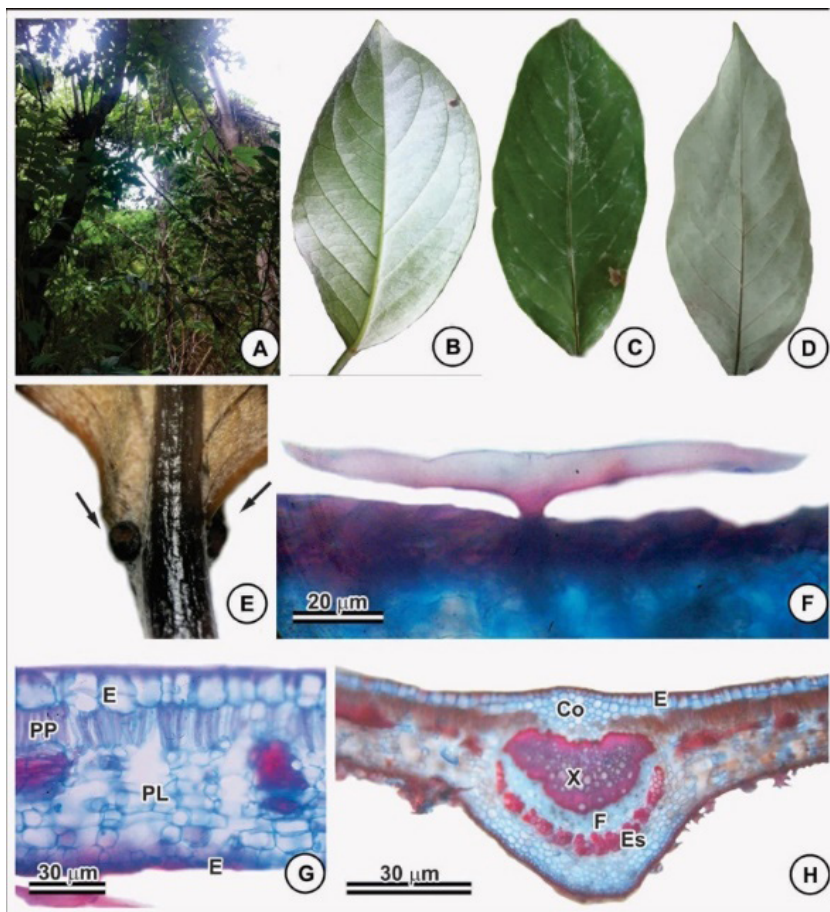
5.2.3. Características microscópicas

Epiderme uniestratificada, sendo a superior formada por células maiores que a inferior (cerca de cinco vezes menor). Na face abaxial encontram-se tricomas tectores em quantidade média do tipo unicelulares de parede lisa, pontiagudos e espessos; presença de tricomas tectores unicelulares de parede lisa de formato 'rabo de baleia', que lembra o formato T citado na literatura (Figura 1-D).

O mesofilo é dorsiventral (formado por parênquima paliçádico na face adaxial e lacunoso na abaxial), ressaltando-se a presença de cristais prismáticos na região do parênquima paliçádico (Figura 1-E). Na nervura central encontra-se colênquima anelar abaixo da epiderme nas duas faces da folha, feixe vascular em forma de arco aberto sem extremidades convolutas, circundado por esclerênquima; na região do floema encontram-se cristais de oxalato de cálcio no formato de drusas (Figura 1-F).

Com base na literatura de Araújo et al. (2020), os achados (presença de um par de glândulas nas folhas sendo na porção distal do pecíolo, presença de tricomas em forma de Y e folhas dorsiventrais) confirmam que o material em análise é oriundo de *Banisteriopsis gardneriana*.

Figura 1: Detalhes gerais, macroscópicos e microscópicos das folhas de *B. gardneriana*



A- Local da coleta. **B-** Folha. **C-** Face adaxial da folha. **D-** Face abaxial da folha. **E-** Par de nectários extraflorais presentes na base do pecíolo (100x). **F-** Tricoma tector em T. **G-** Mesofilo. **H-** Nervura Central. Abreviatura: E- epiderme; Es- Esclerênquima; F- Floema; PL- Parênquima lacunoso; PP- Parênquima paliçádico; X- Xilema; seta-nectários.

5.3. Análises físico-químicas

Os testes foram realizados conforme a Farmacopéia Brasileira (2010), utilizando, sempre que possível (análise em triplicata) (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados dos testes físico-químicos realizados com as folhas da *Banisteriopsis gardneriana*

Teste	Média ± *DP (%)	**CV
Perda por dessecação	9,3 ± 0,1	1,1
Cinzas totais	4,4 ± 0,4	8,9
Cinzas insolúveis	0,5 ± 0,2	39
Teor de extrativos (aquoso)	17,0 ± 0,1	0,4

*DP = Desvio Padrão; **CV = Coeficiente de variação em porcentagem

A perda por dessecação representa quanto de água e substâncias voláteis encontram-se no material. Os valores obtidos, de 9,3%, estão de acordo com a variação usual citada na Farmacopeia de 8-14%. As espécies de *Banisteriopsis* geralmente não apresentam óleos essenciais, portanto a perda obtida deve tratar-se principalmente de água.

A determinação de cinzas totais verifica a quantidade de impurezas inorgânicas de substâncias residuais não voláteis no processo de incineração, encontrando-se minerais presentes nos tecidos vegetais como ferro, magnésio ou cálcio, e materiais estranhos especialmente areia e terra aderidas à superfície da droga. Quando se faz o teste de cinzas insolúveis, restam apenas os materiais estranhos (sílica), que são originários de más preparações, valores sempre citados nas monografias farmacopeicas, mas de ampla variação de acordo com a espécie vegetal, sem uma especificação máxima e mínima possível. Os resultados obtidos com a *B. gardneriana*, sendo respectivamente de 4,4% e 0,5%, por absoluta falta de comparação servem agora como especificação que evidencia a qualidade da matéria prima e da sua preparação.

O teor de extrativos aquoso indica a porcentagem de constituintes hidrossolúveis extraíveis da droga vegetal, porém não apresenta também uma especificação de valores máximos e mínimos possível, tendo ampla variação de acordo com a espécie vegetal. Por exemplo, foram encontrados 30% para *Heteropterys aphrodisiaca*, 42,5% para *Jasminum officinale*, 34,8% para *Vernonia cognata*, dentre outros (MARQUES et al., 2007; ALPIOVEZZA et al., 2012; PINTO, 2012). Para *B. gardneriana*, encontrou-se o valor de 17,0%, servindo como parâmetro adicional de caracterização dessa droga vegetal. Para comparação dos dados obtidos com os de outras espécies do mesmo gênero disponíveis na literatura, encontrou-se o conjunto de dados obtidos por Munhoz (2014) a partir de material vegetal comercializado como *B. argyrophylla* (Tabela 2).

Dessa comparação, verifica-se que apenas o teor de extrativos é distinto e poderia ser usado em casos de adulterações, com os outros valores sendo mais próximos, como os de cinzas totais e insolúveis; já a diferença em perda por dessecação é bastante variável, inclusive em relação ao armazenamento e à umidade do ambiente, não devendo ser adotada como parâmetro diferenciador.

Destaque-se que os casos de adulterações são muito frequentes, pois existem várias espécies sendo comercializadas como cipó-prata e não há especificações de qualidade para distingui-las, apenas botanicamente, o que se torna muito complicado devido a sua complexidade morfológica.

Tabela 2: Comparações dos valores das médias obtidas das análises físico-químicas realizadas com *Banisteriopsis* sp e *B. gardneriana*

Testes	<i>Banisteriopsis</i> sp (%)	<i>Banisteriopsis gardneriana</i> (%)
Perda por dessecação	6,6	9,3
Cinzas totais	5,2	4,4
Cinzas insolúveis	0,4	0,5
Teor de extrativos	4,3	17,0

Fonte: MUNHOZ (2014)

5.4. Resultados fitoquímicos preliminares

Foi realizada a análise fitoquímica preliminar conforme a literatura, obtendo assim os resultados para *Banisteriopsis gardneriana* (Quadro 1).

Quadro 1: Resultados dos testes fitoquímicos realizados com as folhas de *Banisteriopsis gardneriana*

Teste	Resultado
Alcalóides	+
Antracênicos (teste direto)	Negativo
Cardiotônicos	Negativo
Cumarinas	Negativo
Esteróides / Triterpenos	+ (indicativo para Triterpenos)
Flavonóides	+
Mucilagens	+
Saponinas	+
Taninos	+
Subclasse de hidrolisáveis	Negativo
Subclasse de condensados	+

Na busca de comparação com dados similares da literatura, nenhuma outra pesquisa fitoquímica preliminar foi encontrada para *B. gardneriana*. Encontrou-se o estudo realizado por Oki (2005) com *B. argyrophylla*, o qual obteve resultados negativos para alcaloides e cianogênicos e positivos para taninos condensados, com teores variando de 3,8 a 13,3% entre folhas jovens e adultas e nas estações secas ou chuvosas. Frias et al. (2011) avaliaram *B. anisandra* e encontraram, também, alcaloides, flavonoides e taninos condensados, mas negativo para saponinas. Essas variações certamente podem ocorrer, mas vale destacar que a família Malpigiaceae é tipicamente rica em alcaloides, com *B. caapi* como a espécie mais destacada em relação a essa classe.

5.5. Doseamento de classes de substâncias ativas

Os resultados quantitativos das várias classes fitoquímicas verificadas como presentes nas folhas de *Banisteriopsis gardneriana* estão expressas na tabela 3. Para o cálculo de fenóis totais construiu-se a curva padrão a partir das leituras das absorbâncias das soluções aquosas de fenol (Synth), onde apresentou a linear $R^2 = 0,9969$ (GLASL, 1983). Já para o

cálculo de flavonoides totais utilizou-se soluções metanólicas de quercetina, onde a partir da leitura de suas absorbâncias construiu-se a curva padrão encontrando a linear $R^2 = 0,9982$ (MARCUCCI, 2004). Para o doseamento de saponinas utilizou-se a metodologia de Vigo et al. (2003), e com a curva padrão de saponina encontrou-se a linear de $R^2 = 0,9581$.

Tabela 3: Resultados para os testes semi e quantitativos obtidos com as folhas de *Banisteriopsis gardneriana*

Teste	N	Média \pm *DP	**CV (%)
Índice de espuma	3	139 \pm 24 mL	17,3
Índice de intumescimento	3	2,0 \pm 0,1 mL	5,0
Fenóis totais	12	2,5% \pm 0,04	1,6
Flavonóides totais	18	4,7% \pm 0,15	3,3
Saponinas totais	3	2,0% \pm 0,2%	10,0

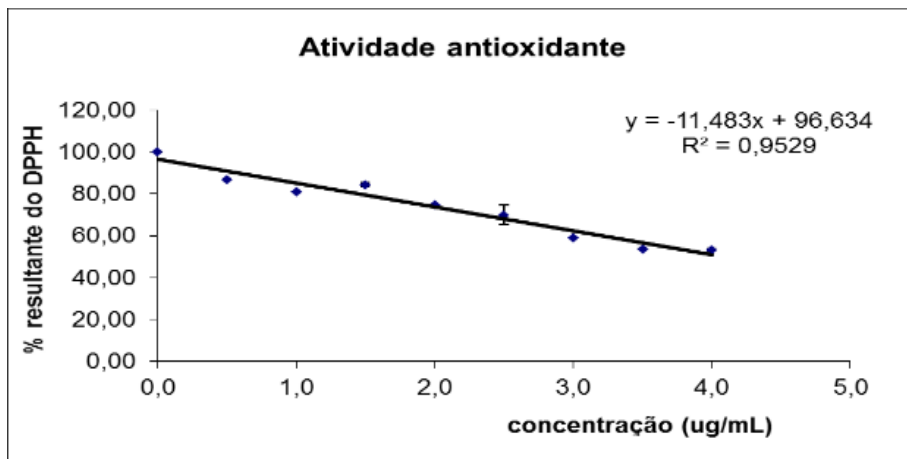
*DP = Desvio Padrão; **CV = Coeficiente de variação em porcentagem

5.6. Avaliação da atividade supressora de radicais livres

Foi realizado o cálculo do teor de sólidos solúveis onde se chegou ao resultado de 0,6%. Posteriormente o teste foi realizado através do método fotolorimétrico onde foi avaliada descoloração o radical estável DPPH, o qual sofreu redução pelos antioxidantes com mudança de coloração violeta para amarela a incolor de acordo com a concentração da substância redutora. Essa atividade antioxidante foi verificada numa porcentagem de consumo do radical difenilpicrilidrazila (DPPH).

Foi realizado um gráfico para cálculo da porcentagem de DPPH restante (%) e a concentração da amostra testada em $\mu\text{g/mL}$ (Figura 2). A partir destes resultados calculou-se a CE_{50} onde encontrou-se o valor de 4,06 $\mu\text{g/mL}$. A CE_{50} é concentração efetiva que elimina 50% dos radicais livres, indicando o quão antioxidante é a amostra, isto é quanto menor o valor da CE_{50} mais ativa é a amostra.

Figura 2: Consumo do radical DPPH em presença da droga vegetal *Banisteriopsis gardneriana*



Em comparação com espécies semelhantes, estudos evidenciaram CE_{50} de 3,50 $\mu\text{g/mL}$ para *B. campestris*, 4,80 $\mu\text{g/mL}$ para *B. argyrophylla* e 6,50 $\mu\text{g/mL}$ para *B. oxyclada*. (ROCHA, 2018; OLIVEIRA, 2016; MARTINS, 2018). Reynertson e colaboradores (2005) discorrem que valores de CE_{50} abaixo de 50 $\mu\text{g/mL}^{-1}$ apresentam potencial antioxidante elevado. Com isso verifica-se que o valor encontrado neste estudo de 4,06 $\mu\text{g/mL}$ é expressivamente baixo, conferindo excelente atividade antioxidante para *Banisteriopsis gardneriana*.

5.7. Perfil em cromatografia de camada delgada voltado para alcaloides

O eluente utilizado para a cromatografia foi acetato de etila, metanol e água (100:13,5:10), com revelador vanilina sulfúrica (WAGNER; BLADT, 1996). O sistema utilizado mostrou-se adequado à presente droga vegetal, evidenciando pelo menos duas manchas bem separadas, de coloração marrom, com Rfs calculados como cerca de 0,5 e 0,9 (Figura 3).

Figura 3: Cromatografia em camada delgada das folhas de *Banisteriopsis gardneriana* com sistema para alcalóides



6. CONCLUSÃO

Através da identificação botânica, a amostra de cipó-prata foi confirmada como sendo a espécie *Banisteriopsis gardneriana* através de características como presença de um par de glândulas nas folhas na porção distal do pecíolo e tricomas em forma de T e folhas dorsiventrals.

Como o Brasil tem a flora mais diversa do mundo e a sua população utiliza plantas medicinais rotineiramente, este trabalho tem importância por contribuir à caracterização farmacognóstica da espécie *Banisteriopsis gardneriana*, utilizada na fitoterapia, porém sem nenhuma determinação técnica ou parâmetros de avaliação quali ou quantitativa.

Conclui-se, com este estudo, que as características determinadas podem servir como parâmetros farmacopeicos para futuras identificações da espécie, assim como estimular o estudo das propriedades químicas para prevenção e tratamento de doenças tais como hemorragias ovarianas, nefrites, blenorreias, problemas renais, cálculos dos rins e como diuréticos.

Assim propõe-se uma estrutura geral de uma monografia farmacopeica para as folhas de *Banisteriopsis gardneriana*, conforme modelo abaixo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, R. F.; FRANCENER, A.; PESSOA, C.; SEBASTIANI, R.; OLIVEIRA, Y. R.; AMORIM, A. M. A.; MAMEDE, M. C. H. 2020. *Malpighiaceae in Flora do Brasil*

2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB155>>. Acesso em: 26 set. 2021.

ALPIOVEZZA, A. R.; PINTO, M. S.; GONÇALVES, I. D.; BARBOSA, A. P.; ARAÚJO, F. R. C.; MENDONÇA, S.; MARCUCCI, M. C.; MARQUES, L.C. **Avaliação Farmacognóstica da Droga Vegetal Flores de Jasmim**. Revista Fitos, Vol. 7 - nº 04 – Out./Dez. 2012.

ANDERSON, W. R. **Chromosome numbers of neotropical Malpighiaceae. Contributions from the University of Michigan**. Herbarium, v. 19, p. 341-354, 1993.

ARAÚJO, J. S.; AZEVEDO, A. A.; SILVA, L. C.; MEIRA, R. M. S. A. 2010. **Leaf anatomy as na additional taxonomy tool for 16 species of Malpighiaceae found in the Cerrado area (Brazil)**. Plant Systematic and Evolution 286: 117–131. <https://doi.org/10.1007/s00606-010-0268-3>.

ARAÚJO, J. S.; ALMEIDA, R. F.; MEIRA, M. S. A. 2020. **Taxonomic relevance of leaf anatomy in *Banisteriopsis* C.B. Rob. (Malpighiaceae)**. Acta Botanica Brasilica 34: 214-228. <https://doi.org/10.1590/0102-33062019abb0276>.

BANKOVA, V. S.; MARCUCCI, M. C. **Standardization of propolis: present status and perspectives**, *Bee World*. v. 81, n. 4, p. 182-188, 2000.

DO RIO, R. G. W. **Métodos de controle químico de amostras de própolis**. Dissertação apresentada a Universidade de São Paulo para título de mestrado. São Paulo, 1996.

ELDIN, S.; DUNFORD, A. **Fitoterapia na atenção primária à saúde**. São Paulo: Manole, 2001.

FARIAS, M. R. **Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais**. p. 263-288. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª edição. Porto Alegre: UFSC, 2004.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5ª ed. Brasília: ANVISA, 2010.

FRIAS, U. A.; COSTA, M. C. M.; TAKAHASHI, J. C. **Caracterização fitoquímica e avaliação das atividades antibacteriana e anticolinesterásica de extratos de *Banisteriopsis anisandra* A. Juss. (Malpighiaceae)**. Revista Cubana de Plantas Medicinales, 2011.

FRIAS, U. A.; COSTA, M. C. M.; TAKAHASHI, J. C.; OKI, Y. ***Banisteriopsis* Species: a source of bioactive of potential medical application**. International Journal of Biotechnology for Wellness Industries. v. 1, n. 3, p. 163-171, 2012.

GATES, B. ***Banisteriopsis, Diplopterys* (Malpighiaceae)**. Flora Neotropica. v. 30, p. 1-237, 1982.

GLASL, H. **Photometrie in der drogenstandardisierung**. 3. Gehaltsbestimmung von Gerbstoffdrogen. Deutsch. Apoth. Zeit. 123:1979-1983, 1983.

GUERRA, M. P.; NODARI, R. O. **Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos**. In: SIMOES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6ª Ed. Porto Alegre - RS: Editora da UFRGS, p. 13-28, 2007.

JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOG, E. A.; STEVENS, P. F. **Plant systematics: a phylogenetic approach**. Sunderland: Sinauer Associates, 1999.

MARCUCCI, M. C. **Procedimentos analíticos do laboratório de produtos naturais**. Mestrado em Farmácia. UNIAN-SP, 2004.

MARQUES, L. C.; PIERI, C.; ROMAN-JÚNIOR, W. A.; CARDOSO, M. L. C.; MILANEZE-GUTIERRE, M. A.; MELLO, J. C. P. **Controle farmacognóstico das raízes de *Heteropteris aphrodisiaca* O. Mach. (Malpighiaceae)**. Revista Brasileira de Farmacognosia 17(4): 604-615, Out./Dez. 2007.

MARTINS, M. M. Estudo fitoquímico e atividades antioxidante, antimicrobiana, antiprotzoária e citotóxica da espécie *B. oxyclada* (A.Juss) B. Gates. Tese para doutorado em Química. Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia/ MG, 2018.

MUNHOZ, F. A. **Caracterização farmacognóstica das folhas de cipó-prata (*Banisteriopsis* sp - Malpighiaceae)**. Trabalho de conclusão de curso de graduação em Farmácia. São Paulo: Universidade Anhanguera de São Paulo, 2014.

OKI, Y. **Interações entre larvas de Lepidoptera e espécies de Malpighiaceae em dois fragmentos de cerrado do Estado de São Paulo**. Tese para doutorado a Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2005.

OLIVEIRA, D. M. Estudo fitoquímico e biológico das folhas de *Banisteriopsis argyrophylla* (A. Juss.) B. Gates (Malpighiaceae). Dissertação para mestrado em Química. Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia/MG, 2016.

PINTO, M. S. **Avaliação farmacognóstica de nó-de-cachorro (rizomas de *Vernonia cognata* Less. – Asteraceae)**. São Paulo: Anhanguera Educacional, 2012.

