

# Princípios em Farmácia 2



**Nayara Araújo Cardoso  
Renan Rhonalty Rocha  
Maria Vitória Laurindo  
(Organizadores)**

**Atena**  
Editora  
Ano 2019

Nayara Araújo Cardoso  
Renan Rhonalty Rocha  
Maria Vitória Laurindo  
(Organizadores)

# Princípios em Farmácia 2

Atena Editora  
2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Executiva: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Rafael Sandrini Filho  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

#### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista  
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
P957	Princípios em farmácia 2 [recurso eletrônico] / Organizadores Nayara Araújo Cardoso, Renan Rhonalty Rocha, Maria Vitória Laurindo. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Princípios em Farmácia; v. 2)  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-509-9 DOI 10.22533/at.ed.099190208  1. Farmácia. I. Cardoso, Nayara Araújo. II. Rocha, Renan Rhonalty. III. Laurindo, Maria Vitória. IV. Série.  CDD 615
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

A obra “Princípios da Farmácia 2” consiste de uma série de livros de publicação da Atena Editora, em seus 9 capítulos, a qual apresenta contribuições originais para a pesquisa clínica na área da farmácia, além de perfil de consumo de medicamento e padrões de produção.

A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos é um processo que se inicia com a pesquisa básica de um novo composto, passando em seguida para os ensaios pré-clínicos, os ensaios clínicos e finalizados com o registro do medicamento. É um processo longo, burocrático contínuo e interligado que envolve diversos profissionais, perpassando desde a utilização, prevenção de reações adversas, a aspectos regulatórios e epidemiológicos.

Desta forma, com o intuito de colaborar com os dados já existentes na literatura, este volume traz atualizações sobre o desenvolvimento, padrões de produção e utilização de medicamentos, bem como perfis epidemiológicos atualizando e capacitando futuros profissionais da área, assim esta obra é dedicada tanto à população de forma geral, quanto aos profissionais e estudantes da área da saúde. Dessa forma, os artigos apresentados neste volume abordam: a Diversidade nas alterações da hemoglobina associada às hemoglobinopatias; aspectos gerais e imunológicos das doenças inflamatórias pulmonares e o uso da *Punica granatum* L. como produto natural anti-inflamatório; estudo preliminar do efeito fotoquimioprotetor de *Campomanesi aguaviroba* frente à radiação uvb; influência da proteína ligadora do retinol 4 (rbp4) no desenvolvimento de resistência insulínica em obesos; magnésio como condutor do calcio: prevenção e tratamento de osteoporose e infarto agudo do miocárdio; padrão de consumo do metilfenidato em uma instituição de ensino superior; utilização do *brief medication questionnaire* na avaliação da adesão de pacientes iniciantes em terapia antirretroviral, dentre outros temas pertinentes na atualidade.

Sendo assim, almejamos que este livro possa colaborar com informações relevantes aos estudantes e profissionais de saúde que se interessarem por pesquisa original em farmácia, nos campos de desenvolvimento de medicamentos, testes farmacocômicos, exploração de doenças, testes e perfis epidemiológicos colaborando e instigando-os a conhecer o desenvolvimento de novas drogas e impacto social e econômico do seu uso pela sociedade.

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
ASPECTOS GERAIS E IMUNOLÓGICOS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS PULMONARES E O USO DA <i>Punica granatum</i> L. COMO PRODUTO NATURAL ANTI-INFLAMATÓRIO	
Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro Lídio Gonçalves Lima Neto	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902081</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>10</b>
ESTUDO PRELIMINAR DO EFEITO FOTOQUIMIOPROTETOR DE <i>Campomanesia guaviroba</i> FRENTE À RADIAÇÃO UVB	
Lilian dos Anjos Oliveira Ferreira Camila Cristina Iwanaga Rúbia Casagrande Celso Vataru Nakamura Maria da Conceição Torrado Truiti	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902082</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>21</b>
INFLUÊNCIA DA PROTEÍNA LIGADORA DO RETINOL 4 (RBP4) NO DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM OBESOS	
Eduardo Ottobelli Chielle Eliandra Mirlei Rossi Eliane Maria de Carli	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902083</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>31</b>
CONTEXTO HISTÓRICO, ASPECTOS REGULATÓRIOS E SITUAÇÃO ATUAL DO SETOR FARMOQUÍMICO NO BRASIL	
Aline Silva Ferreira Williana Tôrres Vilela Alinne Élide Gonçalves Alves Tabosa Adriana Eun He Koo Yun Alessandra Cristina Silva Barros Natália Millena da Silva Thâmara Carollyne de Luna Rocha Débora Dolores Souza da Silva Nascimento Ilka do Nascimento Gomes Barbosa Rosali Maria Ferreira da Silva Pedro José Rolim Neto Mônica Felts de La Roca Soares	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902084</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>43</b>
MAGNÉSIO COMO CONDUTOR DO CÁLCIO: PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.	
Bianca Roberta Silva Laure Daniela Rodrigues Chaves Mara Christina Hott	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902085</b>	



