



**Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)**

Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 2

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 2

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
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
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Faria – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª 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
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
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. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª 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 Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
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. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
A398	<p>Alicerces e adversidades das ciências da saúde no Brasil 2 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019. – (Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil; v. 2)</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-671-3 DOI 10.22533/at.ed.713190210</p> <p>1. Ciências da saúde – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. II. Série.</p> <p style="text-align: right;">CDD 362.1</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A coleção “Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 2” é uma obra composta de quatro volumes que tem como foco as bases e as interfaces multidisciplinares dos trabalhos desenvolvidos em diversos locais do país que compõe os diversos capítulos de cada volume. De forma categorizada os trabalhos, pesquisas, relatos de casos e revisões tentarão demonstrar ao leitor os princípios de cada área da saúde assim como suas peculiaridades.

Nesse primeiro volume apresentamos de forma clara diferentes estudos desenvolvidos em várias instituições de ensino e pesquisa do país. Os capítulos transitaram principalmente entre fundamentos da farmacologia, nutrição, educação e pesquisa básica abordando: Uso da maconha, hiperêmese gravídica, Saúde Pública, Diabetes Mellitus, Qualidade De Vida, Idoso, Tratamento Farmacológico, Câncer de boca, Doença celíaca, Educação em Saúde, Formação em Saúde, *Toxoplasma gondii*, Nefrose lipóide, Atividade antioxidante, interação medicamentosa, Ansiedade, Terapia Cognitivo-Comportamental, Reprodução Humana, Glicose sanguínea, Doenças crônicas não transmissíveis e Atenção farmacêutica.

A fundamentação, e o estabelecimento de conceitos e padrões básicos é muito importante na ciências da saúde uma vez que novos estudos e pesquisas tanto de revisão quanto experimentais sempre se baseiam em técnicas e fontes já publicadas. Assim, destacamos a relevância deste material com informações recentes sobre diversas temáticas da saúde.

Deste modo a obra “Alicerces e Adversidades das Ciências da Saúde no Brasil 2” oferece ao leitor teoria bem fundamentada aliada à resultados práticos obtidos pelos diversos grupos de pesquisa em saúde do país, que arduamente desenvolveram seus trabalhos aqui apresentados de maneira concisa e didática. A divulgação científica de qualidade, em tempos de fontes não confiáveis de informação, é extremamente importante. Por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores apresentarem e divulguem seus resultados.

Desejamos à todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A CONTRIBUIÇÃO DA MACONHA NA HIPERÊMSE GRAVÍDICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA	
Joseane Ferreira Parente	
Maria Aparecida Muniz Farias	
DOI 10.22533/at.ed.7131902101	
CAPÍTULO 2	8
A PERCEPÇÃO DOS PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 SOBRE A PATOLOGIA	
Maria Alyne Lima dos Santos	
Marcilene Barbosa de Oliveira dos Santos	
Joseline Pereira Lima	
Aldeiza Almeida Barros	
Francisco Elves de Lima Silva	
Flávia Sonaria da Silva	
Ilza Íris dos Santos	
Sammara Luizza de Oliveira Costa	
Ayrton Silva Brito	
Leyla Andrade Barbosa	
Eguimara de Souza Borges Fernandes	
Claudenisia de Freitas Lima Andrade	
DOI 10.22533/at.ed.7131902102	
CAPÍTULO 3	31
A UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS PARA O BENEFÍCIO À SAÚDE DOS PACIENTES IDOSOS	
Maria Clara Feijó de Figueiredo	
Francisco Douglas Dias Barros	
João Matheus Ferreira do Nascimento	
Athanara Alves de Sousa	
Danielle Silva Araújo	
Diêgo de Oliveira Lima	
Flávia Vitória Pereira de Moura	
Marlene Gomes de Farias	
Taline Alves Nobre	
Tamiris Ramos Silva	
Joilane Alves Pereira-Freire	
Ana Cibele Pereira Sousa	
DOI 10.22533/at.ed.7131902103	
CAPÍTULO 4	43
ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA HANSENÍASE NO MUNICÍPIO DE MISSÃO VELHA – CE	
Anna Karoline Pereira Macêdo	
Emanuela Machado Silva Saraiva	
José Leonardo Gomes Coelho	
Régila Santos Pinheiro	
Gabriella Gonçalves Feitosa	
Hanyelle Felix Cruz Landim	
Helenicy Nogueira Holanda Veras	
DOI 10.22533/at.ed.7131902104	

CAPÍTULO 5 54

ATIVIDADES DA p53 NO EPITÉLIO ORAL COM CÂNCER DE OROFARINGE

Klinger Vagner Teixeira da Costa
Kelly Cristina Lira de Andrade
Aline Tenório Lins Carnaúba
Fernanda Calheiros Peixoto Tenório
Ranilde Cristiane Cavalcante Costa
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes
Thaís Nobre Uchôa Souza
Katieanne Wanderley Rocha
Dalmo de Santana Simões
Pedro de Lemos Menezes

DOI 10.22533/at.ed.7131902105

CAPÍTULO 6 59

DOENÇA CELÍACA E A DIFICULDADE EM SEGUIR UMA DIETA COM RESTRIÇÃO AO GLÚTEN

Israel Sobreira Machado
Karina Moraes Borges
Paloma Soares dos Santos
Mayara Fernandes Pereira
Raizza Barbosa Elói Mendes
Maria Auxiliadora Macedo Callou
Priscylla Tavares Almeida
Cicera Leticia da Silva
Maria Aparecida Nunes de Carvalho
Rejane Ferreira da Silva
Janice Alves Trajano

DOI 10.22533/at.ed.7131902106

CAPÍTULO 7 66

EDUCAÇÃO NUTRICIONAL COMO ESTRATÉGIA DE PROMOÇÃO DA SAÚDE NA TERCEIRA IDADE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Helder Matheus Alves Fernandes
Daniele Cristina Alves Fernandes
Elane da Silva Barbosa
Gabrielle Cavalcante Barbosa Lopes
Márcia Jaíne Campelo Chaves

DOI 10.22533/at.ed.7131902107

CAPÍTULO 8 80

EFEITOS DO FENTANIL NA RIGIDEZ DA PAREDE TORÁCICA

Maria Larissa de Oliveira
Palloma Sobreira Barbosa Monteiro Penha
Ana Nagylla Figueiredo Leite
Terentia Batista Sá de Norões

DOI 10.22533/at.ed.7131902108

CAPÍTULO 9 83

ESTUDO RETROSPECTIVO DA INFECÇÃO POR *Toxoplasma gondii* EM PACIENTES ONCOLÓGICOS EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Patricia Riddell Millar
Raíssa Oliveira de Almeida
Maria Regina Reis Amendoeira

DOI 10.22533/at.ed.7131902109

CAPÍTULO 10 92

FATORES ASSOCIADOS À BAIXA ADESÃO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES COM GLOMERULOPATIAS: REVISÃO INTEGRATIVA

Mônica de Oliveira Santos
Jordanna Mirelle Carvalho Pardinho
Carla Afonso da Silva Bitencourt Braga
Edna Regina Silva Pereira
Mônica Santiago Barbosa
Aroldo Vieira de Moraes Filho

DOI 10.22533/at.ed.71319021010

CAPÍTULO 11 101

IMPACTO DO USO DE AGENTES ANTIOXIDANTES PARA O REPARO TECIDUAL

Vithória Régia Teixeira Rodrigues
Emanuel Messias Silva Feitosa
Cosmo Alexandre da Silva de Aguiar
Vitória Alves de Moura
Ana Luiza Rodrigues Santos
Josivaldo Macêdo Silva
Luis Rafael Leite Sampaio

DOI 10.22533/at.ed.71319021011

CAPÍTULO 12 112

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ENTRE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS E ANTIBIÓTICOS: A IMPORTÂNCIA DA ORIENTAÇÃO

Yolanda Gomes Duarte
Natália dos Santos Almeida
Maria Eduarda Correia dos Santos
Mayara De Alencar Amorim
Alyce Brito Barros
José Leonardo Gomes Coelho
Renata Evaristo Rodrigues da Silva

DOI 10.22533/at.ed.71319021012

CAPÍTULO 13 118

INTERVENÇÃO COGNITIVO-COMPORTAMENTAL E FARMACOLÓGICA: ATUAÇÃO INTERDISCIPLINAR NA ADESÃO AO TRATAMENTO E SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS EM PESSOA SOROPOSITIVA

Kethelyn Nayara de Almeida Pereira
Bárbara Rocha Lima Mello
Sílvia Furtado de Barros
Eliane Maria Fleury Seidl

DOI 10.22533/at.ed.71319021013

CAPÍTULO 14 132

LIGA ACADÊMICA DE REPRODUÇÃO HUMANA E EMBRIOLOGIA DA UFRGS: UMA PROPOSTA MULTIDISCIPLINAR

Bárbara Mariño Dal Magro
Christofer da Silva Christofoli
Martina Caroline Stapenhorst
Giovanna Carello Collar
Vitória de Oliveira Batista
Ágata Dupont
João Paulo Duarte Witusk
João Pedro Ferrari Souza
Letícia Barbieri Caus
Simone D´ Ambros
Adriana Bos-Mikich

DOI 10.22533/at.ed.71319021014

CAPÍTULO 15 145

NÍVEIS DE GLICEMIA RELACIONADOS A PRÁTICA DE HANDEBOL AMADOR

Ronizia Ramalho Almeida
Elvis Alves de Oliveira
Gelbcke Félix Nogueira
Emanuel Belarmino dos Santos
Francisco Rodrigo da Silva
Yaskara Santos Lôbo
Francisca Alessandra Lima da Silva
Ana Karênina Sá Fernandes
Mônica Maria Siqueira Damasceno
Deborah Santana Pereira
Narcélio Pinheiro Victor
Mira Raya Paula de Lima

DOI 10.22533/at.ed.71319021015

CAPÍTULO 16 159

OBESIDADE, DIABETES E HIPERTENSÃO NA UNIVERSIDADE DE RIO VERDE, CAMPUS RIO VERDE

Ana Luiza Caldeira Lopes
Ana Cristina de Almeida
Katriny Guimarães Couto
Nathália Marques Santos
Kênia Alves Barcelos
Cláudio Silva Teixeira

DOI 10.22533/at.ed.71319021016

CAPÍTULO 17 168

PREVALÊNCIA DE POLIFARMÁCIA EM USUÁRIOS DE UM SERVIÇO DE SAÚDE DE UMA CAPITAL DO NORDESTE BRASILEIRO

Clemilson da Silva Barros
Ilka Kassandra Belfort
Mauricio Avelar Fernandes
Sally Cristina Moutinho Monteiro

DOI 10.22533/at.ed.71319021017

CAPÍTULO 18 181

PROMOÇÃO EM SAÚDE SOBRE DOAÇÃO DE LEITE HUMANO NA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE DO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO: UMA ANÁLISE DOCUMENTAL EM DADOS OFICIAIS E MÍDIAS SOCIAIS

Bárbara Maciel de Pinho
Cristiane Silva de Oliveira
Deise Cristina Pereira de Oliveira
Fabiana Ferreira Koopmans
Mayara Dias de Araujo

DOI 10.22533/at.ed.71319021018

CAPÍTULO 19 191

REDUÇÃO DA CHANCE DE PERDA AUDITIVA ASSOCIADA AO MONITORAMENTO TERAPÊUTICO DE AMINOGLICÓSIDIOS NO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE MULTIDROGA RESISTENTE: UMA RESENHA CRÍTICA

Fernanda Calheiros Peixoto Tenório
Kelly Cristina Lira de Andrade
Andréa Rose de Albuquerque Sarmiento-Omena
Cristhiane Nathália Pontes de Oliveira
Silvio Leonardo Nunes de Oliveira
Aline Tenório Lins Carnaúba
Klinger Vagner Teixeira da Costa
Luciana Castelo Branco Camurça Fernandes
Ana Amália Gomes de Barros Torres Faria
Renata da Rocha Soares Leão
Pedro de Lemos Menezes