REYNERTSON, K. A.; BASILE, M. J. B; KENNELLY, E. J. **Antioxidant Potential of Seven Myrtaceous Fruits**. Ethnobotany Research & Applications, v. 3, p. 25-35, 2005.

ROCHA, E. O. **Estudo fitoquímico e atividade biológicas da espécie *Banisteriopsis campestris* (A. Juss.) Little**. Tese para doutorado em Química. Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia/MG, 2018.

RODRIGUES, V. E. G.; CARVALHO, D. A. **Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no domínio dos cerrados na região do Alto Rio Grande – Minas Gerais**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. Botucatu, v. 9, n. 2, p. 17-35, 2007.

SILVA, W. B. **O lugar da farmacognosia na formação em farmácia: questões epistemológicas e suas implicações para o ensino.** Revista Brasileira de Farmacognosia. v. 20, n. 2, p. 289-294, 2010.

TOREZAN-SILINGARDI, H. M. **A influência dos herbívoros florais, dos polinizadores e das características fenológicas sobre a frutificação de espécies da família Malpighiaceae em um cerrado de Minas Gerais.** Tese (Doutorado em Ciências, Área: Entomologia) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

VIGO, C. L. S.; NARITA, E.; MARQUES, L. C. **Validação da metodologia de quantificação espectrofotométrica das saponinas de *Pfaffia glomerata*.** Revista Brasileira de Farmacognosia. v. 13, n. 2, p. 46-49, 2003.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant Drug Analysis: a thin layer chromatography atlas.** Munich: Springer, p. 195, 1996.

PHARMACOGNOSTIC EVALUATION OF THE VEGETABLE DRUG ‘CIPÓ-PRATA’ LEAVES (*Banisteriopsis gardneriana* [A. JUSS.] W. R. ANDERSON & B. GATES)

ABSTRACT - The use of popular culture in the form of phytotherapy promotes the trade of several plant drugs in Brazil, one such popular knowledge referred to popularly called cipó-prata involving leaves of several species of the genus *Banisteriopsis* the family Malpighiaceae. The popular cipó-prata usage refers ace roots as anti-inflammatory, for ovarian bleeding, nephritis and blenorrea, and branches with leaves and flowers for kidney problems, kidney stones and as diuretics. Macroscopically its consistent with papery leaves are dark green color on the top and bottom of the silver. Their leaf blade has an elliptical outline, acuminate apex and rounded and symmetrical basis, the margin is smooth and slightly sinuous, and its peninévea veining. Your petiole has the curved general appearance, with the presence of a pair of glands at the base, characterized as extrafloral. Microscopically in the lower epidermis, there are unicellular trichomes type of smooth wall, sharp, and thick and trichomes in the shape of a “whale’s tail”, which resembles the shape of a T. In phytochemical screening met the presence of alkaloids, flavonoids, mucilage, saponins and tannins of condensed type and target type for triterpenes. The values were obtained with 2,5% of total phenols, 4,7% of total flavonoids and 2,0% saponin. In evaluating the suppressive activity of free radicals was found $EC_{50} = 4.06 \mu\text{g} / \text{ml}$ and thin layer chromatography showed two spots with Rfs calculated to be about 0,5 and 0,9. Thus, the data in this analysis characterize the plant drug as *Banisteriopsis gardneriana* leaves.

KEYWORDS: *Banisteriopsis gardneriana*; Cipó-prata; Pharmacognostic evaluation.

DESENVOLVIMENTO DE ESTRATÉGIAS FARMACOTERAPÊUTICAS PARA O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: DESAFIOS E NOVAS PERSPECTIVAS, PARTE I

Emanuel Tenório Paulino

lattes.cnpq.br/9051549106425319

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

**Amanda Karine Ferreira Barros
Rodrigues**

lattes.cnpq.br/8927116542464621

Universidade Federal de Alagoas,
Arapiraca-AL.

**Célio Fernando de Sousa
Rodrigues**

lattes.cnpq.br/1200930811643637

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL

Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

lattes.cnpq.br/5428410587250830

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

RESUMO - O sistema cardiovascular é o principal meio de transporte de substâncias para o metabolismo celular. Entretanto, para a boa eficiência é necessário o adequado equilíbrio entre os níveis de pressão arterial sistêmica e pressão de perfusão tecidual. O funcionamento

inadequado deste sistema podem ser gatilhos de hipóxia/anóxia celular. O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é uma das complicações cardiovasculares mais comuns do aparelho cardíaco, que afetam milhares de pessoas no mundo contribuindo para desfechos clínicos: morte súbita ou insuficiência cardíaca. Assim, este trabalho visa revisar as classes farmacológicas utilizadas no manejo terapêutico do infarto na atualidade. Para isto uma revisão foi conduzida nas bases científicas sem data limite usando os descritores: “Cardiovascular drugs” and/or “Acute myocardial ischemia” and/or “New therapeutics strategies”. Os resultados mostram que a farmacoterapia usual compõe o uso da polifarmácia, reabilitando pacientes, mas ineficazes na prevenção do IAM. Por outro lado, os resultados também mostram a necessidade de novas estratégias com uma visão cardiopreventiva para atingir o sucesso terapêutico visando à redução de índices de mortalidade e morbidade em agravos cardiovasculares almejada, porém até o momento não alcançada. Em conclusão, torna-se explícito a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias frente aos desafios

atuais para o manejo do infarto, desta vez com uma visão protetiva para alcançar reduções no risco de vida de indivíduos predispostos aos agravos cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia cardiovascular; Infarto agudo do miocárdio; Cardioproteção e farmacologia.

1. INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares (DC's) são patologias que acometem o aparelho cardiovascular e estas incluem as doenças vasculares, cardíacas, cerebrovasculares, cardiorrenais e condições de acometimento cardiovascular originado de desordens reumatoides. (WHO, 2018). Estudos recentes mostram que as doenças cardiovasculares estão entre as 10 doenças que mais acometem os indivíduos ao redor do mundo, ocupando o primeiro lugar no número de mortes globais (WHO, 2017; WHO, 2018). Estima-se que as doenças cardiovasculares sejam responsáveis por aproximadamente 17.9 milhões de mortes anuais, refletindo 31% da mortalidade quando analisada a relação causa-morte (WHO, 2017; WHO, 2018; BENJAMIN *et al.*, 2018; LÜSCHER, 2018).

Ainda, atribui-se que mais de 75% das mortes decorrentes das doenças cardiovasculares ocorram em país com baixa ou média renda. Os desfechos clínicos mais comuns que levam a morte do indivíduo acometido por doenças no aparelho cardiovascular foram o infarto agudo do miocárdio, seguido do acidente vascular cerebral, quando somados corresponderam a 85% da mortalidade de todas as doenças cardiovasculares pré-existent (WHO, 2017; WHO, 2018).

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das patologias do aparelho cardiovascular, que é conceituado como uma doença relacionada à diminuição do aporte de oxigênio ofertado e demandado às células cardíacas prejudicando as funções metabólicas do coração (WHO, 2004; THYGESEN, 2012). A isquemia miocárdica é comumente associada ao mal prognóstico cardíaco provocando mortes súbitas e comorbidades como a insuficiência cardíaca progressiva (CAHIL & KHARBANDA, 2017).

Assim o infarto agudo do miocárdio colabora consideravelmente com o aumento na mortalidade global, contribuindo para os índices relevantes em saúde pública, como: número de pacientes acometidos pelo infarto, número de indivíduos com risco isquêmico, taxa de morbidade e taxa de mortalidade. A doença isquêmica miocárdica é responsável por 37 % da mortalidade no mundo (RAHIMI *et al*, 2015).

Estudos multicêntricos têm demonstrado que os fatores modificáveis são mais influentes sobre o surgimento de doenças cardiovasculares e seus agravos, que os não modificáveis, ainda que estes possam ser importantes quando verificado o número de óbitos por ataques cardíacos súbitos (WHO,

2017; WHO, 2018).

Neste contexto os fatores de risco mais relevantes para o aparecimento de doenças cardiovasculares precoce são oriundos do comportamento social e estilo de vida dos indivíduos como o tabagismo, o etilismo, o desequilíbrio alimentar, inatividade ou excesso de práticas de atividade física e o estresse psicossocial que contribuem para o aparecimento de doenças consideradas de alto risco cardiovascular como: Insuficiência cardiorrespiratória, alcoolemia, hipertrigliceridemia, obesidade, sedentarismo, extenuação limítrofe física, *Diabetes mellitus* e doenças psicossociais como ansiedade e depressão (LANAS *et al.*, 2007; WHO, 2007; LUSCHER, 2018; WHO, 2018). Não obstante, os mesmos fatores de risco são considerados de maior importância para o aparecimento do infarto agudo do miocárdio, correlacionando-se também com o aparecimento prévio da aterosclerose e da hipertensão arterial (YUSUF *et al.*, 2004; LANAS *et al.*, 2007; THUNE *et al.*, 2008; DE LUCA, 2014; WHO, 2017; WHO, 2018; LÜSCHER, 2018; BENJAMIM *et al.*, 2018; CARRICK *et al.*, 2018).

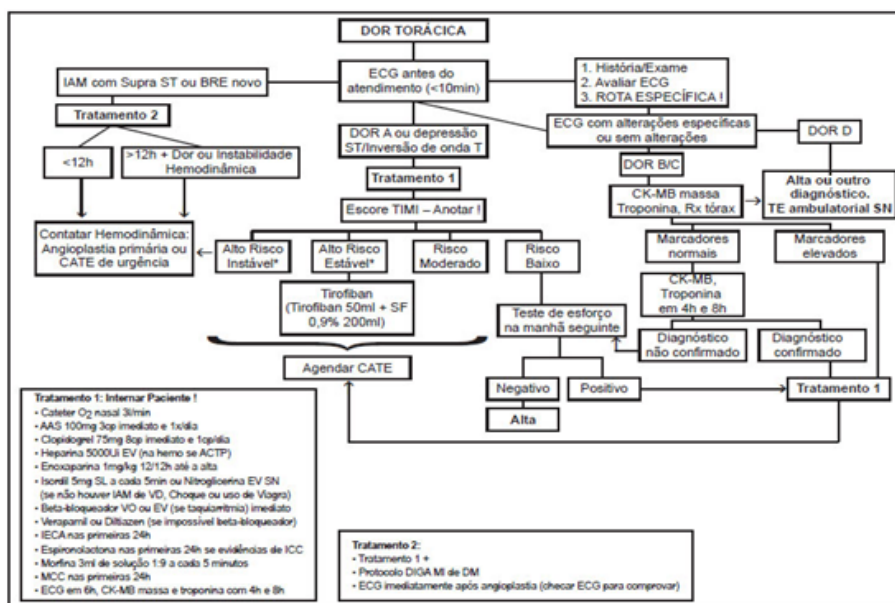
Em contraste, apesar das melhorias cardiovasculares promovidas pelos exercícios físicos, estudos recentes apontam para o risco cardiovascular relacionado à mortalidade abrupta em decorrência dos excessos na prática exercícios físicos, ou na execução de planos de exercícios físicos extenuantes, devido à sobrecarga cardiovascular promovida, induzindo ataques cardíacos súbitos (WILLIAMS *et al.*, 2014; HUNG *et al.*, 2015; LÜSCHE, 2018).

Portanto, as evidências apontam que o estilo de vida das sociedades ao redor do mundo pode influenciar o surgimento cada vez mais cedo de doenças no aparelho cardiovascular (WHO, 2017; WHO, 2018). Não obstante, os fatores psicossociais têm sido correlacionados como uma variável preponderante com o surgimento de distúrbios cardiovasculares. Situações como crescente estresse mental cotidiano, devido às situações de pressão social que levam os indivíduos a uma elevação nos estados psicológicos de ansiedade e depressão têm aumentado os riscos de eventos cardiovasculares, especialmente em casos de infarto agudo do miocárdio (ROSEGREN *et al.*, 2004; LANAS *et al.*, 2007; ROEMMICH *et al.*, 2014; COHEN *et al.*, 2015). Os mecanismos que se correlacionam com esta variável, dar-se através do aumento da reatividade na pressão arterial sistólica nas condições de alto estresse, assim, a modulação serotoninérgica parece exercer influência no aparecimento de doenças cardiovasculares como a hipertensão arterial e seus agravos como o infarto agudo do miocárdio (GANESTKY & BIRD, 2006; ROHEMMICH *et al.*, 2014).

A base para a formação de protocolos de tratamento do infarto agudo do miocárdio tem sido direcionada para a reversão dos parâmetros cardiovasculares e reabilitação dos pacientes às suas condições de trabalho, ainda que este seja considerado irrelevante para a saúde pública mundial. Neste sentido este trabalho, em sua primeira parte visa revisar as estratégias atuais aplicadas a farmacoterapêuticas do infarto empregadas na atualidade.

Para isto, este trabalho teve enfoque na revisão bibliográfica das condutas terapêuticas atuais e comparação com os desfechos clinicamente relevantes em pacientes acometidos com infarto agudo do miocárdio (**Figura 1**).

Figura 1: Representação esquemática do fluxograma de atendimento ao paciente com suspeita de infarto agudo do miocárdio



Fonte: FARIAS & MOREIRA, 2012

2. MÉTODOS

Este trabalho utiliza-se de uma revisão bibliográfica por busca ativa nas plataformas científicas em bases de dados: SCIFINDER, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, WEB OF KNOWLEDGE, MEDLINE, SCIELO, LILACS, GOOGLE SCHOLAR and and RCSB PROTEIN DATE BANK, para tanto foram utilizados os descritores “Cardiovascular drugs” and/ or “Acute myocardial ischemia” and/or “New therapeutics strategies”. A busca foi realizada de modo independente da linguagem e sem limites para datas.

a. Critérios de inclusão

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos que tivessem no texto palavras-chaves conectadas com o título deste trabalho mantendo a relevância dos dados com enfoque nas estratégias e condutas clínicas para o tratamento do infarto agudo do miocárdio, protocolos farmacoterapêuticos reconhecidos por órgãos de saúde nacional e internacionais, estudos

experimentais não-clínicos (*in sílico*, *in vitro*, *ex-vivo* e *in vivo*) usando como animais de experimentação mamíferos, estudos clínicos (estudos de fase I, estudos de fase II e estudos de fase III), foram incluídos ainda estudos com produtos naturais e nutracêuticos ou ainda estudos descritivos com a temática em foco.

2.2. Critérios de exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão: artigos que os fármacos não possuísem correlação com condutas e protocolos de tratamento do infarto agudo do miocárdio, também foram desconsiderados estudos com animais que não pertencessem aos mamíferos e ainda estudos com viesses comerciais.

3. RESULTADOS

3.1 Estratégias convencionais para o tratamento e manejo do infarto agudo do miocárdio

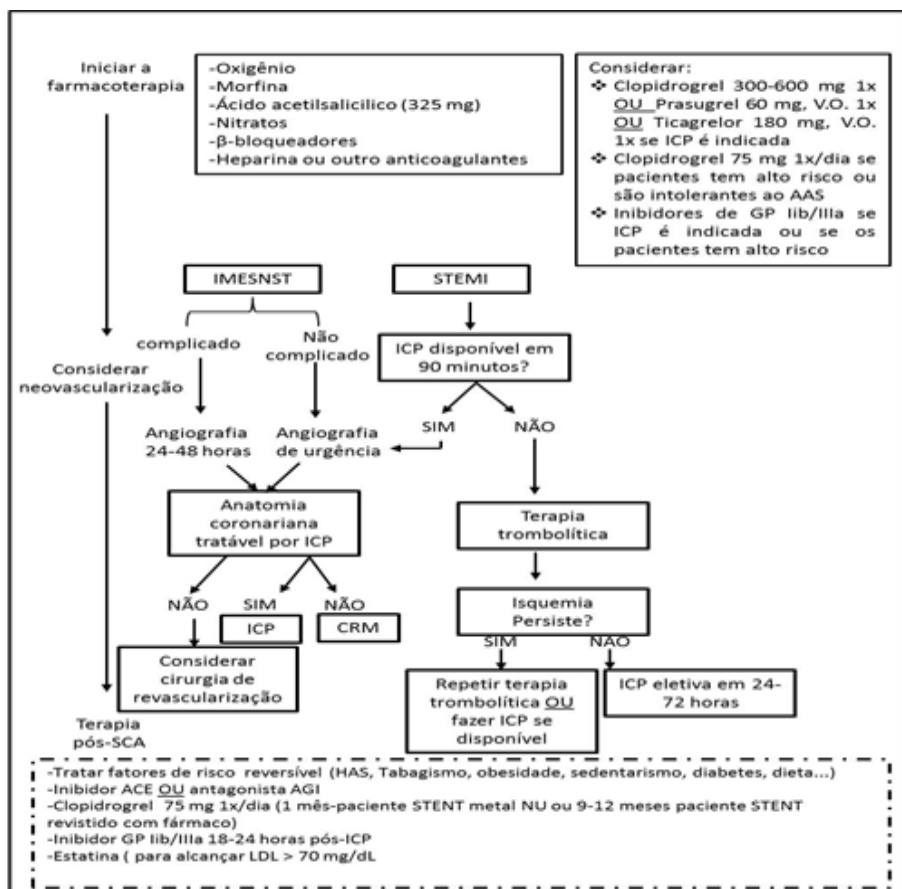
Na atualidade o manejo terapêutico do infarto agudo do miocárdio se faz através de 7 passos fundamentais na conduta do paciente afetado são elas:

1-fase de urgência, 2- Atendimento pré-hospitalar 3- Fase cirúrgica ou tratamento intensivo, 4- Fase pós-cirúrgica ou continuidade do tratamento intensivo, 5- Fase de tratamento das complicações ou fase de alta hospitalar, 6- Fase de readaptação e 7- profilaxia

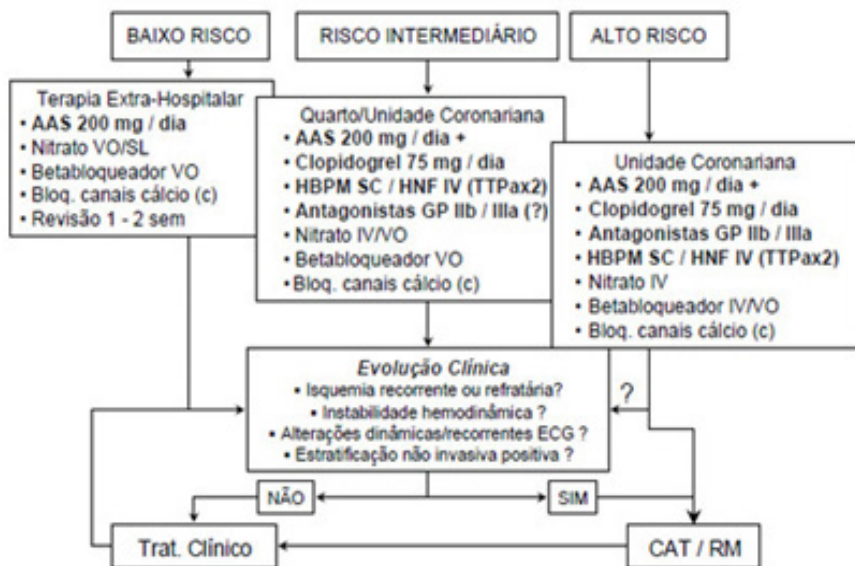
Para tanto uma complexa e ampla classe de fármacos deve ser manejada aos pacientes afetados, na sequência veremos quais as classes de fármacos são utilizadas e suas estratégias de uso.

De modo geral a conduta farmacoterapêutica do serviço de urgência inicia-se com a administração intranasal de oxigênio em casos onde o indivíduo possui um percentual de oxigênio saturado menor que 94% ou em casos de congestão pulmonar ou ainda em casos onde o paciente descreva dificuldade no ritmo respiratório, a oxigenoterapia é indicada na maior parte dos pacientes infartados contraindicado somente se o indivíduo permaneceu tempo maior que 90 minutos sem atendimento, devido ao aumento da resistência vascular sistêmica e redução do débito cardíaco, tornando a reperfusão cardíaca prejudicial ao indivíduo (BURLS *et al*, 2011; CABELLO *et al*, 2016). São também administrados analgésicos opioides endovenoso visando à redução do desconforto torácico e da ansiedade, nitratos orgânicos sublinguais para alívio da dor anginosa e aumento da reperfusão miocárdica (PERIOTTO *et al*, 2009).