<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>54</b>
PADRÃO DE CONSUMO DO METILFENIDATO EM UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR	
Álvaro Paulo Silva Souza	
Alexsander Augusto da Silveira	
Adibe Georges Khouri	
Sandra Oliveira Santos	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902086</b>	
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>67</b>
UTILIZAÇÃO DO <i>BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE</i> NA AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES INICIANTE EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	
Patrícia de Oliveira França	
Igor Magalhães Sales	
Mateus Fregona Pezzin	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902087</b>	
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>79</b>
PERFIL DOS PACIENTES DIABÉTICOS CADASTRADOS NO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL NO MUNICÍPIO DE TEÓFILO OTONI- MG	
Ellen Colen de Carvalho	
Wilke Salomão de Carvalho	
Luciano Evangelista Moreira	
<b>DOI 10.22533/at.ed.0991902088</b>	
<b>SOBRE OS ORGANIZADORES</b> .....	<b>92</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO</b> .....	<b>93</b>

## ASPECTOS GERAIS E IMUNOLÓGICOS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS PULMONARES E O USO DA *Punica granatum* L. COMO PRODUTO NATURAL ANTI-INFLAMATÓRIO

### **Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro**

Programa de Pós-Graduação, Universidade CEUMA, São Luís, Brasil.

Programa de Doutorado, Rede Bionorte, São Luís, Brasil.

Departamento do Curso de Farmácia, Faculdade Pitágoras, São Luis, Brasil.

### **Lídio Gonçalves Lima Neto**

Programa de Pós-Graduação, Universidade CEUMA, São Luís, Brasil.

Programa de Doutorado, Rede Bionorte, São Luís, Brasil.

**RESUMO:** O sistema respiratório é responsável pela entrada de oxigênio e liberação de dióxido de carbono, onde essa troca gasosa permite uma oxidação que mantém um organismo vivo. Os processos inflamatórios que envolvem esse sistema é responsável por uma grande porcentagem de óbitos todos os anos, onde se destacam a asma, pneumonia e dano pulmonar agudo. Os sintomas dessas patologias vão desde tosse crônica, até obstrução da passagem de ar pelas vias aéreas. O tratamento, na maioria dos casos, se dá pela utilização de anti-inflamatórios e glicocorticoides, porém seus efeitos colaterais levam a uma constante busca por novas terapias baseadas em produtos naturais. Dentre as espécies vegetais utilizadas,

destaca-se a *Punica granatum* L. (romã), por sua grande variação de compostos secundários produzidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fitoterapia, Produtos naturais, Romã, Inflamação.

### GENERAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PULMONARY TRANSMITTING DISEASES AND THE USE OF PUNICA GRANATUM L. AS A NATURAL ANTI-INFLAMMATORY PRODUCT

**ABSTRACT:** The respiratory system is responsible for the entry of oxygen and release of carbon dioxide, where this gas exchange allows oxidation that keeps a living organism. The inflammatory processes that involve this system are responsible for a large percentage of deaths each year, in which asthma, pneumonia and acute lung damage are highlighted. The symptoms of these pathologies range from chronic cough, to obstruction of air passage through the airways. The treatment, in most cases, is the use of anti-inflammatories and glucocorticoids, but its side effects lead to a constant search for new therapies based on natural products. Among the plant species used, it is worth mentioning *Punica granatum* L. (pomegranate), due to its large variation of



secondary compounds produced.