DOI 10.22533/at.ed.71319021019

CAPÍTULO 20 196

TÉCNICAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA ALÍVIO DA DOR COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Karoliny Miranda Barata
Victor Hugo Oliveira Brito
Rubens Alex de Oliveira Menezes
Luzilena de Sousa Prudêncio
Rosana Oliveira do Nascimento
Nely Dayse Santos da Mata

DOI 10.22533/at.ed.71319021020

CAPÍTULO 21 206

TOXICIDADE ORAL AGUDA DO SEMISSINTÉTICO ÉTER *N*-BUTIL DILAPIOL EM CAMUNDONGOS BALB/C

Daniel Luís Viana Cruz
Andressa Karina Leitão da Encarnação
Ana Cristina da Silva Pinto
Míriam Silva Rafael

DOI 10.22533/at.ed.71319021021

CAPÍTULO 22	215
USO DE CAFEÍNA E SUAS PRINCIPAIS VANTAGENS, BENEFÍCIOS E EFEITOS ADVERSOS PARA O ORGANISMO	
Joanderson Nunes Cardoso	
Lorena Alencar Sousa	
Maria Jeanne de Alencar Tavares	
Janaina Farias Rebouças	
Cícera Janielly de Matos Cassiano Pinheiro	
DOI 10.22533/at.ed.71319021022	
CAPÍTULO 23	227
UTILIZAÇÃO DO GENGIBRE (<i>Zingiber officinale</i>) NO TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS	
Maria Fernanda Larcher de Almeida	
Jane de Carlos Santana Capelli	
Laiz Aparecida Azevedo Silva	
Rita Cristina Azevedo Martins	
Edison Luis Santana Carvalho	
Angelica Nakamura	
Gilberto Dolejal Zanetti	
DOI 10.22533/at.ed.71319021023	
SOBRE O ORGANIZADOR	238
ÍNDICE REMISSIVO	239

TÉCNICAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA ALÍVIO DA DOR COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

Karoliny Miranda Barata

Universidade Federal do Amapá (Unifap).
Graduanda do Curso de Enfermagem. Macapá -
Amapá.

Victor Hugo Oliveira Brito

Universidade Federal do Amapá (Unifap).
Graduando do Curso de Enfermagem. Macapá -
Amapá.

Rubens Alex de Oliveira Menezes

Universidade Federal do Amapá (Unifap), Docente
de Enfermagem, Doutor em Biologia de Agentes
Infecciosos e Parasitários. Macapá, AP - Brasil.

Luzilena de Sousa Prudêncio

Universidade Federal do Amapá (Unifap). Docente
de Enfermagem e Doutora em Saúde Coletiva.
Macapá - Amapá.

Rosana Oliveira do Nascimento

Universidade Federal do Amapá (Unifap). Docente
de Enfermagem e Mestre em Saúde Coletiva.
Macapá - Amapá.

Nely Dayse Santos da Mata

Universidade Federal do Amapá (Unifap). Docente
de Enfermagem e Doutora em Ciências - Área
Cuidado em Saúde. Macapá - Amapá.

RESUMO: A dor está profundamente relacionada ao câncer e, além de ser incômoda, ainda pode ser recorrente e temporariamente incapacitante, por isso se deve avaliá-la corretamente e aplicar medidas de conforto que levarão ao bem-estar do paciente. Os recursos não farmacológicos

podem ser utilizados como método para alívio da dor durante o difícil processo de hospitalização. O presente estudo tem por objetivo: analisar as técnicas não farmacológicas para alívio da dor, que auxiliam no tratamento em oncologia pediátrica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Realizou-se busca na Biblioteca Virtual em Saúde com os Descritores em Ciências da Saúde “Cuidados de Enfermagem” AND Oncologia AND Criança. Adotaram-se como critérios de inclusão: artigos, texto completo disponível em português ou inglês, publicados entre 2014 e 2018 e indexados nas bases de dados MEDLINE, LILACS e BDNF. A partir dos critérios de inclusão e exclusão e leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 10 artigos. Emergiram três categorias de discussão: 1) Técnicas não farmacológicas para alívio da dor; 2) Atuação do enfermeiro na minimização da dor oncológica e 3) Dificuldades na implementação dos métodos não farmacológicos. Pôde-se evidenciar que as técnicas não farmacológicas para alívio da dor auxiliam minimizando a percepção dolorosa das crianças e distraíndo-as da sua situação de saúde atual. Elas são importantes para a redução dos impactos da hospitalização e da patologia, bem como no emocional/psicológico da criança. No entanto, essas técnicas não são amplamente empregadas pela equipe multiprofissional, o que deve ser repensado e

modificado na rotina hospitalar.

PALAVRAS-CHAVE: Cuidados de Enfermagem. Oncologia. Criança. Pediatria.

TÉCNICAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA ALÍVIO DA DOR COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

ABSTRACT: Pain is deeply related to cancer and, besides being bothersome, can still be recurrent and temporarily incapacitating, so it should be correctly evaluated and comfort measures that will lead to the patient's well-being. Non-pharmacological resources can be used as a method for pain relief during the difficult hospitalization process. The aim of the present study is to analyze non-pharmacological pain relief techniques that assist in the treatment of pediatric oncology. It is an integrative literature review. We searched the Virtual Health Library with the Health Sciences Descriptors "Nursing Care" AND Oncology AND Child. Inclusion criteria were: articles, full text available in Portuguese or English, published between 2014 and 2018 and indexed in the MEDLINE, LILACS and BDNF databases. From the inclusion and exclusion criteria and reading of titles and abstracts, 10 articles were selected. Three discussion categories emerged: 1) Non-pharmacological pain relief techniques; 2) Nurse's role in minimizing cancer pain and 3) Difficulties in implementing non-pharmacological methods. Non-pharmacological pain relief techniques help to minimize children's pain perception and distract them from their current health situation. They are important for reducing the impacts of hospitalization and pathology, as well as on the emotional / psychological child. However, these techniques are not widely used by the multidisciplinary team, which should be rethought and modified in the hospital routine.

KEYWORDS: Nursing Care. Oncology. Kid. Pediatrics.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2017, p. 14), "o câncer se caracteriza pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas" e pode afetar qualquer parte do corpo. Dados epidemiológicos referem que é a segunda causa principal de morte por doença em crianças de 1 a 14 anos de idade, sendo os tipos mais comuns a leucemia, cânceres do Sistema Nervoso Central (SNC), linfoma e neuroblastoma (NETTINA, 2014).

As manifestações clínicas do câncer podem ser focais ou sistêmicas, pois variam de acordo com o tipo da patologia e o tecido afetado, sendo a dor um sintoma frequentemente associado (ROCHA et al., 2015). De acordo com Nettina (2014, p. 151), "a dor relacionada com o câncer pode ser causada pela infiltração tumoral direta de ossos, nervos, vísceras ou tecidos moles, ou por medidas terapêuticas anteriores (cirurgia, radiação)".

Além de estar intimamente relacionada ao câncer e ser desagradável, a dor

ainda pode ser recorrente e temporariamente incapacitante, por isso se deve avaliá-la corretamente de acordo com as devidas escalas de mensuração e aplicar medidas de conforto que levarão ao bem-estar do paciente. Chotolli e Luize (2015) relatam que o enfermeiro é o ator principal durante a avaliação da dor e integração da equipe multidisciplinar para controle da mesma, ratificando assim a importância desse profissional na prescrição correta de métodos não farmacológicos como adjuvantes no tratamento em oncologia pediátrica.

Na perspectiva de cuidados paliativos diante do câncer, o objetivo se torna atingir a melhor qualidade de vida possível para os pacientes e suas famílias. Os recursos não farmacológicos são utilizados como métodos para alívio da dor durante o difícil processo de hospitalização. Sua diversidade, mesmo não impedindo que a criança vivencie momentos dolorosos, possibilita que ela extravase sentimentos de raiva e hostilidade provocados pelo tratamento e por suas consequências, portanto, a manutenção da qualidade de vida e a valorização do tempo que resta a esses pacientes constituem-se nos princípios fundamentais do cuidado (MONTEIRO et al.,2014).

A importância deste estudo se reflete na necessidade do contínuo aprimoramento da assistência à criança com câncer, visto que a mesma é particularmente vulnerável a fontes da doença geradoras de estresse (WILSON; HOCKENBERRY; RODGERS, 2014). Dessa forma, o objetivo desta revisão integrativa da literatura é analisar as técnicas não farmacológicas para alívio da dor que auxiliam no tratamento em oncologia pediátrica.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nos meses de outubro e novembro de 2018, com base na questão de pesquisa “De que forma as técnicas não farmacológicas para alívio da dor auxiliam no tratamento em oncologia pediátrica?”. Foi realizada a partir da pergunta norteadora, por meio de busca na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “Cuidados de Enfermagem” AND Oncologia AND Criança, que mostraram 205 resultados.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão para melhor delimitação dos estudos: artigos com texto completo disponíveis em português ou inglês, publicados no período de 2014 a 2018 e que estivessem indexados nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Base de Dados em Enfermagem (BDENF). Foram obtidos 34 artigos.

A análise dos artigos foi realizada em três etapas: 1) leitura geral dos títulos dos resultantes da busca para selecionar quais possivelmente seriam incluídos; 2) leitura seletiva dos resumos e exclusão de artigos duplicados ou que não tivessem

afinidade com a temática do estudo, perfazendo-se um total de 11 artigos para inclusão nos resultados; e 3) leitura dos artigos na íntegra para elaboração de síntese interpretativa, relacionando os achados com a pergunta de pesquisa desta revisão para apresentar na discussão da mesma. As etapas da pesquisa estão ilustradas na Figura 1.

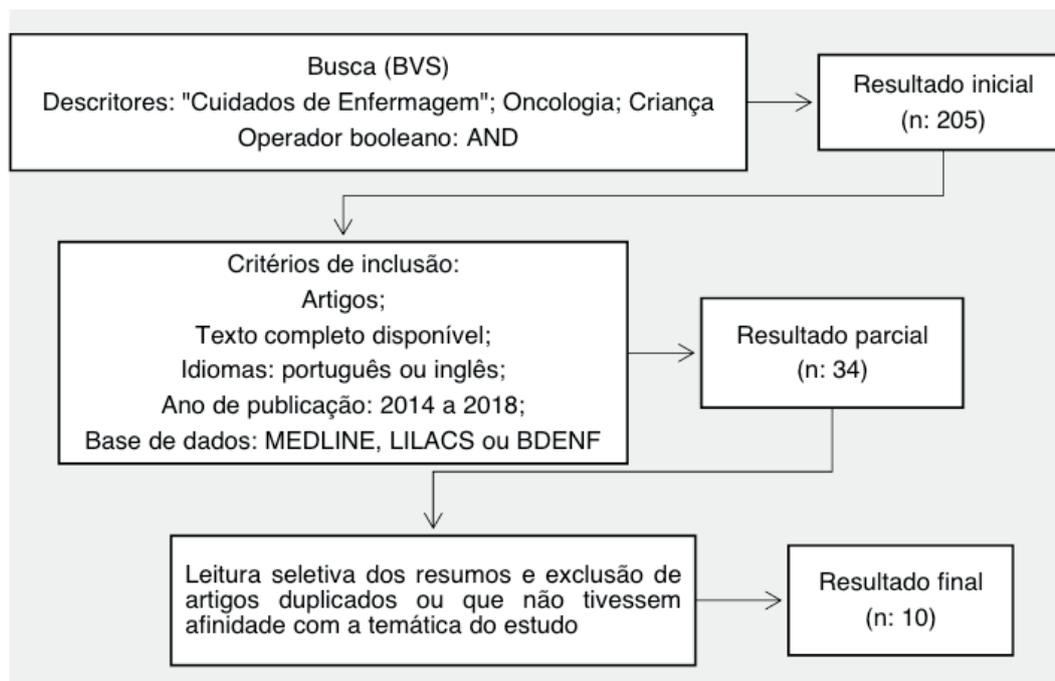


Figura 1 - Fluxograma das etapas da metodologia.