Figura 2: Algoritmos farmacológicos na estratificação de risco dos pacientes infartados no hospital



Fonte: PERIOTTO, *et al.* 2009

Figura 3: Algoritmo de tratamento do Infarto agudo do miocárdio

Fonte: Adaptado de Warnica *et al.*, 2017

O controle da homeostase sanguínea também deve ser controlado, visto que estudos de metanálise indicaram que a estase sanguínea com a formação de trombólise pré-hospitalar e hospitalar são favoráveis ao desfecho clínico negativo, do mesmo modo que o uso de trombolíticos nas primeiras horas de atendimento foi capaz de reduzir 17% da mortalidade dos pacientes infartados (WEVER *et al.*, 1997; MORRISSON *et al.*, 2000; BJÖRKLUND *et al.*, 2006). Desta maneira, o uso de antiplaquetários e trombolíticos são rotineiramente aplicados no tratamento pré-hospitalar no atendimento de suporte a vida, facilitando a degradação de trombos formados nas coronárias e reduzindo a adesão plaquetária para a prevenção da formação de novos trombos e assim diminuindo o risco de novas oclusões coronárias (ENHEART, 2017).

O atendimento hospitalar fundamenta-se através do nível de remissão do infarto devido às intervenções no atendimento pré-hospitalar, e controle cardiovascular previamente estabelecido, porém, a utilização de novas condutas são cruciais para investigar a necessidade de intervenções invasivas ou não invasivas na desobstrução coronária, além da manutenção do controle homeostático cardiovascular para evitar a reincidência de infartos (MENDES *et al.*, 2014; STOCKBURGER *et al.*, 2016).

Assim a utilização da terapia farmacológica dependerá dos resultados apresentados em exames eletrocardiográficos, ecocardiográficos, marcadores bioquímicos e exames imageamento. Na fase de atendimento

de urgência deseja-se conservar o controle hemostático e este deve ser realizado por anticoagulantes intravenosos e agentes trombolíticos, quando necessários, enquanto o controle cardiovascular deve-se ao uso de agentes betabloqueadores com a monitorização da frequência cardíaca em 60 bpm. Em casos onde há o aparecimento de arritmias ventriculares ou fibrilações atriais o uso de antiarrítmicos deve ser usado para evitar o choque cardiogênico, no entanto, não são rotineiramente aplicados (RISENFORS *et al.*, 1991; CHEN *et al.*, 2005; McHUGH *et al.*, 2010).

Após a avaliação de risco do paciente infartado em submissão a desobstrução coronariana pelo método invasivo, o indivíduo pode então ser designado para o atendimento de cardiológico clínico, onde haverá a controle da reperfusão miocárdica e monitorização da melhora nas funções cardíacas, quando não há necessidade de procedimentos cirúrgicos, enquanto que aqueles indivíduos que necessitam do processo cirúrgico são designados para o implante de dispositivos coronários e em seguida devem iniciar o tratamento farmacoterapêutico no atendimento cardiológico clínico (NORDMANN *et al.*, 2004; TONINO *et al.*, 2009; DE LUCA *et al.*, 2012).

Na fase hospitalar, o controle cardiovascular dar-se pelo uso de uma terapêutica farmacológica múltipla composta por: gases medicinais, analgésicos, trombolíticos, anticoagulantes e agentes cardiovasculares (WARNICA *et al.*, 2017). Dentre os agentes cardiovasculares, os estudos de metanálise tem demonstrado que o uso de betabloqueadores é favorável à redução no risco relativo de mortalidade de pacientes hospitalizados, estas ações foram atribuídas a redução sinérgica cardiovascular, reduzindo a frequência cardíaca, o inotropismo e a redução na pressão arterial, resultando melhora do consumo do oxigênio miocárdico, bem como, na melhora da perfusão miocárdica (FREEMANTLE *et al.*, 1999; CHEN *et al.*, 2005).

Em casos de contraindicações ou resistências aos betabloqueadores, o uso dos antagonistas dos canais para cálcio é clinicamente útil, entretanto, estudos de metanálise revelam que os antagonistas de canais para cálcio não mostraram benefícios cardiovasculares sugestivas na redução da mortalidade ou na reincidência de infarto, quando utilizados na fase aguda ou de recuperação da isquemia (TANI *et al.*, 2004). Contudo, controlaram os sintomas anginosos comparáveis aos betabloqueadores mesmo que sem prevenir a angina refratária (YUSUF *et al.*, 1991; BODEN *et al.*, 2000).

O uso dos vasodilatadores coronários restringe-se a fase aguda inicial, somente em casos de reversão de espasmos ou para alívio da dor anginosa não tratada por betabloqueadores ou antagonista dos canais para cálcio (MENYAR, 2006; CASTRILLO *et al.*, 2016; KANNAM, 2017). O tratamento de reabilitação e manutenção pós hospitalar objetiva-se em evitar a reincidência dos infartos ou manifestações anginosas, assim, o tratamento ambulatorial dos pacientes pós-infarto também é caracterizado pelo grande espectro de medicamentos e as classes mais rotineiramente usadas são: anti-hipertensivos, hipolipemiantes orais, antiplaquetários, anticoagulantes

orais e trombolíticos.

O uso dos anti-hipertensivos compõe a maior parte das prescrições do tratamento do IAM, onde a terapia farmacológica pode apresentar um ou mais representantes das mais variadas subclasses anti-hipertensivas. O uso mais comum de anti-hipertensivo na farmacoterapia cardiovascular pós-infarto são os antagonistas de receptores de angiotensina I, as evidências clínicas mostram que pacientes pós-infartados melhoraram a função cardíaca e reduziram o reinfarto. Esses efeitos foram atribuídos à diminuição do remodelamento cardíaco em indivíduos com disfunção ventricular esquerda, graças a modulação no sistema renina-angiotensina-aldosterona (MINUZZO *et al.*, 2014; LEE *et al.*, 2016). Adicionalmente, os antagonistas dos receptores para aldosterona, como o eplerone aperfeiçoou o tratamento farmacológico múltiplo aplicado com inibidores da enzima conversora de angiotensina, aspirina, betabloqueador e estatinas, reduzindo 17% a mortalidade de indivíduos pós-infarto em comparação com o grupo placebo com mesmo protocolo farmacoterapêutico (PITT *et al.*, 2003).

Estudos recentes demonstram que o uso de betabloqueadores é capaz de reduzir a mortalidade e a reincidência de infarto em terapias secundárias de indivíduos após o infarto do miocárdio (KEZERASHVILI *et al.*, 2012; DINICOLANTONIO *et al.*, 2015; SOEIRO *et al.*, 2016). Os antagonistas de canais para cálcio, não possuem estudos recentes sobre seu uso em indivíduos após o infarto, as evidências mais antigas apontam para um possível benefício prognóstico, quando analisado especificamente verapamil e dialetizem, os estudos associam a vasodilatação coronária e sistêmica, melhorando a reperfusão miocárdica a sugestivas melhorias nas taxas de mortalidade, entretanto a consistência destes resultados é questionável por agências de cuidados à saúde em todo o mundo, portanto o uso dos antagonistas de canais para cálcio é considerado como alternativa ao uso dos betabloqueadores (WARNOC *et al.*, 1989; DAVIT II, 1990).

Hipolipemiantes orais são vastamente prescritos para reduzir as dislipidemias e prevenir o reinfarto por obstrução de novos ramos de artérias coronárias (SCWARTZ *et al.*, 2001; CANNON *et al.*, 2004; BAIGENT *et al.*, 2005). Uma metanálise recente, demonstrou que o uso de hipolipemiantes orais de diferentes potência, foi capaz de reduzir os desfechos clínicos associados à mortalidade e a reincidência de infarto em função da potência do hipolipemiante reduzir o colesterol LDL (STONE *et al.*, 2013).

Os antiplaquetários associados com anticoagulantes orais mostram-se eficazes em reduzir a formação de trombos e placas ateroscleróticas em pequenos ramos vasculares como as artérias coronárias, reduzindo a capacidade de oclusão coronária por ateromas (FLOYD *et al.*, 2017). A associação destes fármacos é aconselhada por até um ano após o evento isquêmico, os estudos apresentados de SABATINE, 2005 e GARLTON, 2006 recomendam o uso da terapia fibrinolítica por até 4 semanas após o infarto agudo do miocárdio (SABATINE *et al.*, 2005; GARLTON *et al.*, 2006). O uso dos

anticoagulantes orais, especialmente os derivados cumarínicos, mostraram-se capazes de reduzir a mortalidade e a reincidência de infarto do miocárdio (VAN *et al.*, 2002; HURLEN *et al.*, 2002). Entretanto, não há consenso no uso dos anticoagulantes orais para o tratamento pós-infarto. O uso destes agentes é sugerido na rotina de indivíduos com tromboembolismo sistêmico, trombo intracardíaco laudável ao ecocardiograma, fibrilação atrial e histórico de tromboembolia em infartos de grande extensão, especialmente quando atingida a parede anterior e ainda quando o indivíduo apresenta disfunção cardíaca grave associada à insuficiência cardíaca (ENHEART, 2017).

Como visto, o tratamento farmacológico do IAM é complexo e envolve diversas fases na conduta terapêutica (Figura 1 e 2). A principal estratégia utilizada é o uso da polifarmácia composta por: oxigenoterapia, antianginosos, analgésicos, antiarrítmicos, anti-hipertensivos, hipolipidêmicos e antiagregantes plaquetários, sejam por via intravenosa, na fase aguda da doença ou oral na terapia de reabilitação e manutenção (PERIOTTO *et al.*, 2009).

Em contraste, apesar das melhorias no manejo clínico e farmacológico, o IAM continua a ser a principal causa de morte em todo o mundo é notável que o infarto agudo do miocárdio constitui a principal causa de morte subida como um desfecho clínico das doenças cardiovasculares (BENJAMIN *et al.*, 2018; LÜSCHER *et al.*, 2018). Assim, evidencia-se que há necessidade da implementação de novas estratégias para a prevenção do infarto agudo do miocárdio e síndromes coronarianas, novas tendências farmacoterapêuticas e desafios para a cardioproteção que será mais bem retratado na parte II deste capítulo de livro.

4.CONCLUSÃO

Através de todo o exposto neste capítulo de livro, foi possível revisar todas as condutas terapêuticas aplicadas em todo o mundo através dos consensos na farmacoterapia do infarto agudo do miocárdio e das síndromes coronarianas. Percebe-se que há uma ampla e complexa rede de apoio para o tratamento desta doença, que encontra muitos entraves ainda no que concerne múltiplas fases e coadministração de fármacos que ora pode trazer diversos efeitos adversos revelando a expressiva taxa de mortalidade e morbidade de pacientes acometidos pelo infarto, sendo necessária a formação de novas estratégias terapêuticas para a cardioprevenção, assunto que será mais bem descrito na parte II deste capítulo.

REFERÊNCIAS

BAIGENT C, *et al.*: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* v.366, p.1267–1278.2005.

BENJAMIN, E.J *et al.* heart disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report from the American Heart Association. V.137, p.67-492.2018.

BJÖRKLUND, E. *et al.* Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J. v.27, p.1146-1152.2006.

BURLS, A. *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. Emerg Med J. v.28, p.917-923.2011.

CABELLO, J.B *et al.* Oxygen therapy for acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev. v.19.2016.

CAHIL T.J & KHARBANDA, R.K. Heart failure after myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention: Mechanisms, incidence and identification of patients at risk. World J Cardiol. V.9, p.407-415.2017.

CANNON CP, *et al.*: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. V.350, p.1495-1504.2004.

CASTRILLO, G. D. *et al.* Coronary ischemia-reperfusion: role of nitric oxide and endothelin-1. A. Review. Anales de la real academia nacional de farmácia. V.82, p.14-50.2016.

CHEN, Z.M. *et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005 v.366, p.1622-1632.2005.

COHEN, B.E. *et al.* State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and cardiovascular disease. American Journal of Hypertension, V. 28, p.1295–1302,2015.

DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). Am J Cardiol. V.66, p.779-785.1990.

DE LUCA G *et al.* Drug-Eluting Stent in Primary Angioplasty (DESERT) Cooperation. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty. A pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. V.172, p. 611-621.2012.

DE LUCA, G *et al.* Impact of hypertension on clinical outcome in STEMI patients undergoing primary angioplasty with BMS or DES: insights from the DESERT cooperation. Int J Cardiol. V.175, p.50-54.2014.

DINICOLANTONIO, J.J. *et al.* β -Blockers in hypertension, diabetes, heart failure and acute myocardial infarction: a review of the literature. Open Heart. V.2, p. 1-12.2015.

FLOYD, C. Indications for anticoagulant and antiplatelet combined therapy.BMJ. V.359. p. 3782.2017.

FREEMANTLE N *et al.* Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. V.318, p.1730-1737.1999.

GANESTSKY, M & BIRD, S.B. Acute Myocardial Infarction Associated with the Serotonin Syndrome. *Annals of Internal medicine*. v.144, p.1-2.2006.

GARLTON, M. COMMIT/CCS-2 studies. *The Lancet*. V.368. p. 642.2006.

HUNG, R.K. *et al.* Cardiovascular Disease Mortality and Excessive Exercise in Heart Attack Survivors. *V*. 90, p.159.2015.

HURLEN M, *et al.* Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. V.347, p.969-974.2002.

KANNAM, J.P. *et al.* Nitrates in the management of stable angina pectoris. 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/nitrates-in-the-management-of-stable-angina-pectoris>. Acesso: 14/12/2018.

KEZERASHVILI, A. *et al.* Beta Blocker Use After Acute Myocardial Infarction in the Patient with Normal Systolic Function: When is it “Ok” to Discontinue? *Curr Cardiol Rev*. v.8, p.77–84.2012.

LANAS, F *et al.* Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American Study. *Circulation*. V.6, p.1068-1074.2007.

LEE, J.H. *et al.* Angiotensin II type 1 receptor blockers as a first choice in patients with acute myocardial infarction. *Korean J Intern Med*.v.31, p.267–276.2016.

LÜSCHER, T.F. Epidemiology of cardiovascular disease: the new ESC Atlas and beyond. *European Heart Journal* v.39, p.489–492.2018.

MCHUGH, J. *et al.* Beta-blockers in the management of cardiovascular diseases. *Osteopathic Family Physician* v.2, p.131-138.2010.

MENDES, A.S *et al.* Access of patients with myocardial infarction to cardiology reference hospital. *Acta paul. enferm*. V.27. p.1-8.2014.

MENYAR, A. Drug-Induced Myocardial Infarction Secondary to Coronary Artery Spasm in Teenagers and Young Adults. *Journal of postgraduate medicine*. v.52. p.51-56.2006.56.2000.

MINUZZO, L. *et al.* Association between Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Troponin in Acute Coronary Syndrome. *Arq. Bras. Cardiol*. v.103.p.513-520.2014

NORDMANN AJ, *et al.* Clinical outcomes of primary stenting vs. balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. V.116, p.253-262.2004.

PITT, B *et al.* Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left

Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* v.348, p.1309-1321.2003.

RAHIMI, K. *et al.* Mortality from heart failure, acute myocardial infarction and other ischaemic heart disease in England and Oxford: a trend study of multiple-cause-coded death certification. *J Epidemiol Community Health*. 69:1000–1005. 2015

RISENFORS, M *et al.* Early treatment with thrombolysis and beta-blockade in suspected acute myocardial infarction: results from the TEAHAT Study. *J Intern Med* Suppl. V.19.p.734:735.1991.

ROEMMICH, J *et al.* Stress, Behavior, and Biology: Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Youth. *Exercise and Sport Sciences Reviews*: V. 42, p. 145–152.2014.

ROSEGREN, S *et al.* Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet* v.364, p.953–962.2004.

SABATINE, M.S *et al.* Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N Engl. J Med*, v.352, p.1179-1189.2005.

SCHWARTZ G.G, *et al.*: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* v.285, p. 1711–1718.2001.

SOEIRO, A.M. *et al.* Mortality reduction with use of oral beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. *Clinics [online]*. V.71, p.635-638. 2016.

SONNE, D.P. *et al.* Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9–36) amide against ischemia–reperfusion injury in rat heart. *Regulatory Peptides*. V. 146, p.243-249.2008.

STOCKBURGER, M. *et al.* The Emergency Medical Care of Patients With Acute Myocardial Infarction. *Dtsch Arztebl Int.* v.113, p.497–502.2016.

STONE, N.J. *et al.* ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 63. P.2889-2934.2013

TANI, S *et al.* Efficacy of calcium channel blocker in the secondary prevention of myocardial infarction-retrospective analysis of the 10-year prognosis of coronary thrombolysis-treated patients. *Circ J.* v. 68, p.853-859.2004.

TAYLOR, D. A., Atkins, B. Z., Hungspreugs, P., Jones, T. R., Reedy, M. C., Hutcheson, K. A., *et al.* (1998). Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 4,929–933.

THUNE, J.J. *et al.* Effect of Antecedent Hypertension and Follow-Up Blood Pressure on Outcomes After High-Risk Myocardial Infarction. *Hypertension*. V.51, p.48-58.2008

THYGESEN K., *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American college of cardiology*. 60 (3), 1-5. 2012.

TONINO PA, *et al.* FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. V.360, p.213-224.2009.

VAN ES RF *et al.* Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet*. V.360, p.109-113.2002.

WARNICA, J.W. Infarto Agudo do Miocárdio. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbioscardiovasculares/doen%C3%A7a-arterial-coronariana/infarto-agudo-domioc%C3%A1rdio-iam>. Acesso: 14/12/2018.

WEVER, W. D *et al.* Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. *JAMA*. v.278, p.2093-2098.1997.

WILLIAMS, P.T *et al.* Increased cardiovascular disease mortality associated with excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc*. V.89, p.1187-1194.2014.

World Health Organization. Cardiovascular diseases, 2018. Disponível em: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Acesso em: 15/12/2018.

World Health Organization. Cardiovascular diseases: key facts 2017. Disponível em: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Acesso em: 15/12/2018.

YUSUF S *et al.* Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. v67, p.1295-1297.1991

DEVELOPMENT OF THE PHARMACOTHERAPEUTICS STRATEGIES TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: CHALLENGES AND NEW PERSPECTIVES: PART I

ABSTRACT: The cardiovascular system is mainly responsible for the transport of substances necessary to cellular metabolism. However, for the good performance of this function, there is need for adequate control of blood pressure levels of tissue perfusion and systemic arterial. Acute myocardial infarction is one of the complications of the cardiovascular system, that most affects the population around the world. This condition can be defined as a disease generated by an imbalance of oxygen concentrations used in cardiovascular metabolism, this change usually occurs because coronary occlusion, which prevents myocardial blood flow. The diagnosis is based on the clinical and laboratory investigations, which are in the release of cardiac enzyme

biomarkers, cardiovascular and hemodynamic changes, and cardiac accommodations. The treatment consists in the use of concomitant cardiovascular drugs, such as: antihypertensive, antiplatelet and hypolipidemic. Despite improvements in clinical and pharmacological management, acute myocardial infarction remains the leading cause of death worldwide. This finding encourages the scientific research of new drugs for the treatment of myocardial infarction or supporting therapies aimed at reducing the levels of deaths and comorbidities generated by cardiovascular diseases.

KEYWORDS: Pharmacotherapy strategies; Myocardial infarction; Cardioprotection.

DESENVOLVIMENTO DE ESTRATÉGIAS FARMACOTERAPÊUTICAS PARA O INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO: DESAFIOS E NOVAS PERSPECTIVAS, PARTE II

Emanuel Tenório Paulino

lattes.cnpq.br/9051549106425319
Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

**Amanda Karine Ferreira Barros
Rodrigues**

lattes.cnpq.br/8927116542464621
Universidade Federal de Alagoas,
Arapiraca-AL.

**Célio Fernando de Sousa
Rodrigues**

lattes.cnpq.br/1200930811643637
Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL

Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

lattes.cnpq.br/5428410587250830
Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

RESUMO - O Infarto agudo do miocárdio é na atualidade a doença com maior prevalência ao redor do mundo e constitui o primeiro lugar no ranking de mortes precoces por agravos cardiovasculares em todo o planeta. O complexo e multifásico tratamento farmacoterapêutico

aplicado às doenças isquêmicas cardíacas, tem levado a comunidade científica a repensar novas estratégias úteis na prevenção do infarto agudo do miocárdio e síndromes coronarianas que induzem lesão miocárdica de isquemia-reperusão. Neste sentido, a cardioproteção é um tema que incita aos pesquisadores a transpor os desafios, para uma redução significativa na epidemiologia do infarto e nas mortes precoces de indivíduos. Assim, este trabalho visa revisar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a cardioproteção, trazendo as novas perspectivas e os resultados mais promissores na prevenção do infarto agudo do miocárdio, que em breve possa estar disponível na farmacoterapia avançada das doenças cardíacas. Os resultados deste trabalho mostram que o reestabelecimento de vias parassimpáticas, modulações farmacoterapêuticas em ensaios de isquemia-reperusão com nutraceuticos e/ou fitoquímicos e/ou a utilização da terapia gênica com células pluripotentes ou fatores que estimulam a neogênese de cardiomiócitos constituem as principais estratégias terapêuticas úteis nas pesquisas farmacológicas

translacionais. Em conclusão, novas perspectivas têm sido propostas e mostram-se favoráveis ao prognóstico da cardioproteção e mostra-se como um avanço na terapia cardiovascular moderna.