**KEYWORDS:** Phytotherapy, Natural products, Pomegranate, Inflammation.

## 1 | ASPECTOS GERAIS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS PULMONARES

O corpo humano precisa, por meio de processos de oxidação, produzir energia para se manter vivo. Essa combustão ocorre pelo consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono através da respiração. O sistema respiratório permite a entrada do oxigênio e a saída do dióxido de carbono pelo corpo através de suas estruturas anatômicas: iniciando no nariz e boca, passando faringe e laringe, traqueia até chegar nos pulmões, onde encontram-se os brônquios, bronquíolos e alvéolos (Powers e Dhamoon, 2019).

Existem uma grande variedade de doenças inflamatórias que envolvem as vias aéreas, sendo as mais comuns a doença pulmonar por obstrução crônica, enfisema, bronquite, pneumonia, asma e a fibrose cística, onde nem todas são causadas por um agente patológico, como bactéria, vírus ou fungo (Jasper *et al.*, 2019).

As infecções pulmonares agudas são mais comumente causadas por bactérias, onde as células imunes residentes, como os macrófagos alveolares, não são capazes de inibir a invasão sozinha, assim ocorre a sinalização de marcadores e expressão de citocinas para o recrutamento das células do sistema imune inato, inicialmente de neutrófilos. O sistema imune mantém um equilíbrio na defesa contra microorganismos, mas no caso esse equilíbrio é perturbado resultando em uma lesão pulmonar persistente (Xu *et al.*, 2015).

Os sinais e sintomas das doenças inflamatórias pulmonares incluem desde tosse crônica, irritação, falta de ar por obstrução do fluxo aéreo, secreção de muco, broncoconstrição e sibilos (Saglani e Menzie-Gow, 2019). Existem fatores de riscos que desencadeiam tais patologias, tais como, predisposição genética, hábito de fumar, poluição do ar e exposição a micro-organismos patogênicos (Ban *et al.*, 2018).

Os dados de incidência dessas doenças são poucos descritos, o que se sabe é que, por exemplo, na Europa é relatada como sendo 10 vezes menor que nos Estados Unidos (Bellani *et al.*, 2016) e que são a principal causa de mortalidade em crianças menores de cinco anos, sendo responsáveis por um quinto das mortes infantis no mundo (Porotto *et al.*, 2019).

## 2 | MECANISMOS IMUNOLÓGICOS RELACIONADOS AOS DANOS PULMONARES POR INFLAMAÇÃO

A inflamação é um processo complexo e natural do organismo imunológico contra um dano tecidual ou uma resposta biológica contra uma invasão de patógenos. Pode ser caracterizado por uma série de eventos sequenciais, dos quais podemos destacar vasodilatação; recrutamento, migração e infiltração celular; aumento da

permeabilidade vascular; secreção de mediadores inflamatórios, entre outros (Gonzalez *et al.*, 2015).

Na resposta imune contra a invasão de patógenos, três linhas de defesas são bem desenvolvidas pelo organismo: a primeira são as barreiras anatômicas e naturais do corpo humano, tais como as mucosas; epitélios; suco gástrico; reflexos como espirros e tosses; pH vaginal e estomacal; entre outros. O segundo mecanismo de defesa já é focado na identificação e eliminação inespecífica do agente invasor que é mediada pela imunidade inata. Essa é realizada por meio de componentes humorais, tais como, complementos proteicos; e algumas citocinas; além de componentes celulares, como é o caso dos monócitos, eosinófilos e das células fagocíticas, como neutrófilos, células dendríticas e macrófagos. Finalmente, a terceira linha de defesa do organismo é a chamada imunidade adquirida ou adaptativa que já é específica e envolve a proliferação de linfócitos e a produção de anticorpos (Agier *et al.*, 2015).

As citocinas são importantes moduladoras da resposta imunológica e são produzidas pelo estímulo das células imunes. Quando ligadas aos seus receptores específicos, essas citocinas regulam de forma positiva ou negativa a proliferação, ativação e diferenciação celular; mediam as reações do sistema imunológico; induzem ou inibem a produção de outras citocinas; entre outras funções. Essas citocinas são divididas em dois grupos de acordo com sua função: citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias. Existe um equilíbrio entre esses grupos de citocinas, o que gera uma função adequada do sistema imune (Trifunovic *et al.*, 2015).

As células fagocíticas do sistema imune inato produzem receptores de reconhecimento de patógeno (PRRs), dentre eles os da família do TLR que são ligados à membrana plasmática dessas células. Tais receptores reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) o que alerta as células do hospedeiro da presença do material resultante da infecção ou do dano gerado, desencadeando assim a produção dos consequentes padrões de resposta imune eficaz no combate do agressor (Simon e Hilbi, 2015).