Fonte: Os autores.

3 | RESULTADOS

Foram incluídos 10 artigos na amostragem final para discussão no estudo, todos publicados nos últimos cinco anos (2014-2018) e, portanto, mais atualizados presentes na literatura científica. Destacam-se, no Quadro 1, as características de cada artigo quanto ao ano de publicação, título, autor(es), base de dados e modalidade da pesquisa.

Estudo/Ano de publicação	Título/Autor(es)	Base de dados	Modalidade da pesquisa
E01/2014	Relationships Established by Nursing Professionals When Caring for Children with Advanced Cancer/REIS, Thamiza L. da Rosa dos et al.	LILACS	Descritiva, com abordagem qualitativa.
E02/2014	A atuação do enfermeiro junto à criança com câncer: cuidados paliativos/MONTEIRO, Ana Claudia Moreira et al.	BDEF	Descritiva com abordagem qualitativa.

E03/2015	Non-pharmacological approaches to control pediatric cancer pain: nursing team view/CHOTOLLI, Mayara Ruiz; LUIZE, Paula Batista.	LILACS	Descritiva exploratória qualitativa.
E04/2015	O lúdico como estratégia no cuidado à criança com câncer/LIMA, Kálya Yasmine Nunes de; SANTOS, Viviane Euzébia Pereira.	BDENF	Exploratória descritiva e qualitativa.
E05/2015	Criança com câncer em processo de morrer e sua família: enfrentamento da equipe de enfermagem/CARMO, Sandra Alves do; OLIVEIRA, Isabel Cristina dos Santos.	LILACS	Descritiva com abordagem qualitativa.
E06/2015	Cuidados paliativos em oncologia pediátrica: percepções, saberes e práticas na perspectiva da equipe multiprofissional/SILVA, Adriana Ferreira da et al.	BDENF	Qualitativa do tipo exploratório-descritivo.
E07/2016	Cuidados paliativos em oncologia pediátrica na percepção dos acadêmicos de enfermagem/GUIMARÃES, Tuani Magalhães et al.	LILACS	Exploratória com abordagem qualitativa.
E08/2016	Terapia assistida com cães em pediatria oncológica: percepção de pais e enfermeiros/MOREIRA, Rebeca Lima et al.	BDENF	Qualitativa.
E09/2017	Cuidado paliativo em oncologia pediátrica na formação do enfermeiro/GUIMARÃES, Tuani Magalhães et al.	LILACS	Exploratória com abordagem qualitativa.
E10/2017	Cuidados paliativos em oncologia pediátrica: revisão integrativa/ SEMTCHUCK, Ana Letícia Dias; GENOVESI, Flávia Françoso; SANTOS, Janaína Luiza dos.	LILACS	Revisão integrativa de literatura.

Quadro 1 - Características dos artigos quanto ao ano de publicação, título, autor(es), base de dados e modalidade da pesquisa

Fonte: Os autores

Anteriormente à discussão dos resultados obtidos a partir da pesquisa na BVS, houve a necessidade de organizar, também em quadro, a catalogação da síntese dos principais resultados e as considerações finais dos artigos, estando esses elencados no Quadro 2.

Estudo	Principais resultados	Considerações finais
E01	Profissionais de enfermagem fazem tentativas de não estreitar laços com as crianças em tratamento a fim de se proteger do sofrimento e sobrecarga emocional. No entanto, enfrenta vivência como um prendizado. A família precisa de cuidados para enfrentar aquele momento de tristeza.	Cuidar de câncer é difícil, e em se tratando de criança com câncer é maior e intenso. Os profissionais de enfermagem vivenciam um desgaste emocional em consequência das relações estreitas com a criança e sua família.

E02	A família torna-se fundamental para os cuidados necessários à criança, e, também, para ter espaço de expressão e escuta do seu sofrimento e aprendizado. O enfermeiro ressalta o cuidado na assistência prestada à criança como método que reforça seu lado humano frente às situações por ele vividas.	Diante da criança em cuidados paliativos e sua família, os enfermeiros agem através do carinho e atenção, favorecendo a realização de desejos, desde que não lhe causem prejuízos, além de apoio emocional e espiritual.
E03	Participaram do estudo 35 profissionais, dos quais 82,9% afirmaram que “sempre” ao verificar os sinais vitais avaliam a dor de uma criança. Os métodos não farmacológicos mais utilizados: medidas de conforto (n=22), massagem (n=18), alterações no ambiente e calor (n=16).	A principal dificuldade dos participantes da pesquisa foi a mensurar a dor em crianças de 0 a 2 anos. Houve também a baixa adesão à Sistematização da Assistência de Enfermagem-SAE e envolvimento da dor no processo de enfermagem.
E04	As principais atividades lúdicas destacadas pelas crianças: assistir à televisão, utilizar o computador, jogar, desenhar e interagir com o palhaço. Para as crianças, essas atividades as distraem, as deixam alegres e melhoram a interação social.	Os profissionais ainda não participam dessas atividades de forma efetiva. As autoras reforçam a necessidade do desenvolvimento de novas investigações em outras instituições.
E05	Evidenciou-se que a morte é entendida como uma perda e, por vezes, um alívio, porém a equipe tem dificuldade em vivenciar o processo de morrer da criança e estabelece estratégias de enfrentamento: separar o profissional do emocional, neutralizar os sentimentos e nunca demonstrar fraqueza.	A equipe de enfermagem apresenta dificuldades em lidar com a morte da criança com câncer em processo de morte e em apoiar sua família, essas dificuldades estão relacionadas à falta de entendimento sobre os cuidados paliativos.
E06	A dor total não é relacionada somente à patologia: inclui aspectos físicos, emocionais e espirituais; diante disso, a equipe procura prestar uma assistência à criança em sua totalidade. Relata-se que a experiência dos que trabalham há mais tempo na oncologia pediátrica é passada aos profissionais recém-chegados.	O cuidar de uma criança com câncer exige mais do que conhecimento científico, é um ato de carinho e humanidade. Os profissionais constroem laços afetivos com a criança e sua família, inserindo essa última na construção do Projeto Terapêutico Singular-PTS.
E07	Para os acadêmicos, cuidados paliativos em oncologia pediátrica são: controle de sinais e sintomas, conforto, apoio e promoção de bem-estar; porém alguns entendem como prolongar o tempo de vida.	A complexidade e os múltiplos aspectos envolvidos no cuidado paliativo exigem que o assunto seja abordado durante a graduação em enfermagem.
E08	Antes da visita do cão, as mães descreveram que os filhos apresentavam medo, estresse e desânimo. Após a visita do cão, as crianças ficavam mais alegres e comunicativas. Esse contato com o animal diminui a percepção da dor e ameniza o clima tenso do hospital.	É promissora a participação de cães no cuidado de crianças, no entanto, ainda há pouca compreensão do funcionamento e dos objetivos da Terapia Assistida por Animais-TAA.
E09	Os acadêmicos apontaram dificuldades no cuidado e a falta de contato com a temática na graduação; citando como o tema deve ser abordado na grade curricular.	Torna-se necessária a ampliação da discussão sobre os cuidados paliativos em oncologia pediátrica durante a graduação do enfermeiro.
E10	Percebe-se que grande parte dos médicos sente dificuldade em estabelecer contato. Porém a enfermagem possui outro enfrentamento e acaba indo ao domicílio oferecer cuidado à família da criança.	A comunicação entre profissional e criança deve ser pautada na clareza; a criança precisa confiar na enfermagem. Também é ofertado suporte para os familiares.

Quadro 2 - Síntese dos resultados e considerações finais dos estudos.

Fonte: Os autores

4 | DISCUSSÃO

Após leitura inicial e completa dos artigos selecionados, emergiram três categorias de discussão: 1) Técnicas não farmacológicas para alívio da dor; 2) Atuação do enfermeiro na minimização da dor oncológica e 3) Dificuldades na implementação dos métodos não farmacológicos, organizados e apresentados da seguinte forma:

1) Técnicas não farmacológicas para alívio da dor

O profissional ao depara-se com o diagnóstico de uma criança com câncer e sem chances de tratamento, ele se vê diante de um grande conflito, porém é necessário se atentar ao fato de que o cuidado da criança com câncer transcende questões técnicas, rotineiras e pessoais, sendo necessário que o profissional desenvolva competências técnicas e científicas para sanar as particularidades de cada criança e sua família (SEMTCHUCK; GENOVESI; SANTOS, 2017)

Um dos objetivos da assistência de enfermagem em oncologia pediátrica é voltado para a minimização da dor através de outras técnicas, além da administração de analgésicos. O emprego de medidas não farmacológicas para alívio da dor inclui: a Terapia Assistida por Animais (TAA), alterações no ambiente, o assistir televisão, uso de aparelhos tecnológicos (celulares, *notebooks*), a interação com um palhaço (voluntário para essa atividade no hospital), medidas de conforto, massagem, entre outras.

Anteriormente à implementação das técnicas não farmacológicas, faz-se necessária a avaliação da dor por meio da utilização de escalas de mensuração. Um estudo realizado em um Hospital de Câncer Infanto-Juvenil de Barretos-SP, foi identificado que as escalas de mensuração mais utilizadas, segundo as idades, foram: *Neonatal Infant Pain Scale-NIPS* (0 a 2 anos), Escala de Faces (3 a 6 anos) e a Escala Numérica (a partir de 7 anos). A partir das mensurações, as técnicas mais utilizadas, foram: medidas de conforto, alterações no ambiente, massagem e calor (CHOTOLLI; LUIZE, 2015)

Uma ferramenta de grande importância na comunicação e interação com as crianças em cuidados paliativos é o brincar, sua utilização pode ser realizada de várias formas, entre elas, disponibilização de brinquedos no leito para tranquilização e distração das mesmas, orientação para procedimentos, bem como salas de recreação, brinquedoteca, além da presença de contadores de histórias e demais voluntários. A brinquedoteca é muito importante no tratamento da criança em cuidados paliativos, pois acaba se tornando um local de encontro de pacientes, onde eles podem esquecer, mesmo que por um pequeno momento, sua dor e sofrimento (SEMTCHUCK; GENOVESI; SANTOS, 2017)

Nos serviços de cuidado em saúde de crianças com câncer, em que a Terapia Assistida por Animais é utilizada, o cão é, geralmente, o animal de escolha (Terapia Assistida por Cães-TAC), tendo em vista a melhora do quadro de saúde, nesse caso, da criança admitida em clínica de oncologia pediátrica.

Estudo realizado em um hospital de referência para câncer infantil foi relatado pelos profissionais que a terapia é válida e contribui efetivamente para o enfrentamento da criança no ambiente hospitalar, além das mães terem percebido a evidente melhora no quadro emocional e de saúde de seus filhos em tratamento (MOREIRA et al., 2016). Assim como favorece a comunicação, integração e formação de vínculos do paciente com a equipe de enfermagem.

Situações como o uso da brinquedoteca e a TAC são exemplos de atividades lúdicas entendidas como “aquelas que visam ao brincar, divertir-se e, também, ao desenvolvimento psicossocial, experimentam-se novas sensações, criam-se e recriam-se situações e descobre-se o mundo” (LIMA; SANTOS, 2015, p. 77). Outras atividades são o uso de celulares, *notebooks*, o ato de desenhar e a interação com um palhaço, que permitem a experimentação da alegria, contentamento e distração das crianças internadas no hospital.