PALAVRAS-CHAVE: Terapia cardiovascular; Infarto agudo do miocárdio; Cardioproteção e farmacologia.

1. INTRODUÇÃO

O alicerce para o desenvolvimento de diretrizes que norteiam o tratamento do infarto agudo do miocárdio tem sido direcionado para a reverter os distúrbios cardiovasculares nas lesões isquêmicas além da readaptação dos pacientes às suas condições de vida, ainda que este mostre-se pouco relevantes no contexto da saúde pública mundial, como visto na parte I do capítulo anterior.

Neste sentido, recentes trabalhos têm mostrado que embora haja melhorias no manejo terapêutico do Infarto Agudo do Miocárdio ao passar dos anos, os desfechos clínicos negativos que se correlacionam com a mortalidade e comorbidades aumentam a cada ano. A doença isquêmica miocárdica é responsável por 37 % da mortalidade no mundo (RAHIMI *et al.*, 2015). Na Europa, as doenças cardiovasculares produzem 11,3 milhões de novos casos anualmente, causam 3,9 milhões de mortes anuais e o infarto é a primeira causa das mortalidades das doenças cardiovasculares, sendo assim produz alto índice de internações hospitalares, 20% de mortes prematuras em homens e mulheres e cerca de 13 % de incapacidades nos pacientes acometidos gerando altas taxas de morbidades (EHNHEART, 2017). Em nosso país, os dados sugerem que a prevalência do IAM, seja de cerca de 300-400 mil casos/ano e 1 óbito a cada 6 casos (SBC, 2004; ROGER *et al.*, 2007) embora acredita-se que este número possa ser subestimado em função de casos subnotificados.

Em adição, os custos com internações hospitalares e cuidados à saúde dos pacientes acometidos pelo infarto sobrecarregam os cofres públicos. A união europeia dispõe anualmente de 53% do fundo monetário destinado saúde somente para as doenças cardiovasculares o equivalente a 11 bilhões de euros, sendo €18.875,775 destinados aos tratamentos do infarto (EHNHEART, 2017).

Nos estados unidos o custo com internações hospitalares de pacientes infartados reflete 20 % do suporte financeiro federal, representando cerca de \$15.889,00 por pacientes hospitalizados (AFANA *et al.*, 2015). Estes dados estão em consonância com nosso país, no Brasil, estima-se que o tratamento padrão incluindo as intervenções cirúrgicas de implante de stents coronários seja em torno de R\$ 8.211.654,50 anuais para o sistema único de saúde, o que reflete um gasto de aproximadamente R\$ 23.461,87 por paciente com intervenção cirúrgica ou R\$ 12.873,69 se a intervenção cirúrgica não for necessária (MARQUES *et al.*, 2012).

Neste sentido este trabalho visa revisar as novas estratégias farmacoterapêuticas que possam ser empregadas trazendo como novas perspectivas em desenvolvimento protocolos terapêuticos da prevenção do infarto como uma estratégia cientificamente relevante para a farmacoterapia e com baixo custo efetivo o que pode ser tomado como uma visão para retroceder os índices de mortalidade e comorbidade das doenças cardioisquêmicas. Para isto, este trabalho teve enfoque na revisão bibliográfica dos novos e promissores estudos que envolvem o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas baseadas na farmacologia de cardioprevenção facilitando o entendimento da farmacologia translacional preventiva.

2. MÉTODOS

Este trabalho utiliza-se de uma revisão bibliográfica por busca ativa nas plataformas científicas em bases de dados: SCIFINDER, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, WEB OF KNOWLEDGE, MEDLINE, SCIELO, LILACS, GOOGLE SCHOLAR and and RCSB PROTEIN DATE BANK, para tanto foram utilizados os descritores “Cardiovascular drugs” and/or “Acute myocardial ischemia” and/or “New therapeutics strategies”. A busca foi realizada de modo independente da linguagem e sem limites para datas.

a. Critérios de inclusão

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos que tivessem no texto palavras-chaves conectadas com o título deste trabalho mantendo a relevância dos dados com enfoque nas estratégias e condutas clínicas para o tratamento do infarto agudo do miocárdio, protocolos farmacoterapêuticos reconhecidos por órgãos de saúde nacional e internacionais, estudos experimentais não-clínicos (*in silico*, *in vitro*, *ex-vivo* e *in vivo*) usando como animais de experimentação mamíferos, estudos clínicos (estudos de fase I, estudos de fase II e estudos de fase III), foram incluídos ainda estudos com produtos naturais e nutracêuticos ou ainda estudos descritivos com a temática em foco.

2.2. Critérios de exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão: artigos que os fármacos não possuíssem correlação com condutas e protocolos de tratamento do infarto agudo do miocárdio, também foram desconsiderados estudos com animais que não pertencessem aos mamíferos e ainda estudos com viesses comerciais.

3. RESULTADOS

A cardioproteção pode ser compreendida como todos os mecanismos e meios que contribuem para a preservação cardíaca por meio da redução

ou mesmo prevenção do dano miocárdico (KLUBER & HAAS, 1996). Os resultados deste trabalho revelam que as estratégias de cardioprevenção tem sido considerada uma promessa para reduzir o número de indivíduos acometidos pelo infarto e seus desfechos clínicos o desenvolvimento destas novas estratégias como um avanço terapêutico será aqui demonstrado.

3.1 Desenvolvimento de novas estratégias para o manejo preventivo e precoce do IAM

Dentro deste contexto, recentemente alguns estudos tem mostrado o potencial do desenvolvimento de novas estratégias para a cardioproteção como: 1- Uso de células tronco, 2- Terapia gênica e 3- uso de compostos cardioprotetores em uso como nutracêuticos.

3.1.1 Aplicabilidade de células tronco em cardioproteção

O uso de células tronco embrionárias para o reparo do tecido cardíaco, tem sido estudada e fundamentada ao longo dos anos. Seus primeiros relatos datam de 1998, onde Taylor e cols aplicaram mioblastos de músculos esqueléticos como um transplante de células musculares com pouco sucesso efetivo (TAYLOR e cols, 1998). Em seguida, experimentos posteriores usando tecidos ósseos marrons e suas subfrações enriquecidas com células mesenquimais, e células progenitoras endoteliais como CD34+ e CD133+ foram utilizados neste mesmo sentido, os resultados mostraram melhoras na efetividade das funções cardíacas após o infarto como um manejo de reparo tecidual (SANGANALMATH & BOLLI, 2013). Adicionalmente estudos de Van Lakee e cols, 2009 usaram células embrionárias pluripotentes com resultados promissores, no mesmo ano estudos de Smits e cols, 2009, demonstraram que o transplante de stem cells pluripotentes do sistema hematopoietico produziam melhora nas funções cardíacas comparáveis, mostrando que a capacidade das células se diferenciarem durante o período pós-transplante em células cardíacas eram cruciais para a melhora das funções cardiovasculares após o infarto (SMITS e cols, 2009).

Na atualidade mais de 40 registros de experimentos com células tronco tem apontado esta estratégia como uma possibilidade de prover cardioproteção (SLUIJTER *et al.*, 2014). Apesar de todas as evidências apontarem para o uso de células tronco no reparo do infarto como uma nova estratégia terapêutica, muitas respostas ainda são necessárias para elucidar todos os mecanismos em torno do processo de diferenciação e maturação destas células tronco nas condições de reparo do infarto. A base para o fornecimento destas evidências parece envolver fatores de células parácrinas. Embora ainda não haja um consenso sobre quais os protocolos devem ser seguidos ou orientados para o uso de transplante em células tronco, admite-se que o uso das células tronco para a cardioproteção deve ser concomitante a um coquetel de fatores de crescimento e diferenciação

celular, para aumentar a efetividade terapêutica que é demonstrada em estudos de triagens multicêntricas SCIPIO (BOLLI *et al.*, 2011; CHUGH *et al.*, 2012) e CADUCEUS (MAKKAR *et al.*, 2012).

Isto dá suporte aos fenômenos observados de restauração de funções miocárdicas e neovascularização (MIROTSOU *et al.*, 2011). A necessidade de um processo invasivo ainda representa um aspecto negativo para a promoção da cardioproteção, embora seja clinicamente útil. Em conjunto estes resultados demonstram fortemente a evidência que a terapia com células tronco pode representar uma nova estratégia terapêutica para restaurar funções cardíacas e produzir cardioproteção em um futuro breve.

3.1.2 Aplicação de terapia gênica como estratégia para a cardioproteção

Em outra vertente, desta vez com ênfase na prevenção do desenvolvimento do infarto, a terapia gênica traz consigo a esperança para reduzir o número de acometimentos cardiovasculares com origem isquêmica. Este modelo, partiu dos resultados demonstrados por Bolli *et al.*, 2000, que revelavam que a síntese de proteínas direcionadas para o processo de “up regulation” de genes cardioprotetores seriam responsáveis por promover proteção cardíaca em abordagens de isquemia de condicionamento tardio (Bolli *et al.*, 2000). Logo, foram sendo identificados genes alvos para a cardioproteção que envolviam a regulação das enzimas óxido nítrico sintase induzível e/ou cicloxigenase induzível tipo II (BOLLI *et al.*, 2001; LI *et al.*, 2003), seguidas de heme-oxigenase tipo I (TANG *et al.*, 2005), enzimas do complexo antioxidante como superóxido dismutase (LI *et al.*, 2003). Proteínas do choque (HSP) (BELKE *et al.*, 2006) e genes antiapoptóticos (Bcl2 e Bcl-xL) também são úteis em terapia gênica para cardioproteção (HUANG *et al.*, 2003). Outros fatores como: fator induzível de hipóxia (HIF) (JIANG *et al.*, 2002), Esfingosina quinase tipo I (SPK-1) (Duan *et al.*, 2007) e fatores de crescimento dependente de insulina (IGF-1) (CHAO *et al.*, 2003) além do hormônio do crescimento (HGF) (MADONNA *et al.*, 2010) e fator de crescimento tumoral (TGF- β) (DANDAPAT *et al.*, 2008) também tem demonstrado seus efeitos na terapia gênica para cardioproteção. De um modo geral a base para a terapia gênica dar-se através da introdução direta de uma proteína recombinante ou de um vetor de liberação viral associados à classe dos adenovírus vetoriais como uma maneira de liberação para a transcrição em genes alvos ou ainda através da transfecção modificada em cultura de células (MADONNA & DE CATERINA, 2011). Os desafios a serem respondidos até o momento se dão em torno dos riscos envolvendo vetores virais, grandes sequências na execução no ambiente *ex-vivo* e custos envolvendo a manipulação de e expansão de cultura de células, além do seu próprio risco de contaminação na manutenção destas culturas de células (SLUIJTER *et al.*, 2014). Até o momento os estudos pré-clínicos de longa duração bem controlados e suas respostas sobre a eficiência desta estratégia ainda são insuficientes, bem como sua possível translação para os ensaios farmacológicos em humanos.

3.1.3 Uso de agentes bioativos para uma estratégia de cardioprevenção (nutracêuticos e compostos naturais)

Devido às evidências de alvos moleculares com transduções de sinais com efeito cardioprotetor, alguns compostos têm atraído a atenção, devido sua ação cardioprotetora exercida e figuram entre os possíveis candidatos a fármacos cardioprotetores. Adenosina tem demonstrado ação cardioprotetora tanto em estudos experimentais quanto em estudos clínicos reduzindo a área de infarto (OLAFSSON *et al.*, 1987; ROSS *et al.*, 2005; LASLEY, 2018). Também foi evidenciado o envolvimento de receptores muscarínicos nos benefícios cardíacos produzidos pela adenosina no infarto por injúria e reperfusão em ratos (SUN *et al.*, 2011). O peptídeo natriurético atrial (ANP) tem mostrado modesto efeito cardioprotetor em estudos experimentais reduzindo a área de infarto em coelhos (YANG *et al.*, 2006) e exibiu efeito cardioprotetor reduzindo os níveis de creatino fosfoquinase em estudos clínicos em terapia combinada ao nicorandil (KITAKAZE *et al.*, 2007). De modo similar o exenatide, um composto sintético análogo ao GLP-1 e o exenatide 4, exibiu ações cardioprotetoras em diversos estudos experimentais com animais de pequeno e grande porte (SONNE *et al.*, 2008; TIMMERS *et al.*, 2009; HAUSENLOY *et al.*, 2012) e apresentou redução da área de necrose em pacientes infartados (LONGBORD *et al.*, 2012; WOO & KIM, 2013).

Alguns compostos de origem natural também têm apresentado efeito significativo sobre o infarto do miocárdio, produzindo relevante efeito cardioprotetor. Dentre eles, miricetina, um flavonóide encontrado em uvas da espécie *Vitis vinifera*, exibiu efeito cardioprotetor *in vivo* no modelo de infarto por isoproterenol e envolve a participação do segundo mensageiro STAT-1 (TIWARI *et al.*, 2009; SCARABELLI *et al.*, 2009). Embora não existam estudos clínicos com miricetina, esta molécula tem sido apontada por sua promissora ação cardiopreventiva (GOUTAM *et al.*, 2017).

Ômega 3, um ácido graxo polinsaturado quando suplementado em indivíduos saudáveis, preveniu o surgimento de doenças cardiovasculares (LEE *et al.*, 2008), em estudos experimentais este efeito parece envolver a redução da inflamação engatilhada pelo ácido araquidônico, reduzindo a inflamação cardíaca, porém também parecem envolver a participação de canais iônicos e segundos mensageiros, além de promover melhoras da função autonômica, melhora das funções endoteliais e ações antiplaquetárias (ADKINS & KELLEY, 2010; ENDO & ARITA, 2016; ROY & GUENNEC, 2017). Embora estes efeitos tenham apresentado correlação benéfica com o sistema circulatório, algumas diferenças entre os efeitos em estudos experimentais e em humanos são relatadas (DESNOYERS *et al.*, 2018).

Resveratrol, um polifenol obtido de uvas também é indicado com futuro candidato de fármaco cardioprotetor. Seus efeitos cardiovasculares tem sido estudado ao longo das duas últimas décadas, por diversas abordagens experimentais: *ex vivo*, *in vitro*, *in vivo* e clínicas, as evidências apontam para

o efeito cardioprotetor dependente da ação antioxidante como mecanismo de ação, embora possam envolver ações antiproliferativas, anti-inflamatórias e mediadora na expressão gênica (WU *et al.*, 2001; DERNEK *et al.*, 2004; GURUSAMY *et al.*, 2009; WU *et al.*, 2011; DAS & MAULIK, 2011; MAGYAR *et al.*, 2012; MOKNI *et al.*, 2013).

Kavalactonas presentes no extrato bruto hidroalcoólico das folhas de *Alpinia zerumbet*, uma planta popularmente conhecida como colônia, inclusa na relação nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS-RENSUS e com uso popular no tratamento da hipertensão arterial e suas complicações cardiovasculares como o infarto agudo do miocárdio em humanos, demonstrou atividade cardioprotetora em ratos submetidos ao infarto por isoproterenol (Tenório *et al.*, 2019). Cuadrado e cols evidenciaram que um diterpeno labdano produz efeito cardioprotetor contra as lesões de isquemia-reperusão miocárdicas através de abordagens ex-vivo, usando culturas de cardiomiócitos ventriculares H9C2, bem como, nas abordagens *in vivo* diminuindo o tamanho do infarto. Os mecanismos relacionados ao efeito cardioprotetor envolvem a participação da ativação da via AKT nos cardiomiócitos (CUADRADO-BERROCAL *et al.*, 2011; CUADRADO-BERROCAL *et al.*, 2015). Neste mesmo sentido, alpha-terpineol, um monoterpene alcólico, tem demonstrado seu potencial cardioprotetor contra as lesões isquêmicas induzidas em ratos normotensos e espontaneamente hipertensos no modelo isoproterenol (Tenório, E.P. 2019).

Em conjunto, estes resultados revelam a importância dos compostos bioativos úteis como nutracêuticos e/ou fitoterápicos na prevenção do infarto agudo do miocárdio em indivíduos com risco elevado cardiovascular devido ao estilo de vida.

4. CONCLUSÃO

Em conclusão, Hausenloy e cols 2010 têm apontado as recomendações úteis para a transposição dos estudos farmacológicos de cardioproteção em modelos experimentais e sua correlação com o infarto desenvolvido em humanos para inserção de uma futura classe farmacológica cardioprotetora, essas recomendações incluem: a seleção do animal utilizado, influência de comorbidades, modelo de infarto experimental desenvolvido (*ex-vivo* e *in vivo*) e sua duração entre outros. Além das variáveis analisadas como: mortalidade, área de infarto, dosagem de marcadores bioquímicos (CK-MB e troponinas), medida da função cardíaca e análises mais robustas como mapeamento do metabolismo cardíaco em tempo real e ecocardiograma (HAUSENLOY *et al.*, 2010).

REFERÊNCIAS

ADKINS, Y & KELLEY D.S. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of

omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*.v.21, p.81-792.2010.

AFANA, M et al. Hospitalization costs for acute myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention in the United States are substantially higher than Medicare Payments. *Clin. Cardiol.* 38, 1, 13–19. 2015.

Belke, D.D., Gloss, B., Hollander, J. M., Swanson, E. A., Duplain, H., & Dillmann, W. H. (2006). In vivo gene delivery of HSP70i by adenovirus and adeno-associated virus preserves contractile function in mouse heart following ischemia–reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291, H2905–H2910.

BJÖRKLUND, E. et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* v.27, p.1146-1152.2006.

BOLLI, R. (2001). Cardioprotective function of inducible nitric oxide synthase and role of nitric oxide in myocardial ischemia and preconditioning: an overview of a decade of research. *J Mol Cell Cardiol* 33, 1897–1918.

BOLLI, R., Chugh, A.R., D'Amario, D., Loughran, J. H., Stoddard, M. F., Ikram, S., et al. (2011). Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 378,1847–1857.

Chao, W., Matsui, T., Novikov, M. S., Tao, J., Li, L., Liu, H., et al. (2003). Strategic advantages of insulin-like growth factor-I expression for cardioprotection. *J Gene Med* 5, 277–286.

CHUGH, A.R., Beache, G. M., Loughran, J. H., Mewton, N., Elmore, J. B., Kajstura, J., et al. (2012). Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation* 126, S54–S64.

CUADRADO-BERROCAL, I et al. A labdane diterpene exerts ex vivo and in vivo cardioprotection against post-ischemic injury: involvement of AKT-dependent mechanisms. *Biochem Pharmacol.* v.93, p.428-439.2015.

CUADRADO-BERROCAL, I et al. Labdane diterpenes protect against anoxia/reperfusion injury in cardiomyocytes: involvement of AKT activation. *Cell Death Dis.* V.2, p. 1-7.2011.

DANDAPAT, A., HU, C. P., LI, D., LIU, Y., CHEN, H., HERMONAT, P. L., et al. (2008). Overexpression of TGFbeta1 by adeno-associated virus type-2 vector protects myocardium from ischemia–reperfusion injury. *Gene Ther* 15,415–423.

DAS D.K & MAULIK N. Resveratrol in Cardioprotection: A Therapeutic Promise of Alternative Medicine. *Molecular interventions.* vol.1. p.36-46.2006.

DAVIT II. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II--DAVIT II). *Am J Cardiol.* V.66, p.779-

785.1990.

DERNEK, S. et al. Cardioprotection with resveratrol pretreatment: improved beneficial effects over standard treatment in rat hearts after global ischemia. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. V.38, p.245-254.2004.

DESNOYERS, M. et al. Cardioprotective Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Dichotomy between Experimental and Clinical Studies. *Mar Drugs*. V.16(7). p.234.2018.

Duan, H. F., Wang, H., Yi, J., Liu, H. J., Zhang, Q. W., Li, L. B., et al. (2007). Adenoviral gene transfer of sphingosine kinase 1 protects heart against ischemia/reperfusion-induced injury and attenuates its postischemic failure. *Hum Gene Ther* 18,1119–1128.

EHNHEART. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. Disponível em: <http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/2452>. Acesso em 07/08/2017.

ENDO, J & ARITA, M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Cardiology*.V. 67, p.22-27.2016.

GOUTAM, B. Cardioprotective Natural Products: Promises and Hopes. 1ª Ed. World Scientific Publishing Co., Singapore.2017.

HAUSENLOY, D.J. et al. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*.v.113, p.564-585.2017.

HAUSENLOY, D.J. Future Perspectives. Management of Myocardial Reperfusion Injury. 1, p.293-295.2012.

HAUSENLOY, D.J. et al. Translating novel strategies for cardioprotection: the Hatter Workshop Recommendations. *Basic Res Cardiol*. V.105, p.677–686.2010.

HUANG, J., Ito, Y., Morikawa, M., Uchida, H., Kobune, M., Sasaki, K., et al. (2003). Bcl-xL gene transfer protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 311,64–70.