Os neutrófilos são polimorfonucleares granulócitos fagocíticos considerados como primeira linha de defesa celular contra microorganismos, neutralizando bactérias (Cao *et al.*, 2015). Essas células que fazem parte da imunidade inata podem matar microorganismos de diversas formas, tanto os fagocitando diretamente, como liberando produtos microbicidas ou espécies reativas de oxigênio nas imediações (Singh *et al.*, 2014). Na migração celular, os neutrófilos respondem a um largo número de eventos quimiotáxicos por ativação de integrinas e produção de citocinas inflamatórias (Niyonsaba *et al.*, 2013).

A migração celular, assim como a liberação de citocinas e quimiocinas fazem com que forme um excesso de material intersticial, o que provoca o inchaço, vermelhidão e edema no local da injúria. O extravasamento de proteínas para cavidades se torna frequente e no caso das infecções pulmonares, é comum encontrar altas

concentrações no líquido broncoalveolar que provavelmente é secretado pelo epitélio do trato respiratório (Prohl *et al.*, 2015).

O LPS (lipopolissacarídeo) de parede celular de bactérias gram-negativas é um forte antígeno sendo capaz de ativar uma resposta inflamatória em pouco tempo (Dhariwal *et al.*, 2015). Dentre os modelos de infecção por LPS, pode-se destacar a infecção pulmonar aguda que é caracterizada por hipoxemia, insuficiência respiratória, edema pulmonar, extravasamento capilar e infiltração alveolar; comumente utilizada em animais por instilação nasal, causando um acúmulo agudo de células imunes no tecido pulmonar gerando edema (Mouratis *et al.*, 2015).

No dano pulmonar agudo induzido por LPS, o mecanismo de resposta mais comum é a via receptor de membrana CD14, no qual gera uma cascata via MyD88 dependente até a fosforilação do Fator Nuclear Kappa B (NFκB), que é uma via de sinalização nuclear para a produção de proteínas inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF-α (Nova *et al.*, 2019) como demonstrado na Figura 01.