2) Atuação do enfermeiro na minimização da dor oncológica

O enfermeiro oncológico deve avaliar e abordar os sintomas físicos e psicológicos do paciente e da família, as implicações psicossociais, a resposta emocional e os aspectos espirituais que envolvem o câncer. Aspectos culturais do cuidado também devem ser considerados e incluem a integração de crenças e rituais no cuidado oncológico. Utilizando a qualidade de vida como foco de conversação que orienta o cuidado, podem-se conduzir discussões sobre os objetivos do cuidado e da terapia com considerações de qualidade de vida (DAHLIN, 2015).

O enfermeiro ao fechar o diagnóstico relacionado à dor, poderá prescrever as terapias complementares de sua competência sustentada em conhecimentos científicos protegendo os pacientes e a si enquanto profissional (CHOTOLLI; LUIZE, 2015). De acordo com Carmo e Oliveira (2015) a meta do cuidado para as crianças durante a doença deve ser integrada à tecnologia leve, leve-dura e dura, pois são saberes estruturados que operam no processo de trabalho em saúde, ou seja, deve-se valorizar tanto os aparelhos e medicamentos quanto o acolhimento e a comunicação.

No que diz respeito à atuação do profissional junto à criança, vale destacar a importância que a comunicação, verbal ou não verbal, tem na relação com a criança que vivencia o processo de terminalidade. Através da comunicação, a equipe se mostra disponível para estar com a criança, podendo compreendê-la e ajudá-la (GUIMARÃES et al., 2016). Ressalta-se ainda que diversos instrumentos possam ser utilizados para a avaliação da dor em pediatria, alguns utilizam a comunicação para as crianças que já verbalizam e conseguem relatar a dor, ajudando assim na prestação da assistência.

3) Dificuldades na implementação dos métodos não farmacológicos

Existe, por grande parte dos profissionais de saúde, dificuldade no redirecionamento do cuidado de crianças em fase final de vida, o que reflete na opção errônea pelo prolongamento da vida, em vez da indicação de cuidados paliativos e

assim adiando a implementação dos métodos não farmacológicos.

Comportamento tal que pode ser justificado pela falta de ensino e treinamento para lidar com os aspectos que envolvem o fim da vida nos cursos de graduação e pós-graduação, principalmente pela ausência de discussão sobre os cuidados paliativos, apesar de estes serem vistos como uma prioridade pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (GUIMARÃES et al., 2016).

A formação do profissional também vai além da base acadêmica, os valores repassados por familiares de como lidar com a finitude pode interferir a sua posição nesse contexto, e que algumas vezes se torna muito difícil para se adaptar na rotina laboral. Outra dificuldade é o tempo curto e a alta carga de trabalho dos profissionais de saúde, fatores esses que impossibilitam uma assistência mais detalhada e prolongada, e conseqüentemente a não utilização dos métodos não farmacológicos para alívio da dor (CHOTOLLI; LUIZE, 2015).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo possibilitou reforçar o entendimento de que as técnicas não farmacológicas para alívio da dor auxiliam minimizando a percepção dolorosa das crianças e distraíndo-as da sua situação de saúde atual. Elas são importantes para a redução dos impactos da hospitalização e da patologia sobre o emocional/psicológico da criança.

No entanto, por motivos descritos anteriormente, essas técnicas não são amplamente empregadas pela equipe multiprofissional, mais especificamente pela equipe de enfermagem, o que deve ser repensado e modificado na rotina hospitalar. Nesse sentido, ressalta-se a importância da realização de novos estudos evidenciando a implementação das técnicas não farmacológicas para alívio da dor, tendo em vista os poucos resultados encontrados sobre essa temática na literatura científica disponível.

REFERÊNCIAS

CARMO, S. A.; OLIVEIRA, I. C. S. Criança com câncer em processo de morrer e sua família: enfrentamento da equipe de enfermagem. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 2, p. 131-138, 2015.

CHOTOLLI, M. R.; LUIZE, P. B. Non-pharmacological approaches to control pediatric cancer pain: nursing team view. **Revista Dor**. v. 16, n. 2, p. 109-113, 2015.

DAHLIN, C. Palliative care: Delivering comprehensive oncology nursing care. In: **Seminars in oncology nursing**. Philadelphia: WB Saunders. p. 327-337, 2015.

GUIMARÃES, T. et al. Cuidados paliativos em oncologia pediátrica na percepção dos acadêmicos de enfermagem. **Esc Anna Nery**. v. 20, n. 2, p. 261-267, 2016.

_____. et al. Cuidado paliativo em oncologia pediátrica na formação do enfermeiro. *Rev. Gaúcha Enferm.* v.38, n.1, 2017.

HOCKENBERRY, M. J.; WILSON, D. **WONG: Fundamentos de Enfermagem Pediátrica.** 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 3092 p. 2014.

LIMA, K. Y. N.; SANTOS, V. E. P. O lúdico como estratégia no cuidado à criança com câncer. *Rev. Gaúcha Enferm.* v.36 n.2, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Organização Mario Jorge Sobreira da Silva. 3. ed. **Revista Atual.**, Rio de Janeiro: Inca, 108 p. 2017.

MONTEIRO, A. C. M. et al. A atuação do enfermeiro junto à criança com câncer: cuidados paliativos. *Rev enferm UERJ.*, v. 22, n. 6, p. 778-783, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2014.15665>.

MOREIRA, R. L. et al. Terapia assistida com cães em pediatria oncológica: percepção de pais e enfermeiros. *Rev Bras Enferm.* v. 69, n. 6, p.1188-94, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0243>.

NETTINA, S. M. **Prática de Enfermagem.** 9. ed. v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 461 p.

REIS, T. L. R. et al. Relationships Established by Nursing Professionals When Caring for Children with Advanced Cancer. *Aquichan.*, v. 14, n. 4, p. 496-508, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.5294/aqui.2014.14.4.5>.

ROCHA, A. F. P. et al. O alívio da dor oncológica: estratégias contadas por adolescentes com câncer. *Texto & Contexto Enferm.*, v. 24, n. 1, p. 96-104, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072015002120013>.

SEMTCHUCK, A. L. D.; GENOVESI, F. F.; SANTOS, J. L. Cuidados paliativos em oncologia pediátrica: revisão integrativa. *Revista Uruguaya de Enfermería.*, v. 12, n. 1, p. 87-101, 2017.

SILVA, A. F. et al. Cuidados paliativos em oncologia pediátrica: percepções, saberes e práticas na perspectiva da equipe multiprofissional. *Rev. Gaúcha Enferm.*v.36, n. 2, p. 56-62 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2015.02.46299>.

TOXICIDADE ORAL AGUDA DO SEMISSINTÉTICO ÉTER *N*-BUTIL DILAPIOL EM CAMUNDONGOS BALB/C

Daniel Luís Viana Cruz

Programa de Pós-Graduação em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva – PPG GCBEV / Laboratório de Citogenética, Genômica e Evolução de Mosquitos Vetores da Malária e Dengue, Coordenação de Sociedade, Ambiente e Saúde – COSAS, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA, Manaus, AM

Andressa Karina Leitão da Encarnação

Laboratório Temático, Bioterrorismo Central / Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA, Manaus, AM

Ana Cristina da Silva Pinto

Coordenação de Sociedade, Ambiente e Saúde – COSAS, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA, Manaus, AM

Miriam Silva Rafael

Programa de Pós-Graduação em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva – PPG GCBEV / Laboratório de Citogenética, Genômica e Evolução de Mosquitos Vetores da Malária e Dengue, Coordenação de Sociedade, Ambiente e Saúde – COSAS, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA, Manaus, AM

RESUMO: O éter *n*-butil dilapiol (1KL43-C) é um derivado semissintético do dilapiol com potencial efeito inseticida em *Aedes aegypti* e

Aedes albopictus e, portanto, pode ser utilizado em ações estratégicas para o controle destes mosquitos, que são vetores do vírus da dengue e apresentam resistência aos inseticidas sintéticos. Porém o efeito tóxico deste composto em mamíferos ainda é desconhecido. O presente estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade oral aguda do 1KL43-C em camundongos Balb/C. Os resultados deste estudo indicam que o 1KL43-C em altas concentrações é tóxico na espécie avaliada, sendo necessárias novas avaliações sobre a genotoxicidade do composto e sua aplicação em água potável, em baixas concentrações.

PALAVRAS-CHAVE: Controle biológico, *Aedes aegypti*, Roedores, Toxicidade aguda.

ACUTE ORAL TOXICITY OF THE SEMISYNTHETIC DILLAPIOLE *N*-BUTYL ETHER IN BALB/C MICE

ABSTRACT: The *n*-butyl dillapiole ether (1KL43-C) is a semisynthetic derivative of dilapiol with a potential insecticidal effect in *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* and can therefore be used in strategic actions to control these mosquitoes, which are vectors of the dengue virus and are resistant to synthetic insecticides. But the toxic effect of this compound on mammals is still unknown. The present study

aimed to evaluate the acute oral toxicity of 1KL43-C in Balb / C mice. The results of this study indicate that 1KL43-C in high concentrations is toxic in the evaluated species, being necessary new evaluations on the genotoxicity of the compound and its application in drinking water, in low concentrations.

KEYWORDS: Biological control, 1KL43-C, *Aedes aegypti*, rodents, Acute toxicity.

1 | INTRODUÇÃO

Aedes aegypti e *Aedes albopictus* são vetores de várias arboviroses, como a febre amarela urbana, chikungunya vírus (CHIK), zika vírus (ZIKV) e dengue vírus (DENV) (HONÓRIO, *et al.*, 2015). A primeira espécie é encontrada em áreas urbanas, enquanto que a segunda são localizadas em áreas peri-urbanas (CUSTÓDIO, *et al.*, 2019).

A transmissão vetorial de arbovírus ocorre por meio do hospedeiro, o vírus e o vetor. Sendo que no caso do CHIK, ZIKV e DENV ainda não existe a produção de vacinas eficazes para uso em larga escala e drogas específicas. Portanto, estratégias voltadas ao controle de vetores de mosquitos são atualmente as principais formas de combate a esses problemas de saúde (SAN MARTÍN, *et al.*, 2010).

Embora o Brasil apresente diretrizes gerais do Ministério da Saúde, os gestores públicos e a iniciativa privada de diferentes regiões realizam diferentes pressões sobre as populações de vetores. Além disso, estes mosquitos possuem diferentes origens genéticas a depender da região em que habitam. Portanto, provavelmente, vários mecanismos de resistência a inseticidas sintéticos podem ser selecionados em diferentes regiões geográficas (AZAMBUJA GARCIA, *et al.*, 2018).

No Brasil, o organofosforado temefós e o piretróide deltametrina foram bastante empregados no combate ao *A. aegypti* (BELLINATO, *et al.*, 2016). Entretanto, a constante utilização destes inseticidas resultou em pressão seletiva (AZAMBUJA GARCIA, *et al.*, 2018). Uma vez que o emprego de controle químico confere a fixação de alelos de resistência, o resultado desta ação está no aumento acentuado nos níveis de resistência (GARCIA, *et al.*, 2009). Além disso, a crescente utilização destes inseticidas contamina o meio ambiente causando danos à saúde de humanos e demais animais, contribuindo para o surgimento de novas doenças (MARONI, *et al.*, 2000; NASCIMENTO; MELNYK, 2016).

Piper aduncum L. (Piperaceae), é um arbusto chamado popularmente de “pimenta-de-macaco” (**Figura 1**). A espécie é predominantemente encontrada nas Américas Tropicais, com predominância em locais com alto teor de matéria e umidade. (FAZOLIN, *et al.*, 2006, LORENZI; MATOS, 2008). Esta planta possui interesse econômico devido à alta quantidade de óleo essencial (2,5 a 4,0%) contido em suas folhas, que proporciona propriedades biológicas úteis (GAIA, *et al.*, 2010, SILVA, *et al.*, 2013). A aplicação do dilapiol em larvas de *A. aegypti* culminou em anormalidades nucleares e alta mortalidade (RAFAEL, *et al.* 2008). Estas propriedades podem ser

atribuídas ao fenilpropanoide dilapiol, componente de maior abundância no óleo essencial desta espécie. Estudos com larvas de *A. aegypti* e *A. albopictus* mostraram o potencial de derivados semissintéticos do dilapiol como inseticida (DOMINGOS, *et al.*, 2014; LIMA, *et al.* 2015; MEIRELES, *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2019).