HUNG, R.K. et al. Cardiovascular Disease Mortality and Excessive Exercise in Heart Attack Survivors. V. 90, p.159.2015.

JIANG, C., Lu, H., Vincent, K. A., Shankara, S., Belanger, A. J., Cheng, S. H., et al. (2002). Gene expression profiles in human cardiac cells subjected to hypoxia or expressing a hybrid form of HIF-1 alpha. *Physiol Genomics* 8,23–32.

KITAKAZE, M. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *The Lancet*. V.370, p.1483-1493.2007.

KUIBLER, W., Haass, M., 1996. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart* 75, 330–333.

LASLEY, R. D. Adenosine Receptor-Mediated Cardioprotection—Current Limitations and Future Directions. *Front Pharmacol.* v.9 p.1-7.2018.

LI, Q., Guo, Y., Xuan, Y. T., Lowenstein, C. J., Stevenson, S.C., Prabhu, S. D., et al. (2003). Gene therapy with inducible nitric oxide synthase protects against myocardial infarction via a cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *Circ Res* 92,741–748.

LONBORG J et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* v.33, p.1491-1499.2012.

LÜSCHER, T.F. Epidemiology of cardiovascular disease: the new ESC Atlas and beyond. *European Heart Journal* v.39, p.489–492.2018.

MADONNA, R., & De Caterina, R. (2011). Stem cells and growth factor delivery systems for cardiovascular disease. *JBiotechnol* 154,291–297.

MADONNA, R., Rokosh, G., De Caterina, R., & Bolli, R. (2010). Hepatocyte growth factor/Met gene transfer in cardiac stem cells—potential for cardiac repair. *Basic Res Cardiol* 105, 443–452.

MAGYAR, K. et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* V.50, p.179-187.2012.

MAKKAR, R. R., Smith, R. R., Cheng, K., Malliaras, K., Thomson, L. E., Berman, D., et al. (2012). Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomized phase 1 trial. *Lancet* 379,895–904

MARQUES, R. et al. Custos da cadeia de procedimentos no tratamento do infarto agudo do miocárdio em hospitais brasileiros de excelência e especializados. *Rev Assoc Med Bras;* 58(1):104-111.2012

MCHUGH, J. et al. Beta-blockers in the management of cardiovascular diseases. *Osteopathic Family Physician* v.2, p.131-138.2010.

MENYAR, A. Drug-Induced Myocardial Infarction Secondary to Coronary Artery Spasm in Teenagers and Young Adults. *Journal of postgraduate medicine.* v.52. p.51-56.2006.56.2000.

MIROTSOU, M., Jayawardena, T. M., Schmeckpeper, J., Gneccchi, M., & Dzau, V. J. (2011). Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *JMol Cell Cardiol* 50,280–289.

MOKI, M. et al. Resveratrol Provides Cardioprotection after Ischemia/reperfusion Injury via Modulation of Antioxidant Enzyme Activities. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* v. 12, p.867-875.2013

OLAFSSON B. et al. Reduction of reperfusion injury in the canine preparation by intracoronary adenosine: importance of the endothelium and the no-reflow phenomenon. *Circulation* v.76, p.1135–1145.1987.

RAHIMI, K. et al. Mortality from heart failure, acute myocardial infarction and other ischaemic heart disease in England and Oxford: a trend study of multiple-cause-coded death certification. *J Epidemiol Community Health*. 69:1000–1005. 2015.

ROGER, V.L. Epidemiology of myocardial infarction *Med Clin North Am*. vol 91p. 537-541.2007.

ROY, J & GUENNEC, J.Y. Cardioprotective effects of omega 3 fatty acids: origin of the variability. *J Muscle Res Cell Motil*. V.38, p.25-30.2017.

SANGANALMATH, S. K., & Bolli, R. (2013). Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ Res*113,810–834.

SBC (Sociedade Brasileira de Cardiologia). Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia e da sociedade brasileira de hemodinâmica e cardiologia intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. V. 109, Nº 1, Supl. 1, 2017.

SCARABELLI T.M. et al. Targeting STAT1 by myricetin and delphinidin provides efficient protection of the heart from ischemia/reperfusion-induced injury. *FEBS letter*. Vol 583.p.531-541.2009.

SLUITJER, J.P et al. Novel therapeutic strategies for cardioprotection. *Pharmacol Ther*. V.144, p.60-70.2014.

SMITS, A.M., van Laake, L. W., den Ouden, K., Schreurs, C., Szuhai, K., van Echteld, C. J., et al. (2009). Human cardiomyocyte progenitor cell transplantation preserves long-term function of the infarcted mouse myocardium.*Cardiovasc Res* 83,527–535.

SONNE, D.P. et al. Protective effects of GLP-1 analogues exendin-4 and GLP-1(9–36) amide against ischemia–reperfusion injury in rat heart. *Regulatory Peptides*. V. 146, p.243-249.2008.

SPATH, N et al. Novel cardioprotective and regenerative therapies in acute myocardial infarction: a review of recent and ongoing clinical trials. *Future Cardiology*. v. 12, p. 655-672.2016.

SUN, L et al. The Role of Muscarinic Receptors in the Beneficial Effects of Adenosine against Myocardial Reperfusion Injury in Rats. *Plos One*. v.6, p.1-8.2011.

Tang, Y. L., Qian, K., Zhang, Y. C., Shen, L., & Phillips, M. I. (2005). A vigilant, hypoxia-regulated heme oxygenase-1 gene vector in the heart limits cardiac injury after ischemia–reperfusion in vivo.*J Cardiovasc Pharmacol Ther* 10,251–263.

TANI, S et al. Efficacy of calcium channel blocker in the secondary prevention of myocardial infarction-retrospective analysis of the 10-year prognosis or coronary thrombolysis-treated patients. *Circ J.* v. 68, p.853-859.2004.

TAYLOR, D. A., Atkins, B. Z., Hungspreugs, P., Jones, T. R., Reedy, M. C., Hutcheson, K. A., et al. (1998). Regenerating functional myocardium: improved performance after skeletal myoblast transplantation. *Nat Med* 4,929–933.

TENÓRIO, E.P. Efeito cardioprotetor do alpha-terpineol em ratos infartados. Tese de doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. UFAL.2019.

TENÓRIO, E.P. et al. Cardioprotective effects induced by hydroalcoholic extract of leaves of *Alpinia zerumbet* on myocardial infarction in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 242 (2019) 112037.

TIMMERS, L. et al. Exenatide Reduces Infarct Size and Improves Cardiac Function in a Porcine Model of Ischemia and Reperfusion Injury. *V.53.* p.501-510.2009.

TIWARI R. et al. Cardioprotective potential of myricetin in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *Phytotherapy Research.* V.23, p.1361-1366.2009.

VAN LAAKE, L. W., Passier, R., den Ouden, K., Schreurs, C., Monshouwer-Kloots, J., Ward-van Oostwaard, D., et al. (2009). Improvement of mouse cardiac function by hESC-derived cardiomyocytes correlates with vascularity but not graft size. *Stem Cell Res* 3,106–112.

WOO, J.S. & KIM, W. Do exenatide truly improve the myocardial infarction size? *International Journal of Cardiology.* v.168. p.2993.2013.

World Health Organization. Cardiovascular diseases, 2018. Disponível em: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Acesso em: 15/12/2018.

WU, J.M. et al. Cardioprotection by resveratrol: a review of effects/targets in cultured cells and animal tissues. *Am J Cardiovasc Dis.*v.1, p.38–47.2011.

WU, J.M. et al. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant presents in red wine (Review). *Int J Mol Med.*v.8, p.3-17.2001.

YANG, X.M. et al. Atrial natriuretic peptide administered just prior to reperfusion limits infarction in rabbit hearts. *Basic Research in Cardiology.*v. 101.p 311–318.2006.

ZHOU, B et al. Thymosin beta 4 treatment after myocardial infarction does not reprogram epicardial cells into cardiomyocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.*Vol.52, 2012, p.43–47.

DEVELOPMENT OF THE PHARMACOTHERAPEUTICS STRATEGIES TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: CHALLENGES AND NEW PERSPECTIVES: PART II

ABSTRACT: Acute myocardial infarction is currently the most prevalent disease around the world and ranks first in the ranking of early deaths from cardiovascular diseases worldwide. The complex and multiphasic pharmacotherapeutic treatment applied to ischemic heart diseases has led the scientific community to rethink new strategies useful in preventing acute myocardial infarction and coronary syndromes that induce myocardial ischemia-reperfusion injury. In this sense, cardioprotection is an issue that encourages researchers to overcome the challenges, towards a significant reduction in the epidemiology of infarction and in the early deaths of individuals. Thus, this work aims to review the development of new therapeutic strategies for cardioprotection, bringing new perspectives and the most promising results in the prevention of acute myocardial infarction, which may soon be available in advanced pharmacotherapy of cardiac diseases. The results of this work show that the reestablishment of parasympathetic pathways, pharmacotherapeutic modulations in ischemia-reperfusion assays with nutraceuticals and/or phytochemicals and/or the use of gene therapy with pluripotent cells or factors that stimulate the neogenesis of cardiomyocytes constitute the main therapeutic strategies useful in translational pharmacological research. In conclusion, new perspectives have been proposed and are shown to be favorable to the prognosis of cardioprotection and is shown to be an advance in modern cardiovascular therapy.

KEYWORDS: Pharmacotherapy strategies; Myocardial infarction; Cardioprotection.

NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS E SEUS CANDIDATOS À FÁRMACOS COM ENFOQUE NOS PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA (ANTI-AGES): PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, PARTE I

Emanuel Tenório Paulino

lattes.cnpq.br/9051549106425319

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

Edeílido Ferreira Silva-Júnior

lattes.cnpq.br/7734668499447578

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

João Xavier Araújo Júnior

lattes.cnpq.br/5717734170464420

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

lattes.cnpq.br/5428410587250830

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

RESUMO - As síndromes metabólicas são doenças relacionadas aos distúrbios cardiovasculares e endócrinos de maneira simultânea manifestando sintomas de características associada ao aparecimento de ao menos três doenças concomitante, dentre elas: Hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes mellitus*, dislipidemias, obesidade e/ou infarto agudo

do miocárdio, aumentando o risco de mortalidade. O aumento dos níveis circulantes dos produtos finais da glicação avançada (AGES) engatilharam o dano cardiovascular e endocrinológico. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de AGES como um novo alvo terapêutico relevante para compor o desenvolvimento de novos fármacos em farmacologia cardiometabólica. Para isto, a busca ativa foi realizada nas bases de dados científicos sem data limite entre as publicações. Os descritores utilizados foram: “Advanced Glycation End-products” and/or “new drugs-design” and/or metabolic syndrome. Os resultados revelaram que os protótipos de fármacos em desenvolvimento envolvem os inibidores da formação de AGES nas fases enzimáticas e não-enzimática, moduladores de receptores para AGES, inibidores da translocação de AGES e compostos antioxidantes. Em conclusão identificamos que AGES é um novo alvo farmacológico explorado para o desenho e desenvolvimento de novos fármacos na síndrome metabólica baseada no uso racional de medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Advanced-Glycation End products, Desenvolvimento de fármacos e síndrome me-

tabólica.

1. INTRODUÇÃO

Os produtos finais da glicação avançada (AGE's) são compostos obtidos através da reação de Maillard, por meio da reação entre um grupamento carbonila ($C=O$) oriundos da redução das porções em resíduos de açúcares e grupamentos amina ($-NH_2$) de aminoácidos (Shibao & Bastos, 2011). A reação de Maillard foi primeiramente descrita pelo médico francês Louis Camille Maillard, em seus estudos com alimentos, quando observou que alguns alimentos em seus processos de cocção alteravam a cor e o sabor dos alimentos (Henle, 2005). Alguns anos mais tarde, foram relatados que as reações de Maillard eram envolvidas em mecanismos fisiológicos de humanos, e que o aumento dos níveis circulantes de AGE's poderiam estar correlacionada com o aceleração do envelhecimento celular com implicações patológicas (Ahmed, 2005).

A via clássica da reação de Maillard envolvendo os grupamentos amino-carbonil subdividem-se em duas fases uma enzimática e outra não enzimática. Na fase não enzimática, há ocorrência de interações químicas reversíveis e não reversíveis. Estas interações ocorrem em compostos bioquímicos como: redução de açúcares, oxidação de lipídeos e de proteínas estruturais. Apesar de alguns destes mecanismos ainda permanecerem obscuros ou não completamente elucidados, já está reportado que a via não enzimática forma compostos denominados "bases de Schiff" que resultam da reação de hidrólise entre a redução de resíduos de açúcares e aminoácidos proteicos (ex: proteínas estruturais, fosfolipídios de membrana ou ácidos nucleicos). Estes produtos são altamente instáveis e consequentemente são rearranjados em uma conformação estrutural mais estável que são conhecidos como "produtos de Amadori" iniciando a fase não-reversível que em função do tempo pode levar alguns dias. O grupamento carbonil dos produtos de Amadori são hidrolisados na amina primária, finalizando a reação em AGE's.

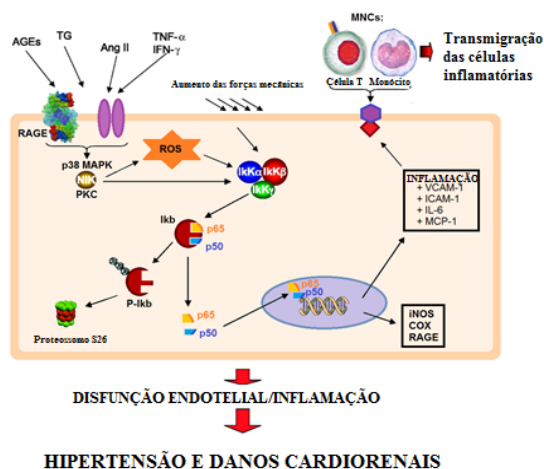
Vias moleculares alternativas para a formação de AGE's incluem: aumento dos produtos do estresse oxidativo celular com alta instabilidade como os compostos dicarbonílicos derivados de açúcares e lipídeos e ainda o aumento da glicólise. Estudos contendo metabolismo *in vivo* demonstraram que a formação de AGE's podem ser catalisadas por complexos enzimáticos como: lisozima, Amina Oxidase Semi Carbazida (SSAO), mieloperoxidase e NADPH oxidase. A respeito da identificação das entidades químicas de AGE's em estudos *in vivo*, ainda parecem ser pobres ou carecem ser melhor quantificados, as estruturas químicas identificadas em estudos *in vivo* envolvem principalmente a quantificação de Carboximetilisina (CML), pirralina e pentosidina que servem como marcadores biológicos dos níveis de AGE's (Meade e cols, 2003).

Diversas doenças tem sido severamente correlacionada com o

aumento das AGE's como as doenças cardiovasculares: arteriosclerose (Basta,2004), hipertensão arterial (Geroldi, 2005) infarto do miocárdio (Bucciarelli, 2006) e insuficiência cardíaca (Hartog,2007) bem como nas doenças metabólicas: *Diabetes mellitus* (Goldin, 2006), obesidade (Harcourt, 2011) e dislipidemias (Kimura, 2010). Não obstante, a síndrome metabólica que é retroalimentada por ao menos 3 das doenças citadas acima, demonstram a participação direta de AGE's na sua fisiopatologia. Esta é a principal razão para o surgimento das complicações clínicas das doenças acima descritas como: nefropatias (Babaei-Jadidi e cols, 2003), neuropatias (Wada,2005), cardiomiopatias (Heng, 2009), retinopatias (Stitt, 2003) e periodontites (Li, 2008).

A hiperexpressão e sinalização de catecolaminas provoca aumento significativo das concentrações de ERO's e desbalanço REDOX propiciando o aparecimento de infarto agudo do miocárdio, hipertrofia cardíaca e insuficiência como resultante da redução na complacência cardíaca. Neste mesmo sentido, o aumento no eixo da angiotensina II e sua ativação nos receptores AT_1 provocado pela desregulação catecolaminérgica iniciam a transcrição gênica envolvendo as MAPkinases (MAPK) que por sua vez, estimulam a formação de AGE's ativadas pelo fator nuclear kappa B (NF-KB), interleucinas e fator de necrose tumoral α (TNF- α) em resposta ao aumento da transcrição gênica (**Figura 1**) (Pal e cols, 2013). Interessantemente, os estudos confirmam a redução dos níveis de AGE's quando um antagonista de receptores AT_1 é administrado em modelos de hipertensão arterial, incluindo melhorias na função renal (Izuhara,2008).

Figura 1: Interação entre AGE's e seus receptores RAGE's na gênese das doenças cardiovasculares. Adaptado de Mehri, 2014



A síndrome metabólica é bem caracterizada pelas disfunções nos níveis de glicose e lipídeos na corrente circulatória, assim como, nos tecidos de reservas energéticas, que são controladas pelo sistema nervoso central através do hipotálamo e seus hormônios liberados. Em condições normais, quando o hipotálamo é ativado, há a liberação de hormônio adrenocorticotrófico que induz a secreção de hormônios produzidos pelas glândulas suprarrenais incluindo cortisol e hormônios noradrenérgicos para o eixo renina-angiotensina-aldosterona (Puja,2007). O cortisol atua sobre a transcrição gênica através da translocação de receptores nucleares, alterando as funções metabólicas, entre elas é reconhecido o catabolismo de carboidratos e balanço de proteínas e lipídeos. O controle glicídico é dado pelo feedback nas concentrações de insulina e glucagon em resposta aos níveis circulantes de glicose. O glucagon notavelmente aumenta os níveis de glicose. Danos no hipotálamo causam superestimulação de cortisol e do sistema renina-angiotensina-aldosterona, iniciando os distúrbios no metabolismo como: obesidade (Unoki, 2007), *Diabetes mellitus* (Brownlee, 2005) e dislipidemias (Degenhardt,2002).

As evidências científicas tem mostrado que os fármacos tradicionais usados no tratamento do Diabetes mellitus ou da síndrome metabólica não são eficazes na redução da formação e manutenção dos níveis circulantes de AGE's, o que tem contribuído para o desenvolvimento das complicações clinicamente relevantes, do Diabetes mellitus ou da síndrome metabólica. Somados a isto a farmacodinâmica envolvida nestes fármacos (bloqueadores canais iônicos para a liberação de insulina, redutores da absorção de glicose e lipídeos pela permeabilidade intestinal e bloqueadores de proteínas transportadoras de lipídeos) são ineficientes na formação das espécies óxido reativas e na formação das AGE's (Kalousova,2002; Barbosa,2009).

Similarmente, insulinas sintéticas não são eficientes em prevenir o estresse oxidativo e com frequência causam hipoglicemia severa, hipotensão exacerbada e desmaios. Não obstante apesar das melhorias terapêuticas apresentadas no mercado farmacêutico para a síndrome metabólica, o uso da polifarmácia constitui um problema relacionado ao uso destes fármacos nas condutas clínicas contribuindo para a má adesão terapêutica, quer seja pelos efeitos adversos provocados por estes fármacos, quer seja pelo grande número de fármacos administrados ao longo do dia pelo paciente, que geralmente causam confusões nas doses, intervalos e manutenção da farmacoterapia. Em contraste, recentes candidatos à novos fármacos para a síndrome metabólica possui o enfoque nos alvos moleculares da formação das AGE's e representam uma nova perspectiva para o estabelecimento de novos protocolos farmacoterapêuticos com desvios nos problemas acima descritos, além de mostrarem-se seguros e eficientes. Este trabalho descreve os principais alvos moleculares de ação para AGE's e os mais novos candidatos à fármacos no tratamento das doenças cardiometabólicas baseados nas AGE's como alvo molecular através de uma revisão farmacoterapêutica.

2. MÉTODOS

Este trabalho utiliza-se de uma revisão bibliográfica por busca ativa nas plataformas científicas em bases de dados: SCIFINDER, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, WEB OF KNOWLEDGE, MEDLINE, SCIELO, LILACS, GOOGLE SCHOLAR and and RCSB PROTEIN DATE BANK, para tanto foram utilizados os descritores “Advanced Glycation End-products” and/or “new drugs-design” and/or metabolic syndrome. A busca foi realizada de modo independente da linguagem e sem limites para datas.

2.1 Critérios de inclusão

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos que tivessem no texto palavras-chaves conectadas com o título deste trabalho mantendo a relevância dos dados com enfoque nos alvos farmacológicos para as AGE's no tratamento das síndromes metabólicas, estudos experimentais não-clínicos (*in silico*, *in vitro*, *ex-vivo* e *in vivo*) usando como animais de experimentação mamíferos, estudos clínicos (estudos de fase I, estudos de fase II e estudos de fase III), foram incluídos ainda estudos cristalográficos dos alvos farmacológicos e estudos descritivos com a temática em foco.

2.2 Critérios de exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão: artigos que os produtos da glicação avançada (AGE's) não estivessem direcionadas como alvos terapêuticos das síndromes metabólicas (cardiovasculares ou metabólicas), também foram desconsiderados estudos com animais que não pertencessem aos mamíferos e ainda estudos com viesses comerciais.