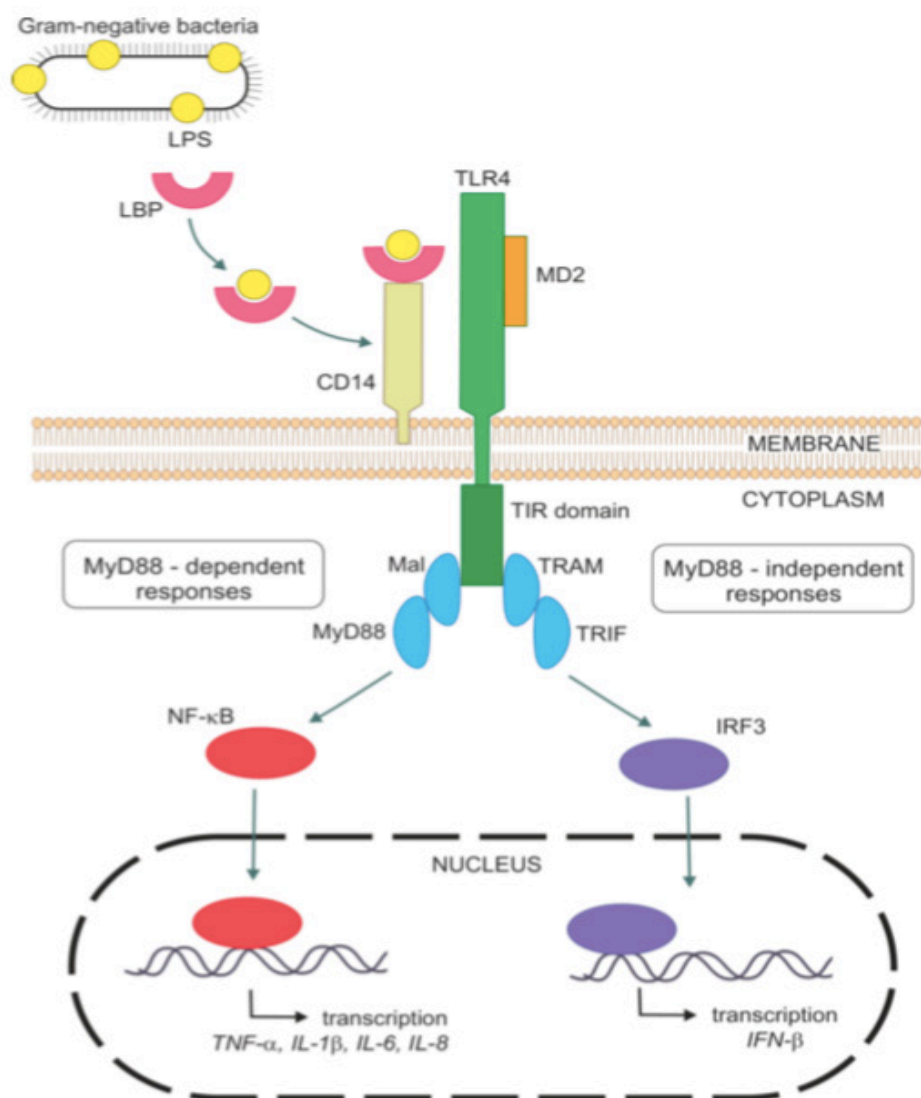


Figura 01. Mecanismo geral da resposta imune ao LPS.

Fonte: (Nova *et al.*, 2019)

Outra via de ativação é pelas proteínas quinases ativadoras de mitose (MAPKs), onde pertence a família da N-terminal c-Jun quinase (JNK), que através da fosforilação das MAPKKs resulta na ativação de fatores de transcrição, entre outros (Tian *et al.*, 2019).

### 3 | BUSCA POR NOVOS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NATURAIS

Na medicina tradicional o tratamento das reações inflamatórias é feito com os anti-inflamatórios não-esteroidais ou glicocorticoides. O mecanismo de ação desses fármacos está relacionado com a inibição de enzimas responsáveis pela produção do ácido araquidônico e inibição da expressão de citocinas (Justo *et al.*, 2015). A grande problemática desses medicamentos são os efeitos colaterais quando usados por períodos mais prolongados, como por exemplo, danos gastrointestinais e a supressão do sistema imune (Adebayo *et al.*, 2015), além da resistência aos corticosteroides (Hodge e Hodge, 2019).

Recentemente, vários produtos naturais vêm sendo estudados com o intuito de descobrir novas terapêuticas com ações anti-inflamatórias, mas com reduzidos efeitos colaterais. A atividade farmacológica no processo inflamatório, assim como em outras doenças depende de várias vias de sinalização celular e molecular, podendo ser modulado não só para prevenir, mas também para tratar. Muitas plantas, ervas e correlatos têm mostrado grande potencial anti-inflamatório, fazendo as pesquisas por dados científicos que comprovem essa ação, constante no meio acadêmico (Wang *et al.*, 2013).

Vários modelos de estudo são utilizados com a finalidade de descobrir novas drogas de origem natural com ação anti-inflamatória, dentre eles: a utilização de cultura de macrófagos e sua indução por LPS com tratamento pós indução pela droga em estudo (Rao *et al.*, 2019); infecção murina pelo vírus da influenza (Rudd *et al.*, 2019); indução de fibrose murina por administração intranasal de bleomicina (Shieh *et al.*, 2019); indução murina de enfisema pulmonar por administração de elastase pancreática suína (Kohler *et al.*, 2019); estudo de respostas inflamatórias pulmonares induzidas por partículas de exaustão de diesel (Santana *et al.*, 2019); peritonite murina (Marques *et al.*, 2016); dano pulmonar agudo induzido por LPS (Pinheiro *et al.*, 2018); entre outros.

A utilização desses compostos naturais se deve pela ação dos produtos produzidos pelo seu metabolismo secundário, onde existem basicamente três classes de metabólitos secundários: terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados, todos estes com rotas de síntese distintas e específicas a partir do metabolismo primário vegetal (Mansuri *et al.*, 2014).

A classe dos terpenos é a maior dentre os metabólitos secundários vegetal e é responsável pelo aroma das espécies, além de repelir herbívoros. Podem ser

extraídos em forma de óleos e estuda-se suas propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias, bactericidas, fungicidas e antinecróticas (Hillier e Lathe, 2019).