Figura 1: Planta da espécie *Piper aduncum*.

Entretanto, dentre os diferentes derivados testados em larvas de *A. aegypti* e *A. albopictus*, o éter *n*-butil dilapiol (1KL43-C) apresentou melhor atividade inseticida (DOMINGOS, *et al.*, 2014; MEIRELES, *et al.*, 2016) e, portanto, é de extrema importância estudos relacionados a aplicabilidade desta substância em água potável para consumo humano. Desta forma, o objetivo do trabalho foi avaliar a toxicidade oral aguda do 1KL43-C em camundongos Balb/C.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Química

O semissintético 1KL43-C foi sintetizado a partir de reação de mercuriação do dilapiol (**Figura 02**) e caracterizado por ressonância magnética nuclear (RMN) de acordo com Pinto, 2008.

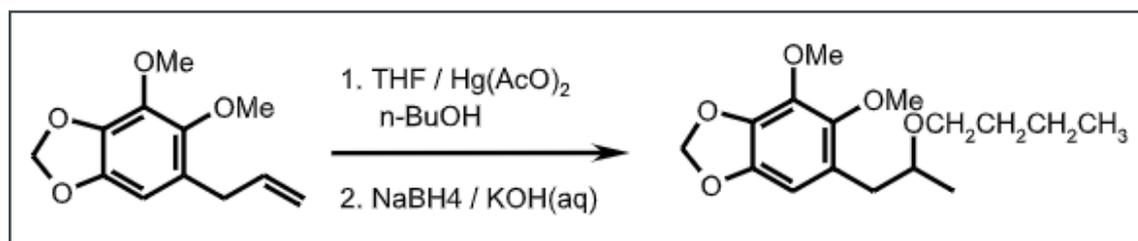


Figura 02: Processo reacional do dilapiol na preparação do derivado 1KL43-C. Fonte: Pinto, 2008.

2.2 Animais

Camundongos Balb/C de ambos os sexos com 8 semanas de idade e pesando aproximadamente 25 g no início dos experimentos foram obtidos a partir

do Biotério Central do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA). Todos os procedimentos experimentais em animais foram realizados conforme protocolos aprovados pela Comissão de Ética em Uso de Animais (CEUA) do INPA, por meio do parecer nº 020/2017. Os animais foram mantidos em ambiente com temperatura de 22°C, umidade relativa de 60 ± 10%, com um ciclo de 12 horas claro/escuro. Alojados em microisoladores de polissulfona com acesso a água e ração *ad libitum*, exceto pelo curto período de jejum antes e depois da administração oral do extrato.

2.3 Ensaio de toxicidade oral aguda

Foram escolhidos aleatoriamente 42 machos e 42 fêmeas nulíparas e não grávidas, divididos em sete grupos, cada grupo com 6 machos e 6 fêmeas. Foi realizado um tratamento único, por meio de sonda esofágica (gavagem). O volume de tratamento foi de 0,1 mL para cada 10 gramas de peso corporal. O período de jejum foi de uma hora antes e uma hora depois da administração do composto. O primeiro grupo recebeu apenas água filtrada e foi denominado controle negativo. No segundo grupo foi administrado o solvente/veículo de diluição do 1KL43-C, o DMSO a 5% e foi denominado controle solvente. Do semissintético 1KL43-C foram usadas as concentrações de 50, 100, 200, 400 e 600 mg/kg. Após o tratamento, os animais foram observados por um período de 14 dias. A observação das unidades experimentais foi realizada no tempo de 30 minutos, 1, 2, 4, 6 e 24 horas e diariamente até o 14º dia para sinais e sintomas tóxicos ou morte. A intensidade dos eventos foi semi-quantificada de acordo com Brito (1994). Os animais foram pesados diariamente. No final do período experimental os sobreviventes foram eutanasiados e uma necropsia completa foi feita. Na necropsia, anormalidades macroscópicas foram registradas. A determinação da DL₂₅, DL₅₀ e DL₈₀ foi obtida de acordo com Litchfield e Wilcoxon (1949) e o “*Screening Hipocrático*”, conforme Malone e Ribichaud (1962).

2.4 Análise estatística

A análise de regressão linear por meio do *software* R, versão 3.5.1. A análise de probit para a determinação da DL₂₅, DL₅₀ e DL₈₀ foi feita por meio do *software* PoloPlus1.0. A avaliação ponderal foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA), seguida do teste de *Tukey* a 5% para comparação múltipla. O *Screening hipocrático* foi realizado por meio do *Kruskal-Wallis*, seguido do teste de *Dunn* para comparações múltiplas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* R, versão 3.5.1. O $p < 0,05$ valor foi considerado estatisticamente significativo.

3 | RESULTADOS

Utilizando o 1KL43-C (50, 100, 200, 400 e 600 mg/kg), registrou-se a morte de 16,67%, 33,33%, 50%, 83,33%, e, por fim, 100% dos animais, respectivamente. Não

houve diferença de mortalidade entre machos e fêmeas. A partir dos resultados de mortalidade foram obtidos os valores da análise *probit*, referentes às DL_{25} , DL_{50} e DL_{80} , com os seus respectivos limites de confiança (**Tabela 1**).

	Dose letal (DL) (mg/kg)	Limite de confiança (mg/kg)
DL_{25}	80,100	38,913 a 117,156
DL_{50}	149,983	99,029 a 216,276
DL_{80}	328,061	226,051 a 653,077

Tabela 01: valores da análise probit referentes às DL_{25} , DL_{50} e DL_{80} e respectivos limites de confiança do 1KL43-C, administrado via oral em camundongos Balb/C, de ambos os sexos.

Foi realizada a análise da regressão linear, cujo coeficiente de correlação (R^2) demonstrou correlação positiva entre o número de óbitos e a dose utilizada ($R^2 = 0,9670$) (**Figura 3**).

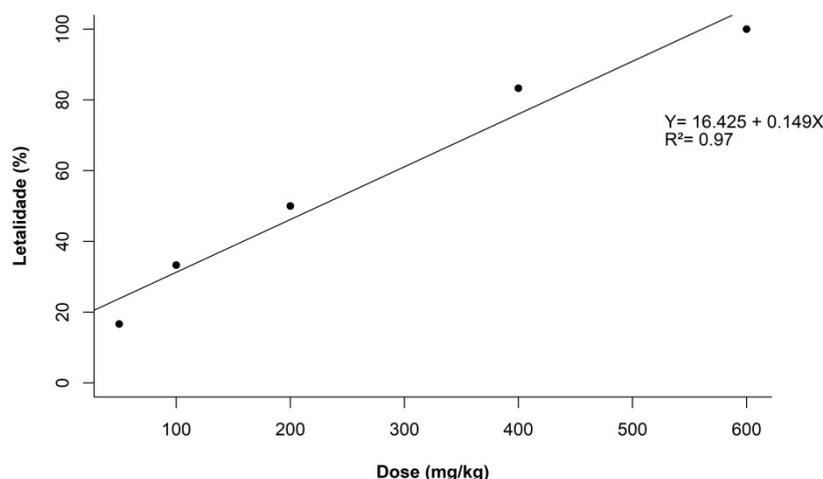


Figura 3: percentual de mortalidade de camundongos Balb/C, em relação à dose de 1KL43-C (mg/kg).

Em relação à avaliação ponderal, em ambos os sexos, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os animais dos grupos controle negativo e solvente e os animais que receberam o 1KL43-C, nas concentrações de 50, 100 mg/kg e 200 mg/kg. Notou-se acentuada redução de peso nos grupos (média \pm DP) tratados com as diferentes concentrações do 1KL43-C, principalmente nos primeiros dias após o tratamento, recuperando parcialmente o peso ao longo dos dias. O grupo referente à concentração de 400 mg/kg não foi incluído na análise de comparação de médias, pois não possui erro padrão da média, uma vez que não teve repetições desse grupo. O grupo da concentração de 600 mg/kg também não foi incluído na análise, pois todos os animais morreram antes do final do experimento.

Os camundongos tratados com o 1KL43-C apresentaram sinais de intoxicação dose-dependentes, no estado de consciência e disposição (aparência geral), atividade

e coordenação do sistema motor (atividade geral, resposta ao toque, resposta ao aperto de cauda, contorção abdominal, marcha e reflexos de endireitamento), tônus muscular (tônus das patas, tônus do corpo, força para agarrar e ataxia) reflexos (corneal e auricular), atividades sobre o sistema nervoso central (tremores, estimulações, sedação, hipnose, anestesia e paresia) e sobre o sistema nervoso autônomo (lacrimação, ptoses, piloereção, diarreia, hipotermia e respiração). Após a aplicação da substância teste, os sinais de toxicidade surgiram nos primeiros 20 minutos e desapareceram a partir do 8º dia nos machos e 6º dia nas fêmeas. A elevada quantidade de óbitos, nas concentrações de 400 e 600 mg/kg do 1KL43-C, impossibilitou a inclusão de dados estatísticos dos grupos testados.

4 | DISCUSSÃO

Neste estudo, a DL_{50} do 1KL43-C em camundongos Balb/C tratados por via oral foi de 150 mg/kg, a qual foi inserida na categoria 3, de substâncias com toxicidade aguda média, segundo a Associação Brasileira de Normas Técnicas, para o sistema de classificação de perigo (ABNT, 2009). Essa substância apresentou um aumento significativo da toxicidade, se comparado ao seu precursor, o óleo essencial da *P. aduncum*, cuja DL_{50} calculada por Sousa *et al.* (2008) é de 2.400 mg/kg. Tal resultado ressalta a melhor atividade do dilapiol combinado a algumas moléculas sintéticas, citado por Gaertner *et al.* (1998), no que tange o aumento da toxicidade.

Costa *et al.* (2010), estudaram o efeito tóxico de *P. aduncum* em larvas de *A. aegypti* e, registraram que a CL_{50} foi de 30,19 µg/mL. Além desses autores, Santana *et al.* (2015), demonstraram que o efeito do óleo essencial da *P. aduncum* em larvas de *A. aegypti* na CL_{50} foi de 46 µg/mL e na CL_{90} de 156 µg/mL. Domingos *et al.* (2014) analisaram os efeitos tóxicos do 1KL43-C, nas concentrações de 12,5, 20, 25, 30 e 40 µg/mL. Após 24 horas de exposição, foi observado que 100% dos ovos foram inviabilizados, mesmo nas menores concentrações. A CL_{50} e CL_{90} , em larvas de 3º estágio, após 24 horas de exposição, foram de 18 e 27 µg/mL, respectivamente, para o 1KL43-C. O mesmo derivado foi estudado por Meireles *et al.* (2016) em ovos e larvas de *A. albopictus*, cuja toxicidade foi de 100% em ovos. A CL_{50} foi de 25 µg/mL, enquanto que a CL_{90} foi de 41 µg/mL. Portanto, os resultados obtidos nas CL_{50} e CL_{90} e demonstraram a eficácia da atividade do dilapiol combinado a sintéticos.

Em relação ao desenvolvimento ponderal, com exceção dos machos tratados com a menor concentração (50 mg/kg), no geral, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os animais tratados com o 1KL43-C e os animais do grupo controle negativo e solvente. Todavia, nossos resultados mostram que este parâmetro não é dose-dependente. Tais resultados são reforçados por Sousa *et al.* (2008), que evidenciaram diferença significativa no desenvolvimento ponderal de camundongos *Swiss* albinos, tratados com 120 e 240 mg/kg do óleo essencial da *P. aduncum* mostrando, também, que este óleo essencial não é dose-dependente.