3. RESULTADOS

3.1 Alvos moleculares envolvidos com os produtos da glicação avançada (age's) para o tratamento da síndrome metabólica

Em conformidade com descrito anteriormente, aqui nós abordaremos os produtos da glicação avançada como novo alvo farmacológico com abordagem para a síndrome metabólica.

3.1.1 Isoforma AGE-IV como alvo farmacológico

Na atualidade admite-se o conhecimento de seis isoformas (1-6) de produtos da glicação avançada, entretanto AGE-IV é um importante alvo correlacionado a síndrome metabólica, assim como, ao *Diabetes mellitus*. É reportado que o aumento da glicose periférica em longo prazo, mostre-se favorável a exposição dos derivados dos aminoácidos gliceraldeídos (por exemplo, metilglioxal) que se tornam facilmente oxidados pela via enzimática

da amina semicarbazida sensível a oxidase, gerando a isoforma tipo IV de produto final da glicação avançada pela via de Maillard (Rubin *et al.*, 2005). A isoforma IV de AGE pode ser ancorada em seus receptores específicos denominados RAGES (receptores para AGE's), ao conectar-se ao receptor para AGE, há ativação da formação de espécies reativas de oxigênio no espaço citosólico, iniciando, portanto, um papel fundamental no desenvolvimento da síndrome metabólica e/ou danos vasculares dependentes da sinalização das MAPkinases. A superexpressão do fator NF-KB induzida pelas altas concentrações de espécies reativas de oxigênio ativam as MAPkinases, que por sua vez aumenta a transdução dos sinais intracelulares para transcrição de ativadores da coagulação, como as moléculas de adesão vascular (VCAM's) favorecendo a estase sanguínea e por sua vez distúrbios coagulativos como as trombozes (Matsumoto *et al.*, 1997). A este respeito, o desenvolvimento de fármacos que atuem neste alvo farmacológico parece ser importante no desenho de novos fármacos para a síndrome metabólica.

3.1.2 Reação de Maillard como alvo farmacológico

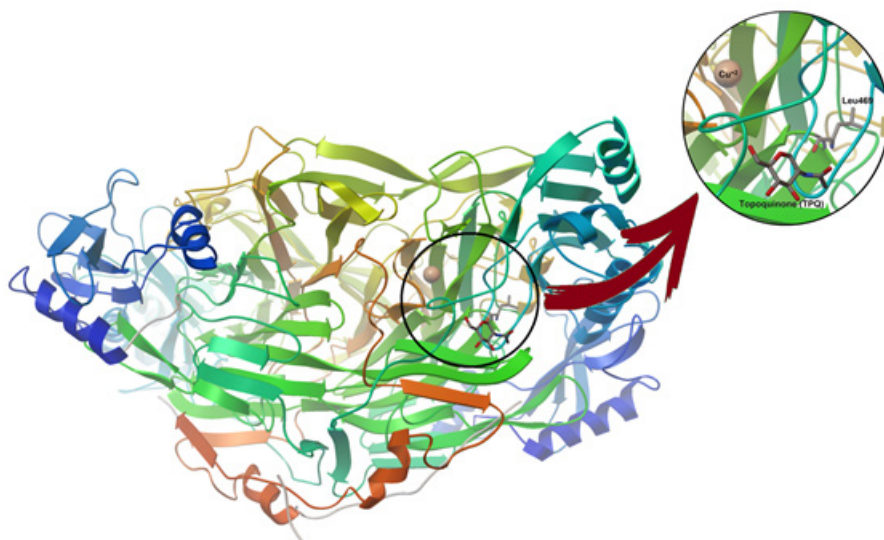
Uma nova perspectiva encontrada para o tratamento da síndrome metabólica incluem como alvo farmacológico a reação de Maillard como um agente de catálise da reação química para a formação de AGE's. Uma vez já descrito que esta reação é um passo importante para a formação das AGE's e descontrola glicêmico em indivíduos com síndrome metabólica e/ou Diabetes mellitus, a via de formação das AGE's pela reação de Maillard constituem um importante alvo de ação e deu origem aos primeiros candidatos de fármacos anti-AGE's, quer seja por sua ação direta sobre a reação de formação, quer seja pela modulação de enzimas envolvidas no processo da reação de Maillard. Estes candidatos a novos fármacos e seus mecanismos serão melhor detalhado ao longo deste capítulo.

3.1.3 Amina Sensível à Semicarbazida Oxidase (SSAO) como alvo de fármacos

A Amina Sensível à Semicarbazida Oxidase (SSAO) é uma enzima presente na formação de AGE's. Esta se apresenta como um homodímero da família de enzimas amina oxidase que contém um metal no centro catalítico, neste caso o cobre se apresenta como elemento químico. Estas enzimas participam das reações de oxido-redução convertendo aminas primárias em aldeídos, que por sua vez aumentam os níveis de gliceraldeídos culminando na geração das moléculas de adesão vasculares já descritas anteriormente e responsáveis pelos distúrbios coagulativos tromboembólicos das complicações cardiovasculares. Em seu sítio de ação os íons de cobre (Cu^{2+}) possuem a função de redução-oxidação de compostos. O cobre por sua vez funciona na presença de um cofator enzimático denominado topoquinona (TPQ), que funciona como um sensor para a ativação ou desativação

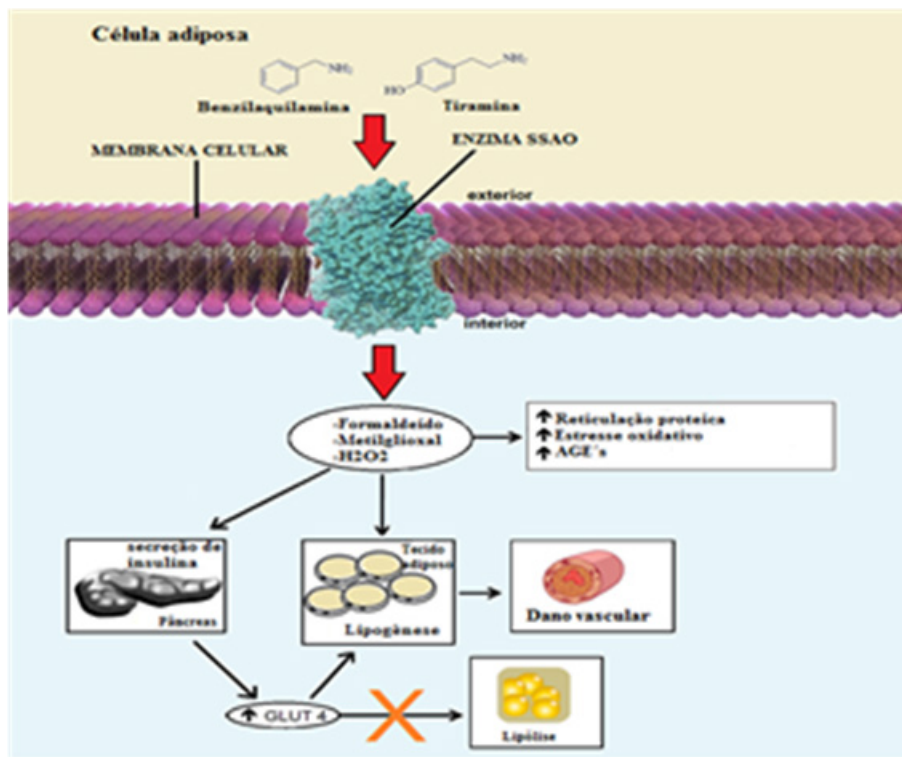
enzimática enquanto o resíduo de aminoácido leucina 469 (Leu-469) que está localizado no sítio de ativação adjacente controla o mecanismo de abertura do “portão” de engate, como demonstrado na figura 2. Não obstante, é possível imaginar que o desenvolvimento de inibidores reversíveis ou irreversíveis desta enzima em seus sítios catalíticos compõe um importante alvo de ação anti-AGE. E neste contexto, a N-glicosilação dos carboidratos no resíduo de asparagina 232 torna a enzima SSAO susceptível ao ataque enzimático que se relaciona aos distúrbios da síndrome metabólica compondo outro sítio de interesse farmacológico (Tanaka e cols, 1997).

Figura 2: Sítio de ativação da enzima SSAO (estrutura cristalizada). Adaptado de Jakobsson & Kleywegt, 2005. Disponível em RSCB (PDB ID: 2C10).



Estas enzimas são facilmente encontradas em adipócitos e membranas plasmáticas que sofrem fortemente a influência da insulina (Jakobsson & Kleywegt, 2005). Benzilaquilaminas e/ ou tiraminas são substratos para SSAO e podem estimular transportadores de glicose como GLUT-4, induzir lipogênese e inibir a lipólise (Figura 5). Assim, agentes que possam atuar sobre esta enzima podem ser úteis como uma nova classe de agentes antidiabéticos (Enrique-Taranco *et al.*, 1998).

Figura 3: Mecanismo de ação de benzilquiamina e/ou tiramina como iniciadores da enzima SSAO. Adaptado de Yraola and cols, 2006 e Abella and cols, 2003.

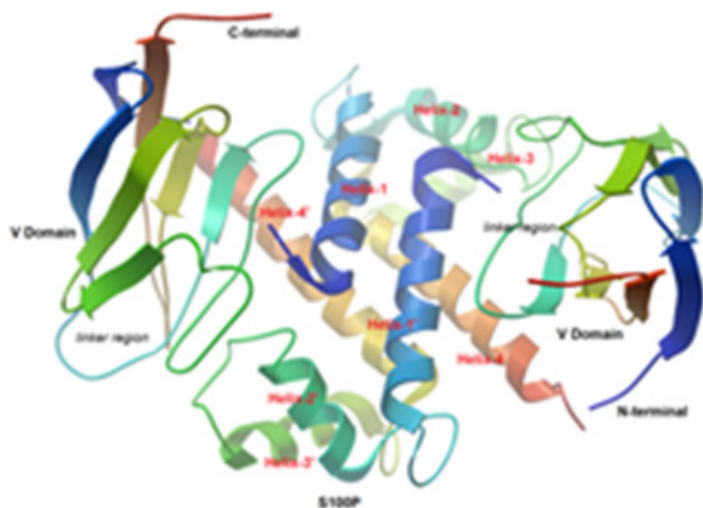


3.1.4 Receptores de AGE's como alvo farmacológico

Os receptores de AGE's são membros das superfamílias das imunoglobulinas, que engatilham o estresse celular na presença de AGE's e iniciam o processo de inúmeras doenças como: desordens neurodegenerativas, tumores, inflamação, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. Atualmente são conhecidos 3 subtipos de receptores para AGE's, no qual RAGE tipo I é conhecida por ser responsável em remover o excesso de AGE's circulante. O mecanismo de retirada de AGE através do receptor tipo I e envio para os sistemas de metabolismo e excreção são bem conhecidos. Porém mamíferos diabéticos e obesos há baixa expressão deste subtipo de receptor, sugerindo que a depleção da transcrição de receptores RAGE-I pode constituir o início do descontrole na síndrome metabólica. Os subtipos de receptores de AGE's tipo II e III estão envolvidos nos processos de defesa às células danificadas por fenômenos de proteólise, envelhecimento celular e respostas inflamatórias decorrentes da invasão celular por patógenos e outros processos.

Estrutura e função dos receptores de AGE's: Os receptores de AGE's possuem dois segmentos em seu sítio catalítico, conduzidos por ligações do tipo β -folha e regiões de α -hélice. Estas são ativadas por interações hidrofóbicas cálcio-dependentes. Há relatos do seu mal funcionamento como um ativador da formação das placas peptídicas β -amiloides na doença de Alzheimer. Não obstante, também é reportado que HMG1, pode contribuir para as complicações do *Diabetes mellitus* (Figura 4). RAGE's também são capazes de conectar-se a resíduos de aminoácidos de RNA e/ou DNA, devido aos seus largos espaços hidrofóbicos e básicos, que é bem conhecido como um alongamento da macromolécula cristalizada, denominada S100B. Estas proteínas se dirigem para as regiões cálcio dependentes. Quando o cálcio está presente, reorienta a α -hélice em favor de três posições, para expor os resíduos hidrofóbicos da α -hélice 2,3 e 4 iniciando a atividade dos receptores. Experimentos *in vivo*, demonstram que queladores de cálcio podem ser usados para diminuir a atividade de RAGE's (Park *et al.*,2010). S100P é uma proteína vinculada ao cálcio para o domínio V no complexo RAGE, que tem sido considerado o sítio catalítico de importância para o desenho de fármacos. As regiões extracelulares de S100P, pode ser ativada por várias transduções de sinais como: NF-KB, MAP kinases, ERK, SK, além de outros fatores peptídicos serem capazes de ativá-los como mielina e TRTK12, assim como, AGE's, resíduos de DNA e compostos hidrofóbicos, como a anfotericina. S100P tem em seu bolso catalítico espaços hidrofóbicos, entretanto a sua capacidade de ligação é dependente da exposição das α -hélices 2, 3 e 4 que é por sua vez depende da exposição à mudança de polaridade e cargas na região de interação na superfície do complexo molécula-alvo. Recentes estudos mostram que a pentamidina, pode interagir com o domínio V de S100P formando um complexo fármaco-RAGE, e pode servir para bloquear a proliferação celular em quimioterapia (Figura 4). Entretanto, novos estudos são necessários para conhecer toda a estrutura homóloga de RAGE e constituir uma relação estrutura-atividade com moléculas endógenas ou análogos estruturais, visando a determinação de compostos que possam ativar ou inativar RAGES, para uso em estratégias terapêuticas aplicadas ao câncer, Alzheimer, doenças cardiovasculares, *Diabetes mellitus* e síndrome metabólica (Penumucho *et al.*,2014). Embora seja presumível que protótipos de fármacos possam atuar como agonistas de RAGE-I e antagonistas de RAGE-II e RAGE-III.

Figure 4: Domínios e hélices da estrutura cristalizada de RAGE. Adaptado de Rao, 2014. Acessível pelo RSCB (PDB ID: 2MJW)



3.1.5 Sequestradores de AGE's como alvo farmacológico

Os sequestradores de AGE's mais conhecidos podem ser divididos em 5 classes e são expressos em receptores de células da circulação sanguínea e encontrados na luz dos tecidos vasculares como: macrófagos, monócitos e plaquetas ou em carreadores de lipídeos para o metabolismo do colesterol que podem ser ativados por AGE's e por este motivo eles estão correlacionados intimamente com a síndrome metabólica e distúrbios cardiovasculares. Assim, os sequestrantes de AGE's são classificados em classe A e classe B.

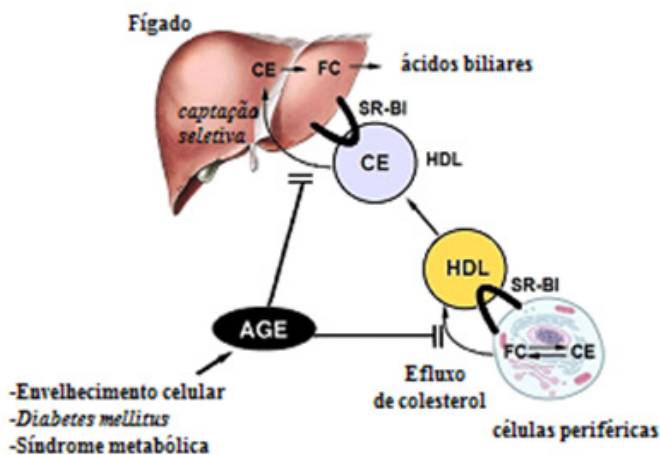
Classe A: Podem ser divididos em dois tipos de formas para o transporte de LDL: SRA (pertencentes receptores de superfície expressas em macrófagos, que se subdividem em classe A tipo I, II e III). São somente expressos em macrófagos, entretanto, mudanças nas formas de ligantes de LDL (forma acetilada e forma oxidada do LDL), podem alterar a sua capacidade de ligação à AGE's, LPS, LTA e timócitos com funções apoptóticas. Assim suas funções podem ser modificadas de maneira dependente das formas de LDL apresentados (captada, aderida ou responsivas as respostas da imunidade inata). MARCO (este tipo de sequestrador) foi encontrado em macrófagos no baço, que são responsáveis por iniciar a imunidade inata, entretanto ainda não está claramente descrita sua relação com formas de LDL acetiladas. SRA se subdividem em tipo I e tipo II, que possuem domínios ricos em aminoácidos do grupo cisteína ligados

a moléculas de colágeno e regiões de α -hélice salientes no espaço intermembranar, para comunicação com o ambiente citosólico em favor da endocitose de LDL. As regiões contendo grupos cisteína são relacionados a citocinas e peptídeos reguladores como por exemplo γ -PPAR, aumentando a captação de lipídeos e os endereçando ao centro de metabolismo (Menno *et al.*, 2000).

Classe B: são descritos ao meno 2 tipos (CD36 e SR-BI). CD36 estão presentes em macrófagos, monócitos e plaquetas que estão associados ao transporte do LDL em sua forma oxidada e captação de células apoptóticas, enquanto SR-BI são apresentadas no fígado, gônadas e tecidos adrenais que possuem a função de transporte de colesterol do especialmente do tipo HDL e LDL na forma oxidada.

Os sequestradores da classe A e da classe B são recrutados para o metabolismo do colesterol e seu transporte reverso em conjunto (Figura 5). Assim, ambos respondem ao excesso de colesterol como um biosensor. Adicionalmente, outros sequestradores foram encontrados como: CD68, SREC e LOX. O primeiro é expresso em macrófagos enquanto os dois últimos são expressos em células endoteliais. Embora suas funções não estejam bem estabelecidas, sabe-se que ele participa do metabolismo do colesterol e do processo de adesão célula-célula, também está envolvido na adesividade de lipídeos nas células vasculares, que promovem dano no endotélio dos vasos sanguíneos, correlacionando-se intimamente à formação de placas ateroscleróticas e disfunções vasculares, como a inibição de fatores relaxantes derivados do endotélio (Ohgami *et al.*, 2002). Numerosos estudos têm demonstrado a correlação entre a formação de arteriosclerose e sua contribuição para estados de anóxia (Shafer *et al.*, 2008), geração de espécies reativas de oxigênio /disfunções mitocondriais (Mandamanchi *et al.*, 2007) e desacoplamento das óxido nítrico sintases, inibindo a produção de NO e fatores relaxantes derivados do endotélio vascular (Münzel *et al.*, 2005). É esperado que um planejamento racional de fármacos análogos estruturais do colesterol que induzam com modulações no transporte de colesterol, seu metabolismo e adesão vascular possam contribuir para a aumentar a recirculação de HDL, reduzir a circulação de LDL, além de atuar como sequestradores de AGE's para um futuro próximo e seu uso na síndrome metabólica, uma vez visto que a redução de AGE's diminuem o fenômeno de lipogênese em diabéticos, obesos e síndrome metabólica.

Figura 5: Sequestradores de AGE's. Adaptado de Ohgami and cols, 2003.



4. CONCLUSÃO

Em conclusão este capítulo demonstra as AGE's como um alvo promissor para o tratamento da síndrome metabólica, atraindo a atenção ao desenho e desenvolvimento de protótipos candidatos a novos fármacos para aplicação das síndromes metabólicas.

REFERÊNCIAS

Ahmed N. Advanced glycation end-products-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67(1):3-21.

Basta, G. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular research.* Volume 63, Issue 4.582 – 592.2004

Bierhaus A, Hofman MA, Ziegler R, Nauroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiov Res.* 1998; 37(3):586-600

Bohlender, J. Advanced glycation end products and the kidney. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 2005 Vol. 289 no. 4, F645-F659.

Bucciarelli, L. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 59 (2002) 1117–1128

Bucciarelli, L.G. Receptor for Advanced-Glycation End Products Key Modulator of

Myocardial Ischemic Injury. *Circulation*.2006; 113: 1226-1234

Calhou, D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee 2008 - Am Heart Assoc.

Degenhardt,T Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *kidney International* (2002) 61, 939–950

Enrique-Taranco'n, Role of semicarbazide-sensitive amine oxidase on glucose transport and GLUT4 recruitment to the cell surface in adipose cells. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 8025-8032.

Geroldi, D. *Journal of Hypertension*: September 2005 - Volume 23 - Issue 9 - p 1725–1729. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension

Goldin, BA. Advanced Glycation End Products Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury. *Circulation*.2006; 114: 597-605.

Gopal, K. Cardiovascular dysfunctions and sympathovagal imbalance in hypertension and prehypertension: physiological perspectives. *Future Cardiology*. Vol. 9, No. 1, Pages 53-69

Guzik, T. Endothelial NF-B As a Mediator of Kidney Damage. The Missing Link Between Systemic Vascular and Renal Disease? *Circulation Research*. 2007; 101: 227-229.