Os compostos fenólicos contêm um grupo fenol, um grupo hidroxila funcional e um anel aromático. São sintetizados pela rota do ácido chiquímico ou pela rota do ácido malônico, sendo a primeira predominantemente observado nas espécies vegetais. Dentre eles, podemos destacar os Flavonoides e os Taninos, este último podendo ser categorizados em condensados e hidrolisáveis (Golonko *et al.*, 2019).

Já os compostos nitrogenados são representados pela classe dos alcaloides, onde os mesmos possuem estrutura complexa e a maioria são sintetizados em laboratório. Normalmente atuam no sistema nervoso central e seu uso pode causar dependência física e psíquica (Ulgen e Sevinc, 2017).

O uso de produtos naturais como fonte de drogas é uma prática datada de quase 100 anos atrás desde a descoberta da penicilina. São utilizados desde micro-organismos, animais, plantas entre outras fontes. As espécies vegetais são amplamente utilizadas como medicamentos fitoterápicos, onde sua ação se dá geralmente pelo sinergismo entre o conjunto de compostos que a compõe (Katz e Baltz, 2016).

#### 4 | *Punica granatum* L. COMO FITOTERÁPICO

*Punica granatum* L., popularmente conhecida como romã, é uma planta lenhosa e ramificada, pertencente à família *Punicaceae* originária do nordeste da Índia, mas que tem sido cultivada em várias partes do mundo, como na região mediterrânea, sul da Ásia, Arizona, entre outros. É pertencente a uma família pequena, tendo apenas um único gênero e duas espécies: *Punica granatum* L. e *Punica protopunica*. Possui folhas simples e espessas, sua árvore pode atingir de 1,5 a 5 metros de altura (Shaygannia *et al.*, 2016) como mostrado na Figura 02.



Figura 02. Árvore da espécie *Punica granatum* L.

Fonte: <http://fradeonline.blogspot.com.br/2014/02/conheca-os-beneficios-da-roma-roma.html>.



Existem diversas maneiras de uso dessa planta, desde métodos diferentes de preparo, quanto utilização de partes diferentes, tais como suco, óleo essencial, apenas o fruto e apenas as folhas. Dependendo do modo a ser utilizado e até mesmo da época a ser colhido, podem-se encontrar diferentes metabólitos, dentre eles: ácido ascórbico, ácido gálico e caféico, punicalaginas, esteroides, taninos, alcaloides, flavonóides, entre diversos outros. Os diferentes usos da romã em fins medicinais podem ser justificados pela vasta quantidade de metabólitos secundários produzidos pela espécie. Dentre os usos destaca-se a ação antitumoral e antioxidante, antidiabética e anti-hipertensiva, redução da obesidade, atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, entre outras (Hou *et al.*, 2019).

A utilização da romã no tratamento da diabetes é descrito por Manna *et al.* (2019) pela redução da glicose sérica em modelo murinho induzido por estreptozotocina. Já Cho e Song (2018), mostram o efeito protetor da romã na inflamação hepática induzida por álcool. Pinheiro *et al.* (2018) relatam a ação anti-inflamatória da romã no dano pulmonar agudo induzido por LPS.

De todos os compostos isolados encontrados na *P. granatum*, o mais estudado é a punicalagina, que se trata de um tanino hidrolisável com atividades antioxidantes e anti-inflamatórias bem descritas e é encontrada em maior concentração nos frutos (Yu *et al.*, 2019).

O isolamento de compostos ativos a partir de produtos naturais é uma prática comum no meio farmacêutico/químico, pois faz com que novos produtos sejam produzidos com um fármaco responsável por toda a ação desempenhada. Dentre as técnicas de isolamento destaca-se a cromatografia em coluna que separa os compostos por tamanho e polaridade. Após este procedimento, segue-se as análises cromatográficas com o HPLC-DAD (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detecção de Arraste Diodo) ou HPLC-MS (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada a Espectrometria de Massas) que são metodologias bastante difundidas nesse meio para a identificação e até quantificação de compostos num meio até então, desconhecido (Yang *et al.*, 2012).

## REFERÊNCIAS

ADEBAYO, S. A. et al. The anti-inflammatory and antioxidant activity of 25 plant species used traditionally to treat pain in southern African. **BMC Complement Altern Med**, v. 15, p. 159, 2015.

AGIER, J.; EFENBERGER, M.; BRZEZINSKA-BLASCZYK, E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. **Cent Eur J Immunol**, v. 40, n. 2, p. 225-35, 2015.