Nossos achados apontam que o 1KL43-C, em altas concentrações, afetou o sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso autônomo (SNA) de camundongos Balb/C. Resultados similares são relatados na literatura, pelo uso de organofosforados, cujo mecanismo de ação ocorre pela inibição de várias enzimas, dentre elas a acetilcolinesterase, que catalisa a hidrólise do neurotransmissor acetilcolina. Sem a ação da acetilcolinesterase, há um acúmulo de acetilcolina, gerando um colapso no SNC, ataxia, convulsões e morte (CREMLYN, 1991). Entretanto, o mecanismo de ação do 1KL43-C ainda é desconhecido.

Além dos testes de toxicidade em mosquitos vetores, utilizando semissintéticos do dilapiol, estudos relacionados à expressão dos genes de resistência a inseticidas são de extrema importância. Lima *et al.* (2015) testaram o efeito do derivado semissintético isodilapiol quanto à expressão dos genes Glutathione S transferases (GSTE7) e Citocromo P450 (CYP6N12), em larvas de *A. aegypti*, expostas durante quatro horas, nas concentrações de 20 e 40 µg/mL, por quatro gerações sucessivas. A maior concentração de 40 µg/mL gerou diminuição dos níveis de expressão destes genes neste mosquito, sugerindo que as larvas podem ter sofrido estresse metabólico dessa substância de origem vegetal.

Sousa *et al.* (2008), estudaram a toxicidade sub-aguda do óleo essencial da *P. aduncum* em ratos albinos de ambos os sexos, durante 30 dias, os quais receberam as doses de 1/10 e 1/20 da DL₅₀ (2.400 mg/kg), constataram que não houve alteração no comportamento, nem na alimentação dos mesmos. Tais resultados não corroboram com os resultados encontrados no presente estudo, uma vez que houve alterações comportamentais e na alimentação dos indivíduos. Estes mesmos autores testaram a toxicidade aguda do óleo essencial da *P. aduncum* em camundongos *Swiss* albinos, machos, receberam por via oral doses de 1000, 2000, 2350, 2500, 2700 e 3000 mg/kg, provocaram perda de equilíbrio e ausência de coordenação motora em todas as doses. Tal estudo é consistente com os nossos dados, uma vez que os camundongos Balb/C apresentaram todos os sintomas acima descritos.

O uso intensificado dos organofosforados no controle de insetos está associado a problemas de saúde em humanos e animais, demonstrados por sintomas de hipotensão, bradicardia, bronco constrição e acúmulo de líquido brônquico, incapacidade contrátil dos músculos respiratórios, cianose, depressão, neurotoxicidade, arritmia e morte por asfixia (KALLEL *et al.*, 2007). É extremamente necessário o desenvolvimento de produtos com atividade ovicida e larvicida, que reduzam os danos causados em outros organismos e ao meio ambiente (GUILHERMINO *et al.*, 2016).

5 | CONCLUSÕES

O 1KL43-C é tóxico em altas concentrações, em camundongos Balb/C. Porém, é necessário o desenvolvimento de estudos sobre a genotoxicidade e aplicabilidade

desta substância em água potável, em baixas concentrações, para ampliar o entendimento sobre os riscos à saúde humana, de outros animais e seu impacto ao meio ambiente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio financeiro do CNPq, Projeto INCT ADAPTA II / INPA, Proc. nº 465540/2014-7, Coordenador - Dr. Adalberto Luis Val; e à FAPEAM / SEPLANCTI / Governo do Estado do Amazonas – POSGRAD, Res. No. 002/2016.

REFERÊNCIAS

Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). NBR 14725–4. Produtos químicos – Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente. *In: Parte 2: Sistema de classificação de perigo - FISPO*. Rio de Janeiro, 2009.

Azambuja Garcia, G. *et al.* The impact of insecticide applications on the dynamics of resistance: The case of four *Aedes aegypti* populations from different Brazilian regions. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 2, p. e0006227, 2018.

Bellinato, D. F. *et al.* Resistance status to the insecticides temephos, deltamethrin, and difubenzuron in Brazilian *aedes aegypti* populations. **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

Brito, A. S. **Manual de Ensaio Toxicológicos in vivo**, Ed. Unicamp, Campinas, p. 15-22, 1994.

Costa, J. G. M. *et al.* Composição química e toxicidade de óleos essenciais de espécies de *Piper* frente a larvas de *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 29, p. 463-467, 2010.

Cremlyn, R. J. **Agrochemicals: Preparation and Mode of Action**. John Wiley & Sons Ltd.: West Sussex, p. 105, 1991.

Custódio, J. M. D. O. *et al.* Abiotic factors and population dynamic of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in an endemic area of dengue in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, 2019.

Domingos, P. R. C. *et al.* Insecticidal and genotoxic potential of two semi-synthetic derivatives of dillapiole for the control of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: Culicidae). **Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 772, p. 42-52, 2014.

Fazolin M.; *et al.* **Potencialidades da pimenta-de-macaco (*Piper aduncum* L.): características gerais e resultados de pesquisa**. Rio Branco: Embrapa- CPAF/AC, p. 53, 2006.

Gaertner, L. S.; Murray; C. L.; Morris, C. E. Transepithelial transport of Nicotine and Vinblastine in isolated Malpighian tubules of the tobacco hornworm (*Manduca sexta*) suggests a P-glycoprotein-like mechanism. **The Journal of Experimental Biology**, v. 201, n. 18, p. 2637-2645, 1998.

Gaia, J. M. D. *et al.* Spiked pepper: selection of clones toward cropping on the edaphoclimatic conditions from Belém, Brazil. **Horticultura Brasileira**, v. 28, p. 418-423, 2010.

García, G. P. *et al.* Recent rapid rise of a permethrin knock down resistance allele in *Aedes aegypti* in Mexico. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 3, n. 10, p. e531, 2009.

Guilhermino, J. F. A Ciência no uso de produtos naturais para controle do vetor do vírus Zika (ZIKV).

Revista Fitos, v. 10, n. 1, p. 8-12, 2016.

Honório, N. A.; Câmara, D.C.; Calvet, G.A.; Brasil, P. Chikungunya: an arbovirus infection in the process of establishment and expansion in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, p. 906-8, 2015.

Kallel, H. *et al.* Curious fatal intentional poisoning case with organophosphate pesticide. **Medical science monitor**, v. 13, n. 1, p. CS1-CS3, 2006.

Lima, V. S.; Pinto, A. C.; Rafael, M. S. Effect of isodillapiole on the expression of the insecticide resistance genes GSTE7 and CYP6N12 in *Aedes aegypti* from central Amazonia. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 4, p. 16728-16735, 2015.

Litchfield, J. A.; Wilcoxon, F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. **Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics**, v. 96, n. 2, p. 99-113, 1949.

Lorenzi, H.; Matos, F. J. D. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2ª edição. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008.

Malone, M. H. e Ribichaud, R. C. A Hippocratic screen paramateriais of pure or crude drug materials. **Lloydia**, v. 25, p. 320-32, 1962.

Maroni, M.; Colosio, C.; Ferioli, A.; Fait, A. Organochlorine pesticides. **Toxicology**, v. 143, n. 1, p. 61-75, 2000.

Meireles, S.F. *et al.* Toxic effect and genotoxicity of the semisynthetic derivatives dillapiole ethyl ether and dillapiole *n*-butyl ether for control of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). **Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 807, p. 1-7, 2016.

Nascimento, L.; Melnyk, A. A química dos pesticidas no meio ambiente e na saúde. **Revista Mangaió Acadêmico**, v. 1, n. 1. p. 54-61, 2016.

Pinto, A. C. S. **Desenvolvimento de substâncias semi-sintéticas e bioativas a partir de 4-nerolidilcatecol e dilapiol**. Tese de Doutorado do Programa Multi-Institucional de Pós-graduação em Biotecnologia. Manaus, Amazonas. 296, 2008.

Rafael, M. S. *et al.* Potential control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) with *Piper aduncum* L. (Piperaceae) extracts demonstrated by chromosomal biomarkers and toxic effects on interphase nuclei. **Genetics and Molecular Research**, v. 7, n. 3, p. 772-781, 2008.

San Martín, J. L. *et al.* The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 82, n. 1, p. 128-135, 2010.

Santana, H. T. *et al.* Essential oils of leaves of *Piper* species display larvicidal activity against the dengue vector, *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 1, p. 105-111, 2015.

Silva, A. L. *et al.* Rendimento e composição do óleo essencial de *Piper aduncum* L. cultivado em Manaus, AM, em função da densidade de plantas e épocas de corte. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 15, p. 670-674, 2013.

Silva, J. S.; Pinto, A. C. S.; Santos, L. H. F.; Rafael, M. S. Efeito ovicida e larvicida do éter metil dilapiol (emd) em *Aedes aegypti*, Manaus-AM. In: Salgado, Yvanna Carla de Souza (Org.). **Patologia [recurso eletrônico]: doenças parasitárias**. Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.

Sousa, P. J. C. *et al.* G. S. Avaliação toxicológica do óleo essencial de *Piper aduncum* L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 217-221, 2008.

USO DE CAFEÍNA E SUAS PRINCIPAIS VANTAGENS, BENEFÍCIOS E EFEITOS ADVERSOS PARA O ORGANISMO

Joanderson Nunes Cardoso

Faculdade Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará

Lorena Alencar Sousa

Faculdade Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará

Maria Jeanne de Alencar Tavares

Faculdade Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará

Janaina Farias Rebouças

Faculdade Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará

Cícera Janielly de Matos Cassiano Pinheiro

Faculdade Estácio de Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte – Ceará

RESUMO: O uso de cafeína tem se tornado frequente entre as pessoas. O que ainda não foi provado com certeza, é o que o excesso desta substância pode ocasionar no organismo. Assim estudos que buscam identificar os efeitos da cafeína no organismo, podem favorecer para disseminar resultados importantes referente ao controle deste consumo desenfreado. Objetivou-se identificar na literatura vigente as vantagens e benefícios da cafeína e seus efeitos adversos para o organismo. Através de uma Revisão integrativa, onde buscou-se artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) indexados nas bases: Literatura Latino-

americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). A busca ocorreu no período de agosto a setembro de 2018. Chaves de buscas: “café” AND “cafeína” AND “efeitos adversos”. Critério de inclusão: artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola; publicados na íntegra entre 2013 a 2018. Critérios de exclusão: artigos pagos, que não abordassem o tema, repetidos e editoriais. Desta forma através dos critérios, foram selecionados 6 artigos. Observou-se que alguns autores concordam que a cafeína pode ocasionar dependência, ansiedade e/ou estresse. Outros autores discordam, e afirmam que a cafeína pode deixar o indivíduo alerta e vigilante, além de ser utilizado como finalidade medicinal para diminuição dos sintomas da diabética. Entretanto, a falta de conhecimento a respeito dos diversos alimentos que contém este alcaloide, faz com que os indivíduos ingiram um teor elevado desta substância. Em virtude dos fatos mencionados acima, os efeitos adversos da cafeína estão relacionados ao seu excesso no organismo. Porém, o número de trabalhos encontrados sobre a temática ainda é escasso, o que implica dizer que muito ainda se tem para estudar sobre o assunto.

PALAVRAS-CHAVE: Fatores de risco. Cafeína. Café. Efeitos adversos.