Harcourt.B.E. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. *Kidney International* (2011) 80, 190–198 2011.

Hartog, J.W.L. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: Pathophysiology and clinical implications. *European Journal of Heart Failure*. Volume 9, Issue 12, pages 1146–1155, 2007.

He, M. Induction of HO-1 and redox signaling in endothelial cells by advanced glycation end products: A role for Nrf2 in vascular protection in diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011, 21, 277–285

Heng, Ma. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Volume 13, Issue 8b, pages 1751–1764, 2009.

Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1420-32

Jakobsson, E. Structure of human semicarbazide-sensitive amine oxidase/vascular adhesion protein-1. *Acta Cryst.* (2005). D61, 1550–1562.2005.

Li, D.X. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce

apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2014) 47(12): 1036-1043.

Matz,R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclo-oxygenase products.*Physiol. Res*, 11-18.2000.

Meade SJ, Miller AG, Gerrard JA. The role of dicarbonyl compounds in non-enzimatic crosslinking: a structure-activity study. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11(6):853-62

Menno,P. Macrophage Scavenger Receptor Class A :A Multifunctional Receptor in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:290-297.

Münzel, T. Vascular Consequences of Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling for the Activity and Expression of the Soluble Guanylyl Cyclase and the cGMP-Dependent Protein Kinase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.2005; 25: 1551-1557

Ohgami, N. Advanced glycation end-products (AGE) inhibit scavenger receptor class B Type I-mediated reverse cholesterol transport: a new crossroad of AGE to cholesterol metabolism.*Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 1-6;2002

Park,H. The 1.5Å° Crystal Structure of Human Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) Ectodomains Reveals Unique Features Determining Ligand Binding. *The journal of biological chemistry*.285, 52, 40762–40770, 2010.

Penumucho, S. Structural Insights into Calcium-Bound S100P and the V Domain of the RAGE Complex. (2014) *Plos One* 9: e103947-e103947

Peppia,M. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Current Diabetes Reports* 2004, pp 31-36.

Puja, K.Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular..*American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2007 Vol. 292 no. 1.

Rader, D. Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*.Volume 120, Issue 3, Supplement 1, March 2007, Pages S12–S18.

Rubin, R. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*.Volume 118, Issue 5, Supplement, May 2005, Pages 27–34.

Shafer,A. Endothelial Dysfunction, Impaired Endogenous Platelet Inhibition and Platelet Activation in Diabetes and Atherosclerosis. *Current Vascular Pharmacology*,2008, pp. 52-60(9)

Singh,R. Advanced glycation end-products: A review. *Diabetologia*.2001129-146

Stitt, A.D. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Experimental and Molecular Pathology*. Volume 75, Issue 1, 2003, Pages 95–108.

Unoki, H. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. Volume 76, Issue 2, 2007, Pages 236–244

Wada, G. Role of Advanced Glycation End Products and Their Receptors in Development of Diabetic Neuropathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Volume 1043. pages 598–604, June 2005.

Yraola, F. New Efficient Substrates for Semicarbazide-Sensitive Amine Oxidase/VAP-1 Enzyme: Analysis by SARs and Computational Docking. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6197-6208.

NEW PHARMACOLOGICAL TARGETS AND THEIR CANDIDATES TO NEW DRUGS-DESING FOCUSING TO ANTI-ADVANCED GLYCATION END-PRODUCTS (ANTI-AGE´S): PERSPECTIVES TO TREATMENT FOR METABOLIC SYNDROMES: PART I

ABSTRACT: Metabolic syndromes are pathology relationship on the metabolism to cardiovascular and endocrinology simultaneously, evoked multiple diseases such as: hypertension, Diabetes mellitus, dyslipidemias, myocardial infarction and stroke, increasing mortality risk. In particular, increases of Advanced Glycation End-products (AGE´s) formation, can be a trigger to disruption on cardiovascular or endocrinology axis induced metabolic syndromes. The aims of this study were review new targets for metabolic syndrome and diabetes focusing in AGEs reaction for to provide new perspectives in pharmacotherapy and provide concepts for the design of new Anti-AGEs drugs. A review was conducted without limit time between publications. Advanced Glycation End-products was used as long-term for search. The main targets found were: non-enzymatic phase (drugs able to interact with chemical groups in reversible or irreversible phases, reducing AGEs levels); enzymatic phase (drugs able to interact with semicarbazide-sensitive amine oxidase, as antagonist); RAGES (drugs able to modulate agonist or antagonist actions on subtypes of RAGES), Scavengers RAGES (interacts with fatty acid carries) and antioxidant compounds, working in complementary therapies. Conclusion: AGE´s were identified as new pharmacological targets and could be used to rational development of drugs to prevent metabolic syndromes in humans.

KEYWORDS: Advanced Glycation End-products; Targets; New Drug-design.

NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS E SEUS CANDIDATOS À FÁRMACOS COM ENFOQUE NOS PRODUTOS FINAIS DA GLICAÇÃO AVANÇADA (ANTI-AGES): PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, PARTE II

Emanuel Tenório Paulino

lattes.cnpq.br/9051549106425319

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

Edeílido Ferreira Silva-Júnior

lattes.cnpq.br/7734668499447578

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

João Xavier Araújo Júnior

lattes.cnpq.br/5717734170464420

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

Êurica Adélia Nogueira Ribeiro

lattes.cnpq.br/5428410587250830

Universidade Federal de Alagoas,
Maceió-AL.

RESUMO - O tratamento farmacoterapêutico das síndromes metabólicas representam um desafio na farmacologia moderna, candidatos a fármacos para a síndrome metabólica recrutam atividades biológicas que induzam melhoras no eixo cardioendócrino, produzindo melhorias sobre a Hipertensão arterial sistêmica,

Diabetes mellitus, dislipidemias, obesidade e/ou infarto agudo do miocárdio, atuando nos gaps's de interconexão das patologias acima descritas. Não obstante os produtos finais da glicação avançada (AGES) engatilham o dano cardiovascular e endocrinológico e surgem como um alvo comum as doenças que compõe a síndrome metabólica. Os compostos anti-AGE's aparecem como uma nova perspectiva na geração de candidatos a novos fármacos cardiometabólicos. Os promissores efeitos da aminoguanidina, estimularam a condução de estudos anti-AGE para o tratamento de doenças do eixo cardiometabólico. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão dos novos protótipos de fármacos com o enfoque molecular em AGES como um alvo terapêutico relevante para compor o desenvolvimento de novos fármacos em farmacologia cardiometabólica. Os resultados revelaram que o desenvolvimento de protótipos de fármacos é desenvolvido para uma breve aplicação farmacológica. Em conclusão identificamos a existência das primeiras gerações de fármacos anti-AGE's, baseadas nas técnicas de desenvolvimento

da química medicinal e ainda a aplicação de compostos já disponíveis no mercado farmacêutico com ações anti-AGE, revelando seus avanços farmacoterapêuticos alicerçado no uso racional de fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: Advanced-Glycation End products, Desenvolvimento de fármacos e síndrome metabólica.

1. INTRODUÇÃO

Historicamente, o desbalanço glicêmico engatilhado por falhas no eixo do pâncreas endócrino foi considerado por muitos anos o ponto de controle para o tratamento das doenças glicídicas. Entretanto, como visto na parte I deste capítulo a formação das AGE's constituem um dos fatores mais importante para o desenvolvimento das síndromes metabólicas, sendo responsáveis pelas complicações e agravos do *Diabetes mellitus*, bem como, da gênese das vasculopatias por causas glicídicas. Também já é reportado o Cross link entre o processo de redução de açúcares e sua associação com resíduos de aminoácidos, formando bases de Schiff e produtos de Amadori catalisados enzimaticamente, gerando AGE's e aumento das espécies reativas de oxigênio, com alto potencial citotóxico (Dutra & Bechara, 2005). Não obstante, tomando por base a formação das AGE's como novos alvos farmacológicos, o surgimento de moléculas bioativas capazes de modular ações sobre as AGE's e reduzir seus níveis circulantes, constituem um curioso ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos, que possam contribuir para a farmacoterapia cardiometabólica.

Neste sentido, a aminoguanidina foi o primeiro composto a exigir ações anti-AGE em modelos experimentais pré-clínicos e clínicos. Seu mecanismo de ação principal envolve a ação como falso-substrato na enzima Semicarbazida Sensível a Amina Oxidase (SSAO), demonstrando sua capacidade de diminuir a nefropatia e vasculopatias mediados pela iNOS em modelos pré-clínicos (Rekelhoff *et al.*, 1999; Montangni *et al.*, 2008). Corroborando com isto, a aminoguanidina foi capaz de reduzir o marcador de estresse oxidativo metilglioxal em plasma de humanos. Assim, a aminoguanidina, foi considerada uma molécula promissora para o tratamento farmacológico das doenças cardiometabólicas. Entretanto, o uso de aminoguanidina de modo crônico causou diversos efeitos colaterais graves, especialmente lesões hepáticas e reações imunológicas (Yamagishi *et al.*, 2013), trazendo um entrave no desenvolvimento de fármacos anti-AGE.

A utilização de métodos de otimização de fármacos pela química medicinal representa, uma importante alternativa para contornar efeitos indesejáveis de fármacos e melhorar suas ações farmacológicas (Aver *et al.*, 2015). O uso destas estratégias para o desenvolvimento de fármacos tem sido exaustivamente aplicado em diversas áreas do campo medicinal, incluindo a farmacologia cardiovascular e metabólica, eixo norteador para o tratamento das síndromes metabólicas (Lima *et al.*, 2007). Revisitando os compostos

disponíveis no mercado farmacêutico, também é possível encontrar novas aplicações farmacoterapêuticas (Schmidt *et al.*, 2007). Assim, este trabalho visa revisar o desenvolvimento de novas moléculas candidatas a novos fármacos com ação anti-AGE que possam ser úteis para o tratamento das síndromes metabólicas.

2. MÉTODOS

Este trabalho utiliza-se de uma revisão bibliográfica por busca ativa nas plataformas científicas em bases de dados: SCIFINDER, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, SCIENCE DIRECT, WEB OF KNOWLEDGE, MEDLINE, SCIELO, LILACS, GOOGLE SCHOLAR and and RCSB PROTEIN DATE BANK, para tanto foram utilizados os descritores “Advanced Glycation End-products” and/or “new drugs-design” and/or metabolic syndrome. A busca foi realizada de modo independente da linguagem e sem limites para datas.

2.1 Critérios de inclusão

Foram adotados como critérios de inclusão: artigos que tivessem no texto palavras-chaves conectadas com o título deste trabalho mantendo a relevância dos dados com enfoque nos alvos farmacológicos para as AGE's no tratamento das síndromes metabólicas, estudos experimentais não-clínicos (in silico, in vitro, ex-vivo e in vivo) usando como animais de experimentação mamíferos, estudos clínicos (estudos de fase I, estudos de fase II e estudos de fase III), foram incluídos ainda estudos cristalográficos dos alvos farmacológicos e estudos descritivos com a temática em foco.

2.2 Critérios de exclusão

Foram adotados como critérios de exclusão: artigos que os produtos da glicação avançada (AGE's) não estivessem direcionadas como alvos terapêuticos das síndromes metabólicas (cardiovasculares ou metabólicas), também foram desconsiderados estudos com animais que não pertencessem aos mamíferos e ainda estudos com viesses comerciais.

3. RESULTADOS

3.1 Candidatos à fármacos anti-age

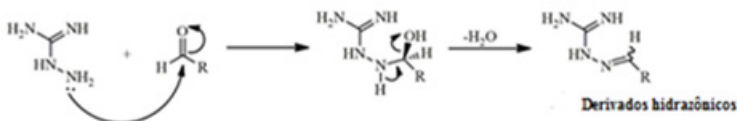
3.1.1 Primeira geração de candidatos a fármacos anti-age (derivados aminoguanidínicos)

Tomando como ponto de partida a reação de Maillard como uma via clássica de formação de AGE's, os primeiros candidatos a fármacos Anti-AGE, foram descobertos por interação farmacológica nesta via molecular. Aminoguanidina, foi o primeiro composto a apresentar uma atividade anti-

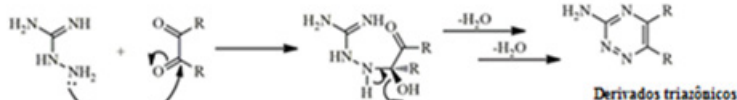
AGE em ratos diabéticos, reduzindo os danos e comorbidades do *Diabetes mellitus*. Aliado a isto, a aminoguanidina foi capaz de interagir com a rota na formação dos produtos de Amadori, sendo capaz de inibir inclusive a enzima catalase e a produção dos derivados de sua oxidação como hidroperóxidos. A administração oral de 1g/Kg/dia revelou sua capacidade em reduzir as espécies reativas de oxigênio e os produtos da peroxidação lipídica (Matsumoto et al., 1997). Entretanto, a curta meia-vida plasmática (em torno de apenas 1 hora), tornou-se um problema farmacocinético para a aminoguanidina torna-se o primeiro fármaco anti-AGE. Deste modo, foi proposto modelos *in silico* em que a aminoguanidina foi tomada como ponto de partida para reações de redução com grupamentos carboxílicos e/ou α -hidroxicarbonílicos de açúcares que formam compostos hidrazônicos e ainda a reação do mesmo ponto de partida com grupamentos dicarbonílicos (Figura 1a) para formar derivados da triazínicos (Figura 1b) (ambos considerados primeiros candidatos a fármacos anti-AGE) contornando o problema apresentado pela aminoguanidina.

Figura 1: Mecanismo de reação proposto para a formação de derivados aminoguanidínicos. Adaptado de Niwa, 1997.

(a) Reação de condensação de grupos carbonílicos



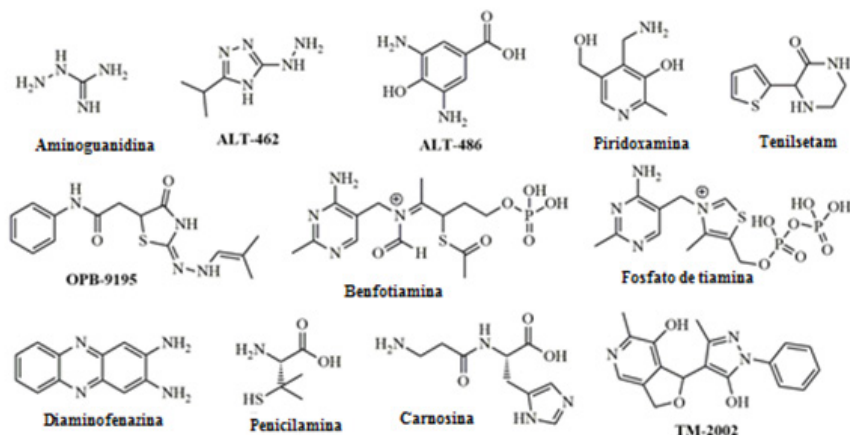
(b) Reação de condensação de grupos dicarbonílicos



Derivados imidazólicos e biguanídicos (ex. metformina) também tem mostrado sua ação anti-AGE de modo independente da via enzimática para reação de Maillard, interagindo diretamente com os produtos de Amadori (Niwa et al., 1997; Singh et al., 2011). Em adição, derivados triazólicos são capazes de produzir ações anti-AGE, pela interação por ligação cruzada entre grupamentos dicarbonílicos e grupamentos dicetonas (Niwa et al., 1997). Alguns compostos antioxidantes como a vitamina C e E inibem a conversão oxidativa dos grupos dicarbonílicos. Piridoxamina é reportado como um inibidor das AGE's na post-produtos de Amadori, usando uma espécie de "armadilha" para a fase subsequente de formação da frutosemina, um primeiro estabilizador do aduto proteico glicosilado. Atualmente, piridoxamina tem

sido considerado um candidato a fármaco anti-AGE com múltiplas ações: (1) bloqueia a formação final dos produtos de Amadori pelos seus intermediários; (2) criam uma “armadilha” entre os grupos reativos dicarbonílicos dos produtos de Amadori; (3) Quelam ions metálicos; (4) Sequestram espécies reativas de oxigênio. Por fim, tiamina e benfotiamina são descritos como moléculas anti-AGE de amplo espectro de ação. Enquanto a befotiamina também apresentam ações anti-inflamatórias adicionais a ação anti-AGE para o tratamento de doenças cardiometabólicas (Naggai *et al.*,2012). Assim, muitos compostos considerados da primeira geração de fármacos anti-AGE baseiam-se na reatividade nucleofílica dos grupos funcionais carbonílicos, criando um ambiente propicio a uma armadilha como falsos substratos na reação bioquímica (Naggai *et al.*,2012). **Figura 2.**

Figura 2: Primeira geração de inibidores de AGE's. Adaptado de Naggai, 2012 e Rhabar & Lalezari,2000.

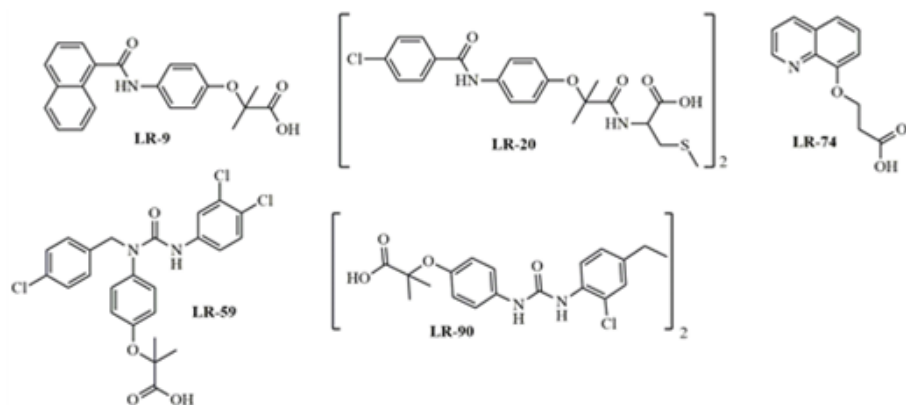


3.1.2 Nova geração de candidatos a fármacos anti-age (compostos lalezari-rahbar)

Os compostos LALEZARI-RAHBAR, assim nomeado pelos pesquisadores que os desenvolveram e são considerados uma nova geração de candidatos anti-age. São moléculas que mimetizam as ações da aminoguanidina e piroxamina, criando por tanto o mesmo mecanismo de ação (utilizam-se das reações nucleofílicas de grupos carboxílicos dos açúcares), entretanto, apresentam maior eficiência contra as complicações da síndrome metabólica e do *Diabetes mellitus*. Em especial, o composto LR-90 é capaz de inibir repostas anti-inflamatórias, mediado pelas RAGEs, inibe a quimioatração da proteína I de monócitos, inibe a cicloxigenase do tipo II, a NAPDH oxidase e finalmente a adesão vascular em ensaios *in vitro*

(Naggai et al., 2012)

Figura 3: Compostos LR (nova-geração) estruturas dos inibidores de anti-AGE LR. Adaptado de Naggai, 2012 e Rhabar & Lalezari, 2000.



3.1.3 Agentes quebradores de AGE's

Alguns compostos descritos na literatura como: Brometo de N-fenaciltiazólio (PTB), análogos do dimetiltiazólio (C-16 a C-36), alagebrio (ALT)-711 e análogos piridínicos TRC-4186 e TRC-4149 apresentaram especial atratividade devido a sua capacidade em clivar as ligações cruzadas entre as proteínas dos produtos formados em AGE's, em particular a ligação entre os grupos dicarbonílicos de açúcares redutores e resíduos de proteínas evitando seu acúmulo tecidual. Além disto estes agentes quebradores de AGE's melhoram a elasticidade vascular e induzem melhoras das funções cardiovasculares em modelos de animais diabéticos e com disfunções cardiometabólicas (Naggai *et al.*, 2012).

Figure 4 (A): Agentes quebradores de AGEs. Adaptado de Naggai, 2012 e Rhabar & Lalezari, 2000.