BAN, A. et al. Management of asthma in adults in primary care. **Malays Fam Physician**, v. 13, n. 3, p. 20-26, 2018.

BELLANI, G. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 788-800, 2016.



CAO, S. et al. Extracellular Acidification Acts as a Key Modulator of Neutrophil Apoptosis and Functions. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0137221, 2015.

CHO, Y. E.; SONG, B. J. Pomegranate prevents binge alcohol-induced gut leakiness and hepatic inflammation by suppressing oxidative and nitrative stress. **Redox Biol**, v. 18, p. 266-278, 2018.

DHARIWAL, J. et al. Nasal Lipopolysaccharide Challenge and Cytokine Measurement Reflects Innate Mucosal Immune Responsiveness. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0135363, 2015.

GOLONKO, A. et al. Another look at phenolic compounds in cancer therapy the effect of polyphenols on ubiquitin-proteasome system. **Eur J Med Chem**, v. 167, p. 291-311, 2019.

GONZALEZ, Y. et al. Marine Diterpenoids as Potential Anti-Inflammatory Agents. **Mediators Inflamm**, v. 2015, p. 263543, 2015.

HILLIER, S. G.; LATHE, R. Terpenes, hormones, and life: isoprene rule revisited. **J Endocrinol**, 2019.

HODGE, G.; HODGE, S. Therapeutic Targeting Steroid Resistant Pro-Inflammatory NK and NKT-Like Cells in Chronic Inflammatory Lung Disease. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 6, 2019.

HOU, C. et al. Beneficial Effects of Pomegranate on Lipid Metabolism in Metabolic Disorders. **Mol Nutr Food Res**, p. e1800773, 2019.

JASPER, A. E. et al. Understanding the role of neutrophils in chronic inflammatory airway disease. **F1000Res**, v. 8, 2019.

JUSTO, O. R. et al. Evaluation of in vitro anti-inflammatory effects of crude ginger and rosemary extracts obtained through supercritical CO<sub>2</sub> extraction on macrophage and tumor cell line: the influence of vehicle type. **BMC Complement Altern Med**, v. 15, p. 390, 2015.

KATZ, L.; BALTZ, R. H. Natural product discovery: past, present, and future. **J Ind Microbiol Biotechnol**, v. 43, n. 2-3, p. 155-76, 2016.

KOHLER, J. B. et al. Microenvironmental stimuli induce different macrophage polarizations in experimental models of emphysema. **Biol Open**, v. 8, n. 4, 2019.

MANNA, K. et al. Amelioration of diabetic nephropathy using pomegranate peel extract-stabilized gold nanoparticles: assessment of NF-kappaB and Nrf2 signaling system. **Int J Nanomedicine**, v. 14, p. 1753-1777, 2019.

MANSURI, M. L. et al. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. **Genes Nutr**, v. 9, n. 3, p. 400, 2014.

MARQUES, L. C. et al. Anti-Inflammatory Effects of a Pomegranate Leaf Extract in LPS-Induced Peritonitis. **Planta Med**, v. 82, n. 17, p. 1463-1467, 2016.

MOURATIS, M. A. et al. Autotaxin and Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. **PLoS One**, v. 10, n. 7, p. e0133619, 2015.

NIYONSABA, F. et al. The innate defense regulator peptides IDR-HH2, IDR-1002, and IDR-1018 modulate human neutrophil functions. **J Leukoc Biol**, v. 94, n. 1, p. 159-70, 2013.

NOVA, Z.; SKOVIEROVA, H.; CALKOVSKA, A. Alveolar-Capillary Membrane-Related Pulmonary Cells as a Target in Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 4, 2019.

PINHEIRO, A. et al. Punica granatum L. Leaf Extract Attenuates Lung Inflammation in Mice with Acute Lung Injury. **J Immunol Res**, v. 2018, p. 6879183, 2018.