CAFFEINE AND ITS MAIN ADVANTAGES, BENEFITS, AND ADVERSE EFFECTS FOR THE ORGANISM

ABSTRACT: Caffeine use has become common among people. What has not been proven for certain is what the excess of this substance can cause in the body. Thus studies that seek to identify the effects of caffeine on the body, may favor to disseminate important results regarding the control of this unbridled consumption. The objective was to identify in the current literature the advantages and benefits of caffeine and its adverse effects on the body. Through an integrative review, we searched for articles in the Virtual Health Library (VHL) indexed in the databases: Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). The search took place from August to September 2018. Search keys: “coffee” AND “caffeine” AND “adverse effects”. Inclusion criteria: articles in Portuguese, English and Spanish; published in full between 2013 and 2018. Exclusion criteria: paid articles that did not address the theme, repeated and editorial. Thus through the criteria, 6 articles were selected. It has been noted that some authors agree that caffeine can lead to addiction, anxiety and / or stress. Other authors disagree, and claim that caffeine can make the individual alert and vigilant, as well as being used as a medicinal purpose to reduce diabetic symptoms. However, the lack of knowledge about the various foods that contain this alkaloid, makes individuals ingest a high content of this substance. Due to the facts mentioned above, the adverse effects of caffeine are related to its excess in the body. However, the number of works found on the subject is still scarce, which implies that there is still much to study on the subject.

KEYWORDS: Risk factors. Caffeine. Coffee. Adverse effects.

1 | INTRODUÇÃO

O café além de ser uma das bebidas de maior consumo ao redor do mundo e possuir um grande número de apreciadores também impulsiona a economia mundial, o que implica dizer que possui um valor significativo do Produto Interno Bruto de cada país. Por exemplo em Portugal, boa parte da população é consumidora desta bebida; estimasse que seja um número aproximado de 80%, porém na Europa o seu consumo é considerado baixo, sendo 4,73kg de café ao longo do ano (FEDERATION EUROPEAN COFFEE, 2013).

O uso da cafeína ultimamente vem se intensificando entre seus consumidores, sendo que esta substância está presente em diversos produtos que consumimos diariamente. Mesmo que muitos não tenham esta informação ingerem diariamente grandes quantidades deste alcaloide. Santos (2013) pontua que esta substância provoca a estimulação do sistema nervoso central e pode ocasionar dependência em alguns casos do seu uso prolongado, fazendo assim o consumo de café ser apreciado de forma deleitável pelo o ser humano.

Santos (2013) comenta que em tempos mais remotos o café já foi motivo

para muitas guerras, e de mudanças bruscas dentro da economia, no período da escravidão a principal fonte de renda para as famílias eram as grandes plantações de cafés. Onde, com a vinda dos portugueses para o Brasil, proporcionou a destruição de grandes áreas florestais para dá lugar a cafeicultura, fortalecido pelo o trabalho escravo. O prazer de deliciasse com esta substância tão valiosa naquela época por causa dos altos lucros, era sustentado pelo o vício da população de querer está sempre consumindo café.

A cafeína pode ser utilizada como psicoestimulante, de acordo com o seu consumo diário, sendo igual ou superior a três xicaras ao longo do dia em pelo menos uma semana, com o propósito de intensificar a capacidade de raciocínio rápido e prolongar o período de vigília (MORGAN et al., 2017).

A cafeína estimula o sistema nervoso central aumentando deste modo o aumento da excitabilidade do centro respiratório do bulbo para a recepção de dióxido de carbono, conseqüentemente elevando-se as contrações musculares (CAPUTO et al., 2013). O aumento da atividade neuronal ocasiona conseqüentemente o aumento da eficácia da energia mental que pode ser constatado pela melhora significativa da capacidade funcional de desenvolver atividades cognitivas, deixando o indivíduo mais vigilante, melhorando a capacidade de concentração e de escolhas das melhores possibilidades de se resolver determinadas situações (SZCZEPANIK; PREDIGER, 2015).

Ainda de acordo com Morgan e colaboradores (2017), alguns efeitos benéficos da cafeína sobre as funções mentais podem ser apontados como a potencialização do desempenho acadêmico, pelo menos de forma incorpórea. Por outro lado, pode haver o aumento do nível de estresse, ocasionar ansiedade e reduzindo deste modo a qualidade de vida dos discentes, podendo se propagar esses sintomas ao longo da vida.

Existem diversos efeitos adversos que ainda são desconhecidos pela ciência, por ainda estar em processo de estudos que possam comprovar estes efeitos. Entretanto a cafeína quando utilizada com moderação poderá diminuir a fadiga mental e melhorar a atenção e concentração. O alcaloide citado acima, estimula a liberação de dopamina o que acaba impulsionando uma melhora significativa do humor e da produtividade. O uso indiscriminado de cafeína poderá acarretar problemas de dependência aos seus consumidores (SOUZA; SICHIERI, 2005).

As principais queixas relatadas pelos os consumidores de cafeína é a sensação de azia, sendo desta forma não recomendada para indivíduos com problemas gastrointestinais, podendo também elevar os riscos de úlceras, entretanto na literatura atual não existem estudos que comprovem este tipo de ligação do café e a formação de úlceras (GÓRNICKA et al., 2014).

O desejo pelo o conhecimento instigou os pesquisadores a ter como objetivo a busca dentro da literatura vigente sobre as vantagens e benefícios da cafeína bem como os seus efeitos adversos no organismo, afim de sanar dúvidas sobre as

hipóteses levantadas anteriormente a pesquisa, sendo elas: Que talvez a população não tenha conhecimento acerca dos efeitos da cafeína dentro do organismo; e que o consumo indiscriminado desta substância, pode estar interligado ao fato da escassez de informação acerca dos alimentos que contenham cafeína em sua composição e que são ingeridos rotineiramente.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, que pode ser definida como uma extensa abordagem ampla estrutural referente as revisões, que desta forma permite incluir diversos tipos de estudos experimentais e não-experimentais, para compreender melhor o estudo analisado. Além do mais há uma combinação de conteúdos teóricos e empíricos, além de explicar diversas finalidades por exemplo a revisão de teorias e evidências, definições de conceitos, junto a uma análise mais minuciosa de problemas metodológicos de uma dada pesquisa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A revisão integrativa determina o conhecimento atual sobre uma temática específica, já que é conduzida de modo a identificar, analisar e sintetizar resultados de estudos independentes sobre o mesmo assunto, contribuindo, para uma possível repercussão benéfica na qualidade dos cuidados prestados ao paciente.

A união em meios eletrônicos de diversas informações é um grande progresso para os diversos pesquisadores, antes levava-se um certo período para coletar informações necessárias para realizar uma pesquisa, a democracia do acesso a esses informes proporciona agilidade e atualizações frequentes das pesquisas (BREVIDELLI e SERTORIO, 2010).

Para o levantamento dos artigos incluídos dentro da pesquisa, foi utilizada a busca seletiva dentro da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) indexados nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE).

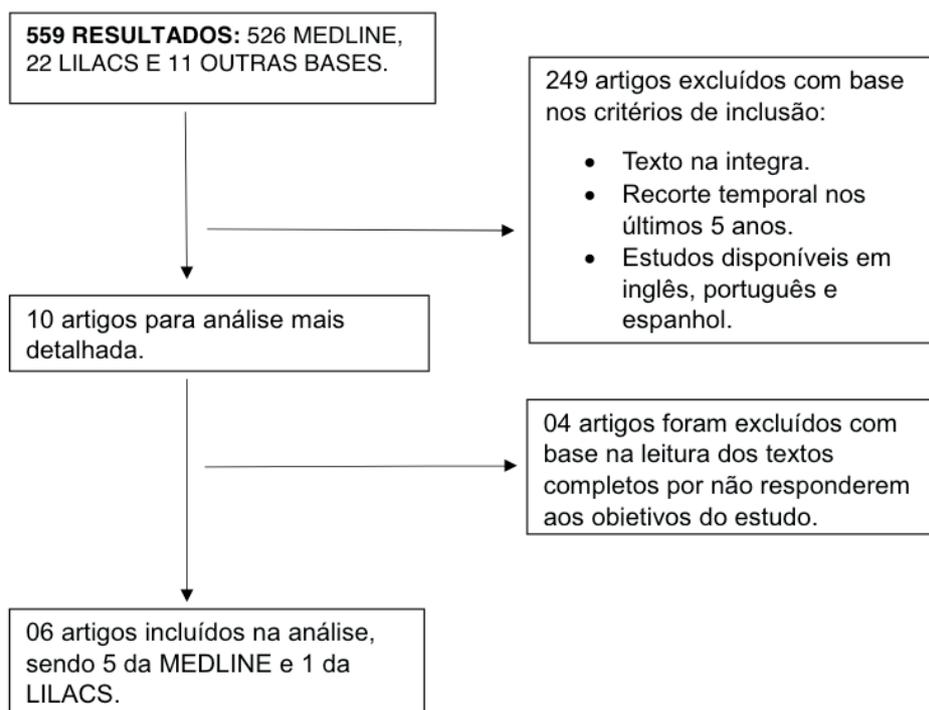
A construção de uma revisão integrativa deve seguir seis etapas importantes sendo passível de comparação ao processo de desenvolvimento da pesquisa convencional: Primeiro: Criação de uma hipótese ou mais; Segundo: estabelecimento da amostra ou busca na literatura escolhida; Terceiro: Categorizar os estudos; Quarto: Avaliar os estudos incluídos na pesquisa; Quinto: Interpretar os resultados colhidos dentro dos artigos; Sexto: súmula dos resultados ou apresentação da revisão propriamente dita (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Na primeira etapa ocorreu a elaboração do tema mediante a pergunta norteadora: O que há produzido na literatura nos últimos cinco anos sobre o uso de cafeína? De acordo com este questionamento foi possível estabelecer as palavras-chave; na segunda etapa: foram criados os critérios de inclusão e exclusão dos estudos que seriam incluídos dentro da pesquisa para que posteriormente fosse feita

a busca nas bases de dados; na terceira etapa: foram determinadas as informações que seriam extraídas dos estudos selecionados; quarta etapa: foi executada uma análise mais aprofundada com processo crítico dos estudos incluídos; na quinta etapa: foi realizada a discussão acerca dos resultados obtidos; na sexta etapa: foi finalizada a conclusão da revisão e elaboração do resumo com os indícios existentes.

Para a busca dos artigos, foram agrupados dados de pesquisas através da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde o principal objetivo baseava-se na coleta de artigos que abordassem a temática. Foi realizada a busca no DeCS para selecionar os descritores relacionados ao tema, obtendo êxito com os seguintes: “café”, “cafeína” e “efeitos adversos”. Em buscas realizadas dentro da BVS, através da combinação do booleano AND, ao qual utilizou-se para união dos descritores: “café” AND “cafeína” AND “efeitos adversos”. Foram localizados 559 documentos que possuíam uma ou duas palavras combinadas no título, resumo ou assunto. Os critérios de inclusão: Artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, artigos publicados na íntegra no período de 2013 a 2018. Após aplicação desses critérios obteve-se 41 artigos disponíveis. Para os critérios de exclusão utilizou-se os subsequentes: Artigos pagos, que não abordassem o tema em questão, artigos repetidos e editoriais. Por meio de uma análise mais aprofundada, efetuando a interpretação dos títulos e resumos de tais referências coletadas, foram selecionados 6 artigos. Logo após esse processamento os artigos foram agrupados no Word 2013.

A pesquisa mesmo tratando-se de uma revisão integrativa, salienta que todos os artigos analisados e utilizados dentro da mesma, atenderam as determinações da resolução 510/16. Deste modo este trabalho respeita os preceitos éticos e legais das pesquisas na área da saúde.



Fluxograma 1 - Estratégia de busca com os descritores: “café”, “cafeína” e “efeitos adversos”

Para a coleta foi utilizado o instrumento adaptado de Ursi (2005) que inclui o título do estudo, o ano, os principais resultados e as conclusões para a coleta de dados dos artigos selecionados, sendo organizado e categorizado as informações de forma precisa. Os resultados estão organizados em tabelas a seguir, apresentados de forma descritiva e analisados com base na literatura ao tema em questão.