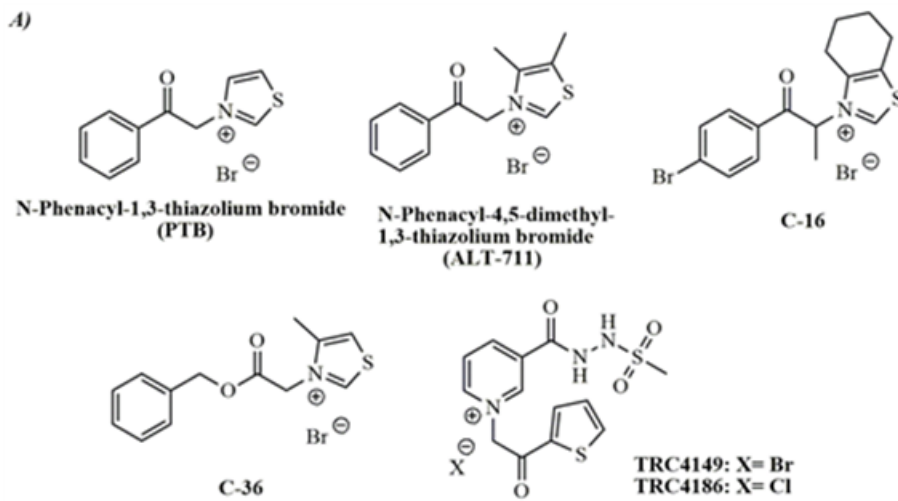
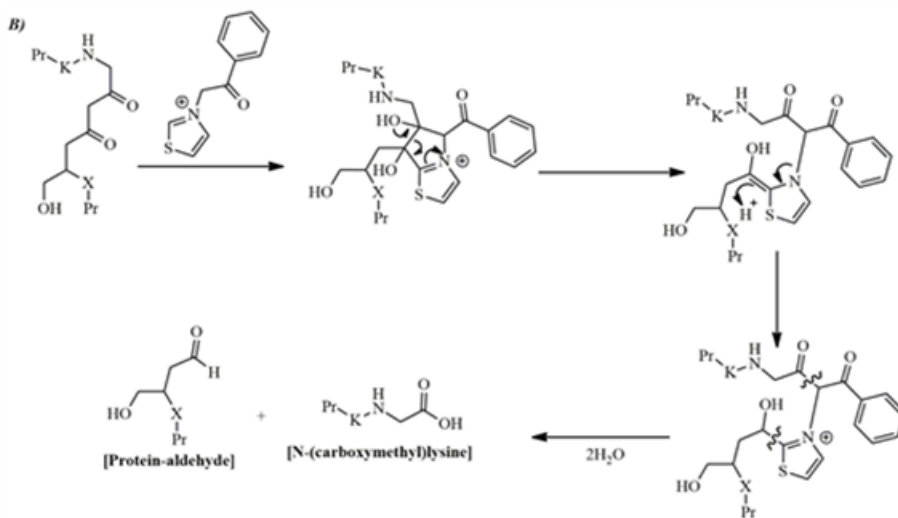


Figure 4 (B): Agentes quebradores de AGEs. Adaptado de Naggai, 2012 e Rhabar & Lalezari, 2000.



3.1.4 Outros possíveis candidatos a fármacos com ação anti-age

Alguns compostos bioativos também tem reportado suas ações anti-AGE como agentes anti-hipertensivos: 1- Inibidores da enzima conversora de angiotensina (ex. ramipril and termocaprilat) e 2- antagonistas de receptores

de angiotensina I (omelsartana e losartana) que mostram melhoras renais em modelos de síndrome metabólica. Compostos antioxidantes também têm melhorado os agravos em animais diabéticos por reduzir os níveis de AGE's (ex: quecertina, resveratrol, scopoletina and ácidos fenólicos), em especial estes compostos parecem atenuar os danos oxidativos pelo envolvimento com alvos Nrf 2 (um alvo regulador da hiperglicemia).

4. CONCLUSÃO

Em conclusão este capítulo demonstra os primeiros candidatos a fármacos anti-AGE como um alvo para o tratamento da síndrome metabólica, sendo uma futura perspectiva para o desenho, otimização e desenvolvimento de fármacos a serem aplicados às síndromes metabólicas.

REFERÊNCIAS

Ahmed N. Advanced glycation end-products-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 67(1):3-21.

Aver, G. M et al. Methods of obtaining drugs from the perspective of medicinal chemistry. *Conhecimento on line.* V 2.p63-73.2015.

Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfothiamine. *Diabetes.* 2003; 52 (8):2110-20.

Barbosa, J.L. Dietetics advanced glycation end-products and chronic complications of diabetes. *Rev. Nutr., Campinas,* 22(1):113-124, jan./fev., 2009.

Basta, G. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular research.* Volume 63, Issue 4.582 – 592.2004

Bierhaus A, Hofman MA, Ziegler R, Nauroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiov Res.* 1998; 37(3):586-600

Bohlender, J. Advanced glycation end products and the kidney. *American Journal of Physiology - Renal Physiology,* 2005 Vol. 289 no. 4, F645-F659.

Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54(6):1615-25.

Bucciarelli, L. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 59 (2002) 1117–1128

Bucciarelli,L.G. Receptor for Advanced-Glycation End Products Key Modulator of

Myocardial Ischemic Injury. *Circulation*.2006; 113: 1226-1234

Calhou, D.A. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee 2008 - Am Heart Assoc.

Chang,W. Scopoletin Protects against Methylglyoxal-Induced Hyperglycemia and Insulin Resistance Mediated by Suppression of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Generation and Anti-Glycation. *Molecules* 2015, 20(2), 2786-2801.

Cheng, A.S. Resveratrol upregulates Nrf2 expression to attenuate methylglyoxal-induced insulin resistance in Hep G2 cells. *J. Agric. Food Chem.* 2012, 36, 9180–9187.

Degenhardt,T Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *kidney International* (2002) 61, 939–950

Diagnosis and classification of diabetes mellitus.American Diabetes Association - Diabetes care, 2010.

Dutra & Bechara. Bioquímica e ação citotóxica de α -aminoacetonas endógenas. *Cadernos de química nova*. V 28. n 3. P-483-491.2005.

Enrique-Taranco'n, Role of semicarbazide-sensitive amine oxidase on glucose transport and GLUT4 recruitment to the cell surface in adipose cells. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 8025-8032.

Geroldi, D. *Journal of Hypertension*:September 2005 - Volume 23 - Issue 9 - p 1725–1729.Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension

Goldin, BA. Advanced Glycation End Products Sparking the Development of Diabetic Vascular Injury.*Circulation*.2006; 114: 597-605.

Gopal,K. Cardiovascular dysfunctions and sympathovagal imbalance in hypertension and prehypertension: physiological perspectives. *Future Cardiology*.Vol. 9, No. 1, Pages 53-69

Guzik, T. Endothelial NF-B As a Mediator of Kidney Damage.The Missing Link Between Systemic Vascular and Renal Disease? *Circulation Research*. 2007; 101: 227-229.

Harcourt.B.E. Targeted reduction of advanced glycation improves renal function in obesity. *Kidney International* (2011) 80, 190–198 2011.

Hartog,J.W.L. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: Pathophysiology and clinical implications. *European Journal of Heart Failure*.Volume 9, Issue 12, pages 1146–1155, 2007.

He, M.Induction of HO-1 and redox signaling in endothelial cells by advanced glycation end products: A role for Nrf2 in vascular protection in diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc.*

Dis. 2011, 21, 277–285

Heng, Ma. Advanced glycation endproduct (AGE) accumulation and AGE receptor (RAGE) up-regulation contribute to the onset of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Volume 13, Issue 8b, pages 1751–1764, 2009.

Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JEB. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1420-32

Izuhara, Y. A novel class of advanced glycation inhibitors ameliorates renal and cardiovascular damage in experimental rat models. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2008)23 (2): 497-509.

Jakobsson, E. Structure of human semicarbazide-sensitive amine oxidase/vascular adhesion protein-1. *Acta Cryst.* (2005). D61, 1550–1562.2005.

Kalousova, M. Advanced Glycation End-Products and Advanced Oxidation Protein Products in Patients with Diabetes Mellitus. *Physiol. Res.* 51: 597-604, 2002

Kilhovd BK.; The ACE inhibitor ramipril influences the serum levels of advanced glycation endproducts in high risk patients with coronary artery disease: Results from a HOPE substudy (abstract). *Eur Heart J* 22: 27, 2001

Kimura, Y. Atorvastatin decreases serum levels of advanced glycation endproducts (AGEs) in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients with dyslipidemia: clinical usefulness of AGEs as a biomarker for the attenuation of NASH. *Journal of Gastroenterology*.2010, Volume 45, Issue 7, pp 750-757

Li, D.X. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2014) 47(12): 1036-1043.

Lima, L. M. Química medicinal moderna: desafios e contribuição brasileira. *Revista Química Nova*. Rio de Janeiro, v.30, n.6, p.1456-1468, 2007.

Mandamanchi, N. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation Research*.2007; 100: 460-473

Matsumoto, K. Immunochemical Evidence for Increased Formation of Advanced Glycation End Products and Inhibition by Aminoguanidine in Diabetic Rat Lenses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.241, 1997, 352–354.

Matz, R. Age-related endothelial dysfunction with respect to nitric oxide, endothelium-derived hyperpolarizing factor and cyclo-oxygenase products. *Physiol. Res.* 11-18.2000.

Meade SJ, Miller AG, Gerrard JA. The role of dicarbonyl compounds in non-enzymatic crosslinking: a structure-activity study. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11(6):853-62

Menno, P. Macrophage Scavenger Receptor Class A: A Multifunctional Receptor in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:290-297.

Miyata, T. Angiotensin II Receptor Antagonists and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Lower In Vitro the Formation of Advanced Glycation End Products: Biochemical Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 13: 2478–2487, 2002

Montagnani, M. Diabetic cardiomyopathy: how much does it depend on AGE? *V.* 154. p725-726. 2008.

Münzel, T. Vascular Consequences of Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling for the Activity and Expression of the Soluble Guanylyl Cyclase and the cGMP-Dependent Protein Kinase. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2005; 25: 1551-1557

Naggai, R. Chelation: A fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and others inhibitors of diabetes complications. *Diabetes.* 61.549-559. 2012.

Nangaku, M. Anti-Hypertensive Agents Inhibit In Vivo the Formation of Advanced Glycation End Products and Improve Renal Damage in a Type 2 Diabetic Nephropathy Rat Model. *J Am Soc Nephrol* 14: 1212–1222, 2003.

Niwa, T. Imidazolone, a novel advanced glycation end product, is present at high levels in kidneys of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Febs letters.* 407 ;1997, 297–302.

Ohgami, N. Advanced glycation end-products (AGE) inhibit scavenger receptor class B Type I-mediated reverse cholesterol transport: a new crossroad of AGE to cholesterol metabolism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 1-6; 2002

Park, H. The 1.5 Å Crystal Structure of Human Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) Ectodomains Reveals Unique Features Determining Ligand Binding. *The journal of biological chemistry.* 285, 52, 40762–40770, 2010.

Penumacho, S. Structural Insights into Calcium-Bound S100P and the V Domain of the RAGE Complex. (2014) *Plos One* 9: e103947-e103947

Peppas, M. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis. *Current Diabetes Reports* 2004, pp 31-36.

Puja, K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular. *American Journal of Physiology - Cell Physiology* 2007 Vol. 292 no. 1.

Rader, D. Effect of Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Intra-abdominal Adiposity on the Development of Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine.* Volume 120, Issue 3, Supplement 1, March 2007, Pages S12–S18.

Reckelhoff, J. F. et al. Chronic aminoguanidine attenuates renal dysfunction and injury

in aging rats. American Journal of hypertension. V.12. p 492-498.1999.

Rubin, R. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. The American Journal of Medicine. Volume 118, Issue 5, Supplement, May 2005, Pages 27–34.

Schmidt, B.M et al. Revisiting the ancient concept of botanical therapeutics. Nature. Chemical Biology V.3 p360-366.2007.

Sebekova K, Schinzel R, Munch G, Krivosikova Z, Dzurik R, Heidland A: Advanced glycation end-product levels in subtotaly nephrectomized rats: Beneficial effects of angiotensin II receptor 1 antagonist losartan. Miner Electrolyte Metab 25: 380–383,1999.

Shafer, A. Endothelial Dysfunction, Impaired Endogenous Platelet Inhibition and Platelet Activation in Diabetes and Atherosclerosis. Current Vascular Pharmacology, 2008, pp. 52-60(9)

Singh, R. Advanced glycation end-products: A review. Diabetologia. 2001;129-146

Stitt, A.D. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Experimental and Molecular Pathology. Volume 75, Issue 1, 2003, Pages 95–108.

Tanaka, Y. Inhibitory effect of metformin on formation of advanced glycation end products. Current Therapeutic Research. 58, 1997, 693–697.

Unoki, H. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. Diabetes Research and Clinical Practice. Volume 76, Issue 2, 2007, Pages 236–244

Wada, G. Role of Advanced Glycation End Products and Their Receptors in Development of Diabetic Neuropathy. Annals of the New York Academy of Sciences. Volume 1043. pages 598–604, June 2005.

Woodside, J.V. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 1998, 67, 858-866.

Yamagishi, S et al. Inhibitors of Advanced Glycation End Products (AGEs): Potential Utility for the Treatment of Cardiovascular Disease. Cardiovascular drug review. V 26. P-50-58.2008.

Yraola, F. New Efficient Substrates for Semicarbazide-Sensitive Amine Oxidase/VAP-1 Enzyme: Analysis by SARs and Computational Docking. J. Med. Chem. 2006, 49, 6197-6208.

NEW PHARMACOLOGICAL TARGETS AND THEIR CANDIDATES TO NEW DRUGS-DESIGN FOCUSING TO ANTI-ADVANCED GLYCATION END-PRODUCTS (ANTI-AGE'S): PERSPECTIVES TO TREATMENT FOR METABOLIC SYNDROMES, PART II

ABSTRACT: The pharmacotherapeutic treatment of metabolic syndromes represents a challenge in modern pharmacology, drug candidates for metabolic syndrome recruit biological activities that induce improvements in the cardioendocrine axis, producing improvements on systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemias, obesity and/or acute infarction of the myocardium. Acting on the interconnection gaps of the pathologies described above. However, advanced glycation end products (AGES) trigger cardiovascular and endocrinological damage and appear as a common target for the diseases that make up the metabolic syndrome. Anti-AGE's compounds appear as a new perspective in the generation of candidates for new cardiometabolic drugs. The promising effects of aminoguanidine have stimulated the conduction of anti-AGE studies for the treatment of cardiometabolic axis diseases. Thus, the objective of this work was to carry out a review of new drug prototypes with a molecular focus on AGES as a relevant therapeutic target to compose the development of new drugs in cardiometabolic pharmacology. The results revealed that the development of drug prototypes are developed for a brief pharmacological application. In conclusion, we identified the existence of the first generations of anti-AGE's drugs, based on medicinal chemistry development techniques and also the application of compounds already available in the pharmaceutical market with anti-AGE actions, revealing their pharmacotherapeutic advances based on the rational use of pharmaceuticals.

KEYWORDS: Advanced Glycation End-products; Targets; New Drug-design.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Aduado 15
Agrônômicos 15
Agudo 11, 36-64, 66, 79, 96
Alcaloides 17, 21, 23, 24, 29, 31, 32
Alcoolemia 38
Amina 65, 69, 80
Analgésicos 40, 43, 45
Anticoagulantes 18, 43-45
Anti-inflamatórias 21, 23, 57, 83
Antioxidantes 30, 64, 82, 86
Aplicabilidade 54
Arenoso 15
Aromática 13-15
Arteriosclerose 66, 74
Aspectos 23, 34
Ativas 23, 29
Avaliação 11, 18, 21-35, 43

B

Banisteriopsis gardneriana 27-32, 35
Bioativos 14, 56, 57, 85
Bloqueadores 67

C

Candidatos 12, 56, 64-91
Características 18, 23-25, 32, 35
Cardíaca 36, 37, 40, 43-45, 51, 53, 54-57, 66
Cardiometabólica 67, 79, 80, 83, 84
Cardioproteção 37, 45, 51-55, 57
Catecolaminas 66
Células 25, 37, 51, 54, 55, 71, 73,

74

Científica 14, 18, 36, 39, 51, 53, 67, 68, 81
Cipó-prata 21-35
Citotóxico 80
Classes 29, 36, 40, 43, 73
Convencionais 40
Coronária 42-45, 51, 61
Cromatografia 23, 24, 31, 32
Cultivo 11, 13-20
Cúrcuma 11, 13-20
Curcumidóides 18

D

Delgada 23, 24, 31, 32
Desenvolvimento 11, 14, 22, 36-64, 67, 69, 70, 75, 79-81, 86
Diabetes 15, 38, 46, 64, 66-69, 72, 75-80, 82, 83, 86-91, 96
Dietéticos 14
Digestivo 18
Doenças 9, 18, 32, 37, 38, 45, 51-53, 56, 64-67, 71, 72, 79, 80, 83
Doseamento 23, 24, 29, 30
Droga 11, 21-35

E

Enfoque 12, 39, 53, 64-91
Erva 13, 14, 22
Estratégias 11, 36-63, 72, 80
Etnobotânica 14
Etnofarmacologia 11, 13-20
Exclusão 15, 40, 53, 68, 81

F

Farmacognóstica 11, 21-35
Farmacologia 37, 52, 53, 64, 79,

80

Farmacológicos 12, 17, 23, 41, 55, 57, 64-91

Farmacopeia 26, 27, 33

Fármacos 12, 14, 40, 44, 45, 53, 56, 64-91, 96

Farmacoterapêuticas 11, 36-63, 81

Fenóis 21, 24, 29

Físico-químicas 26

Fitoquímicos 9, 17, 23, 28, 29, 51

Flavonoides 17, 21, 23, 24, 29, 30

Flora 14, 32, 33

Folhas 15, 16, 21-27, 29, 30, 32, 34, 57

G

Gemas 16

Gênese 66, 80

Gênica 51, 54, 55, 57, 66, 67

Glicação 12, 64-91

Glicose 67, 68, 70

H

Hemorragias 21, 23, 32,

Hidroalcóólico 17, 57

Hipertrofia 66

Hipoglicemia 16, 67

Homeostático 42

Hospitalar 40, 42, 43, 52

I

Impurezas 27

Inclusão 39, 53, 68, 81

Infarto 11, 36-64, 66, 79, 96

Inflamatórios 18

Inorgânicas 27

Intestinal 67

Isoforma 68, 69

L

Limbo 24

Livres 21, 24, 30

Longa 11, 13-20, 55

M

Manejo 36, 37, 40, 45, 52, 54

Medicinais 13, 14, 19, 20, 22, 32, 34, 43, 57

Metabólica 12, 37, 64-91, 96

Microscópicas 24, 25

Miocárdio 11, 36-64, 66, 79, 96

Moleculares 17, 56, 65, 67, 68

Morfológicos 23, 24

Mortalidade 36-38, 42-45, 52, 53, 57, 64

Mortes 37, 51, 52

N

Naturais 9, 34, 40, 53, 56, 96

Nítrico 55, 74

Nutracêuticos 19, 40, 51, 53, 54, 57, 96

O

Obesidade 64, 66, 67, 79

Organolépticas 24

Oxidase 65, 69, 76, 78, 80, 83, 87, 88, 90

Óxido 55, 67, 69, 74

P

Pacientes 36-45, 52, 56

Patógenos 71

Plantas 14, 15, 19, 20, 22, 23, 32-34, 57

Plaquetários 45

Popular 16, 21-23, 35, 57

Preliminares 23, 28

Produtos 12, 34, 40, 53, 64-91

Proteínas 55, 65, 67, 72, 84

R

Radicais 21, 24, 30
Raiz 15-17, 21, 23, 34
Remissão 42
Renal 75, 76, 86-89
Reumatológicas 18
Rizoma 15-17, 19

S

Saponinas 17, 21, 24, 29, 30, 35
Sedentarismo 38
Semicarbazida 69, 80
Sensível 69, 80
Sequestradores 73-75
Síndrome 12, 45, 51, 64-91, 96
Substâncias 17, 18, 23, 27, 29, 36
Supressora 21, 24, 30

T

Taninos 17, 21, 23, 29
Terapia 42, 44, 45, 51, 52, 54-56
Terpenoides 17, 23
Toxicidade 14, 18
Trombolíticos 18, 42-44
Tronco 54, 55

V

Vegeta 11, 21-35

SOBRE O ORGANIZADOR

Emanuel Tenório Paulino

Emanuel Tenório Paulino é bacharel em farmácia com habilitação generalista, mestre em ciências farmacêuticas e doutor em ciências da saúde pela Universidade Federal de Alagoas. Atualmente, tem dedicado seus estudos em validar farmacologicamente compostos sintéticos, semi-sintéticos e naturais nos sistemas cardiovascular e metabólico, nos temas de hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, dislipidemias, diabetes e síndrome metabólica, possibilitando o delineamento de formulações farmacêuticas contendo Insumos Farmacêuticos Ativos quer seja como: novos fármacos a partir de compostos sintéticos, fitocompostos, fitoterápicos e/ou nutracêuticos.



Avanços Científicos em Ciências Farmacêuticas

www.bookerfield.com



contato@bookerfield.com



[@bookerfield](https://www.instagram.com/bookerfield)



[Bookerfield Editora](https://www.linkedin.com/company/bookerfield)





Avanços Científicos em Ciências Farmacêuticas

www.bookerfield.com



contato@bookerfield.com



[@bookerfield](https://www.instagram.com/bookerfield)



Bookerfield Editora



ISBN 978-658992938-3



9

786589

929383