- POROTTO, M. et al. Authentic Modeling of Human Respiratory Virus Infection in Human Pluripotent Stem Cell-Derived Lung Organoids. **MBio**, v. 10, n. 3, 2019.
- POWERS, K. A.; DHAMOON, A. S. Physiology, Pulmonary, Ventilation and Perfusion. In: (Ed.). **StatPearls**. Treasure Island (FL), 2019.
- PROHL, A. et al. Acute phase proteins as local biomarkers of respiratory infection in calves. **BMC Vet Res**, v. 11, p. 167, 2015.
- RAO, Z. et al. Inhibitory effect of Jing-Fang powder n-butanol extract and its isolated Fraction D on LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells. **J Pharmacol Exp Ther**, 2019.
- RUDD, J. M. et al. Neutrophils Induce a Novel Chemokine Receptors Repertoire During Influenza Pneumonia. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 9, p. 108, 2019.
- SAGLANI, S.; MENZIE-GOW, A. N. Approaches to Asthma Diagnosis in Children and Adults. **Front Pediatr**, v. 7, p. 148, 2019.
- SANTANA, F. P. R. et al. Vesicular acetylcholine transport deficiency potentiates some inflammatory responses induced by diesel exhaust particles. **Ecotoxicol Environ Saf**, v. 167, p. 494-504, 2019.
- SHAYGANNIA, E. et al. A Review Study on Punica granatum L. **J Evid Based Complementary Altern Med**, v. 21, n. 3, p. 221-7, 2016.
- SHIEH, J. M. et al. Elevation of IL-6 and IL-33 Levels in Serum Associated with Lung Fibrosis and Skeletal Muscle Wasting in a Bleomycin-Induced Lung Injury Mouse Model. **Mediators Inflamm**, v. 2019, p. 7947596, 2019.
- SIMON, S.; HILBI, H. Subversion of Cell-Autonomous Immunity and Cell Migration by Legionella pneumophila Effectors. **Front Immunol**, v. 6, p. 447, 2015.
- SINGH, R. K. et al. A role for Rab27 in neutrophil chemotaxis and lung recruitment. **BMC Cell Biol**, v. 15, p. 39, 2014.
- TIAN, L. et al. Chlorogenic acid: A potent molecule that protects cardiomyocytes from TNF-alpha-induced injury via inhibiting NF-kappaB and JNK signals. **J Cell Mol Med**, 2019.
- TRIFUNOVIC, J. et al. Pathologic patterns of interleukin 10 expression--a review. **Biochem Med (Zagreb)**, v. 25, n. 1, p. 36-48, 2015.
- ULGEN, M.; SEVINC, N. Studies on the Metabolism of Nitrogen Compounds by Prof J. W. Gorrod. **Curr Drug Metab**, v. 18, n. 4, p. 291-305, 2017.
- WANG, Q. et al. Naturally derived anti-inflammatory compounds from Chinese medicinal plants. **J Ethnopharmacol**, v. 146, n. 1, p. 9-39, 2013.
- XU, W. et al. Nogo-B protects mice against lipopolysaccharide-induced acute lung injury. **Sci Rep**, v. 5, p. 12061, 2015.
- YANG, B. et al. Analysis of hydrolyzable tannins and other phenolic compounds in emblic leafflower (Phyllanthus emblica L.) fruits by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **J Agric Food Chem**, v. 60, n. 35, p. 8672-83, 2012.
- YU, L. M. et al. Protection of the myocardium against ischemia/reperfusion injury by punicalagin through an SIRT1-NRF-2-HO-1-dependent mechanism. **Chem Biol Interact**, 2019.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Adesão 67, 74, 75, 77, 78, 90, 91

Antirretroviral 68, 77

Avaliação 13, 14, 15, 42, 66, 71, 77, 90

### B

Brasil 1, 22, 24, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 47, 55, 61, 63, 65, 66, 68, 71, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 88, 89, 90, 91

Brief Medication Questionnaire 67, 68, 69, 77

### C

Consumo 65, 66

### D

Diabetes 29, 30, 77, 79, 80, 81, 82, 84, 85, 89, 90

### E

Ensino superior 83

Estudos 18, 23, 42, 65, 80

### F

Farmacêutico 92

Farmácia 2, 5, 1, 43, 79, 81, 82, 83, 88, 89, 90, 92

### H

HIV 67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 77, 78

### I

Infarto Agudo 53

Influença 19, 89

Insulina 24

### M

Magnésio 43, 44, 45, 53

Metilfenidato 54, 60, 66

Miocárdio 53

## **O**

Obesos 27

Osteoporose 53

## **P**

Pacientes 21, 77

Perfil 83

Pesquisa e Desenvolvimento 41

## **R**

Resistência 21, 22

## **S**

Saúde Pública 42, 77, 78, 91

## **T**

Terapia 67, 68, 77

Tratamento 78, 90, 91

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-7247-509-9



9 788572 475099