3 | RESULTADOS

Mediante as informações obtidas e verificadas das fontes coletadas, criou-se uma tabela que foi preenchida com informações de cada obra. Logo após organizou-se em: título, autor/ano, objetivos, principais resultados, conclusão.

Titulo	Autor /Ano	Objetivos	Principais resultados	Conclusão
Consumo de cafeína e auto-avaliação de estresse, ansiedade e depressão em escolares do ensino médio.	Richards e Smith, 2015	Investigar as associações entre a cafeína (tanto seu consumo total quanto o separadamente de bebidas energéticas, coca-cola, chá e café) e medidas individuais de estresse, ansiedade e depressão em uma grande coorte de escolas secundárias. crianças do sudoeste da Inglaterra.	No entanto, o café foi considerado o principal contribuinte para a alta ingestão de cafeína, explicando por que os efeitos relacionados a essa fonte também eram aparentes.	Os achados do presente estudo aumentam nosso conhecimento sobre as associações entre ingestão de cafeína e estresse, ansiedade e depressão em crianças do ensino médio.
Consumo de café atenua o fígado a curto prazo induzido por frutose resistência à insulina em homens saudáveis.	Lecoultre et al., 2014	Avaliar se o consumo de compostos clorogênicos café rico em ácido atenua os efeitos da sobrealimentação a curto prazo da frutose, condições alimentares conhecidas por aumentar o nível intra-hepatocelular lipídios (IHCLs) e concentrações de triglicérides no sangue e diminuir sensibilidade à insulina hepática em humanos saudáveis.	Em comparação com a dieta controle, a dieta rica em frutose aumentou significativamente IHCLs em 102-636% e HGP em 16-36% e diminuiu a oxidação de lipídios em jejum por 100-6% (todos P, 0,05). Todos os 3 cafés diminuíram significativamente o HGP. Aumento da oxidação lipídica em jejum com C-HCA e D-RCA (P, 0,05).	Consumo de café atenua a resistência à insulina hepática, mas não o aumento de IHCLs induzido por superalimentação de frutose.
Fatores Associados à Síndrome Metabólica numa população mediterrânea: Papel das bebidas com cafeína.	Grosso et al., 2014	Avaliar se o consumo de uma variedade de bebidas contendo cafeína estava associado ou não a componentes da SM em uma população italiana.	A adesão à dieta mediterrânea foi associada à SM. Triglicérides foram inversamente associados consumo de café expresso e chá. Os efeitos sobre a saúde dessas bebidas foram mais evidentes em indivíduos com hábitos alimentares pouco saudáveis.	Embora não tenha sido observada associação direta entre a ingestão de cafeína e SM ou seus componentes, o consumo de café e chá foi significativamente relacionado à redução na chance de Síndrome Metabólica.

Consumo de Cafeína e Frequência Cardíaca e Resposta da pressão arterial ao Regadenoson.	Bitar et al., 2015	Examinar o efeito da cafeína consumo e tempo da última dose em efeitos hemodinâmicos após administração de regadenosona para teste de estresse do coração.	Alterações na pressão arterial sistólica, frequência cardíaca alterada, foram significativamente maiores em pessoas que não tomavam café do que naquelas que tomavam café 12 a 24 horas antes do teste.	Exposição à cafeína 12-24 horas antes da administração de regadenosona atenua a ação vasoativa efeitos da regadenosona, como evidenciado por um aumento abrupto da frequência cardíaca e da pressão.
Café total, café cafeinado e descafeinado e risco de câncer gástrico: resultados do estudo de coorte EPIC.	Sanikini et al., 2014	Investigar a associação entre café (total, cafeinado e descafeinado) e chá o risco de câncer gástrico por sítio anatômico e tipo histológico na Investigação Prospectiva Européia em Câncer e Estudo Nutricional.	Não encontramos associação significativa entre o risco global de câncer gástrico e de café total. Quando estratificados por sítio anatômico, observamos associação positiva significativa entre risco de câncer cardíaco e consumo total de café por 100 mL / dia.	Consumo total de cafeína cafeinada e descafeinada café e chá não estão associados com o risco global de câncer gástrico. No entanto, o consumo total e cafeinado de café pode ser associado a um risco aumentado de câncer cardíaco.
Efeitos da redução do consumo de cafeína no zumbido percepção.	Figueiredo et al., 2014	Avaliar os efeitos da redução do consumo de café na sensação de zumbido e identificar subgrupos mais propensos a se beneficiar dessa estratégia terapêutica. Desenho do estudo: prospectivo.	Nos subgrupos com idade inferior a 60 anos, zumbido bilateral e consumo diário de café entre 150 e 300 mL apresentaram maior redução dos escores THI e EVA.	Em pacientes com idade inferior a 60 anos, zumbido bilateral e consumo diário de café entre 150 e 300 mL apresentaram benefícios com a redução no consumo diário de cafeína.

Tabela 1 - Resultados da pesquisa, de acordo com: Título, autor/ano, objetivos, principais resultados

Fonte: Elaboração própria (2018).

Em relação aos artigos utilizados neste trabalho, quatro artigos foram elaborados em 2014 e dois produzidos em 2015. As áreas temáticas observadas no estudo julgadas importantes e relevantes para pesquisa, foram categorizadas a seguir: Benefícios da cafeína para o organismo, as vantagens da utilização da cafeína no dia a dia e os efeitos adversos da cafeína no organismo.

4 | DISCUSSÃO

Após a leitura dos artigos incluídos na pesquisa, optou-se por agrupar a opinião dos autores dentro de três categorias apresentadas a seguir: Benefícios da cafeína para o organismo; As vantagens da utilização da cafeína na alimentação diária e os Efeitos adversos causados pelo o uso indiscriminado de cafeína.

4.1 Benefícios da cafeína para o organismo

Para Richards e Smith (2015) o consumo da cafeína pode ser benéfico quando comparado aos seus efeitos adversos referentes a abstinência. Os níveis de cafeína

ingerida por consumidores de refrigerante de cola, está intrinsicamente associado com a diminuição do estresse nestes indivíduos. Desta forma torna-se benéfico aos estudantes que possuem alta carga de estresse relacionada a demanda que a faculdade carece, terminando recorrendo de produtos cafeinados para redução do estresse.

Quando levantado os fatores benéficos da cafeína para pacientes diabetes, Sanikini e colaboradores (2014) afirmam que o chá cafeinado consumido ao longo do dia proporciona a redução do Índice de Massa Corpórea dos indivíduos diabéticos, bem como este grupo específico possuem bem menos chances de não serem fumantes e apresentam uma maior aptidão para realização de exercícios físicos e menos sintomas ocasionados pela diabetes, quando comparados com outros pacientes que não consumiam este tipo de chá.

Os dois autores citados anteriormente traz dois grupos interessantes de se analisar os benefícios da cafeína, sendo um deles os estudantes universitários que ingerem constantemente produtos à base de cafeína dentro da faculdade, o que podem estar colocando em risco a sua saúde, e os pacientes diabéticos, que por sinal é um grupo bem significativo visto que é uma doença que tem crescido ao longo dos anos, sendo assim comprovada os benefícios da cafeína para esse grupo poderá ser um grande avanço para área da saúde.

Em relação a Síndrome Metabólica, evidenciou-se que o café assim como o chá cafeinado possuem poderes medicinais associados a redução significativa do número de componentes da síndrome metabólica, bem como a diminuição do aparecimento desta síndrome entre os indivíduos propícios a desenvolver a mesma (GROSSO et al., 2014).

A ação estimulante que a cafeína ocasiona sobre o sistema nervoso central, pode melhorar significativamente a excitabilidade das vias auditivas, sendo desta forma benéfica para os indivíduos que apresentam dificuldade de auscultar ou apresentam algum tipo de zumbidos (FIGUEIREDO et al., 2014). Apesar desta informação ser relevante para a pesquisa, não houve uma informação precisa da quantidade de cafeína adequada para garantir tal efeito benéfico.

Grosso e colaboradores (2014) relatam que o café e o chá cafeinado podem proteger os indivíduos que têm predisposição a fatores de riscos de problemas cardiovasculares, entretanto não existem ainda evidências suficientes para identificar qual substância favorece à isso, supondo deste modo que sejam as propriedades antioxidantes dos polifenóis presentes na cafeína. Para fortalecimento desta hipótese constata-se que todos os tipos de polifenóis são potentes, e podem ser preventivos para evitar os danos ocasionados pelos radicais livres aos tecidos cardíacos.

4.2 Vantagens da utilização da cafeína no dia a dia

O público adolescente é um dos que mais sentem a necessidade de manter-se alerta para realizar as diversas atividades diárias, alguns conseguem fazer isso

naturalmente, outros terminam por se apropriar de medicamentos ou substâncias que possam atrasar o início do sono, como também proporcionar a neutralização dos efeitos da sonolência ao longo do dia (RICHARDS e SMITH, 2015). Mais uma vez observa-se a insuficiência de informação por parte dos autores da quantidade adequada que estes adolescentes podem ingerir para realizar suas atividades, sem gerar nenhum dano a sua saúde.

Lecoultre e colaboradores (2014) relatam que consumir café pode diminuir os riscos de diabetes e alterações de distúrbios metabólicos. Analisando mais profundamente as substâncias presentes no café é possível concluir que polifenóis presentes no mesmo, protegem contra o estresse oxidativo e a esteatose hepática; além de diminuir a resistência à insulina que pode ter sido induzida pelas dietas hipercalóricas feitas pelo o paciente. Ou seja uma pequena xícara de café após uma dieta hipercalórica pode contribuir para a diminuição da resistência da absorção da insulina pelo o organismo.

As pessoas que costumam ingerir chá cafeinado fazem uma maior ingestão de vegetais e fibras, além de apresentar um menor consumo do álcool e alimentos processados (Sanikini et al., 2014). Assim percebe-se que a cafeína tem influência indireta sobre a mudança de hábitos por parte dos indivíduos, favorecendo a adaptação de uma vida mais saudável, um ponto bem positivo para a nossa sociedade atual que vive regada a alimentos maléficis a saúde.

4.3 Efeitos adversos causados pelo o uso indiscriminado de cafeína

Através das pesquisas foram possíveis compreender que a ansiedade, a depressão e o estresse ocasionados pelo excesso de cafeína no organismo, está mais significativamente presente em mulheres do que em homens (RICHARDS e SMITH, 2015). Fato este que pode haver uma pequena discrepância, já que comprovadamente homens ingerem com mais frequência cafeína do que as mulheres.

O café quando consumido indiscriminadamente acima de 400mg por dia pode ocasionar mudanças na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica. Este aumento da pressão pode ser explicado pela longa meia-vida da cafeína no organismo de alguns indivíduos, sendo que seu nível total de meia-vida pode ser atingindo dentro de 15 a 45 minutos após a ingestão. Além disso, alterações na frequência cardíaca, podem estar ligadas diretamente a alterações do tônus simpático, ou até mesmo aos efeitos vasodilatadores ocasionados pela cafeína (BITAR et al., 2015).

Até mesmo o consumo mediano de café e chá cafeinado podem incidir nos casos de câncer gástrico. Pesquisas confirmam que 100ml/por dia de café implica ligeiramente no risco aumentado de câncer de cárdia gástrica. Apesar de ser bem comum para os dois sexos, existe uma prevalência maior entre homens consumidores de café do que em mulheres (SANIKINI et al., 2014). Assim sendo, indivíduos que possuem predisposição de câncer na família, devem optar por ingerir o miminimo de café possível, e assim como a pesquisa citada anteriormente, este autor apenas fala

sobre a quantidade de café e não diretamente a quantidade de cafeína.

Quanto maior o consumo de café ao longo da vida, maior a dificuldade para cessar esta substância. Estes tipos de indivíduos estão mais expostos aos efeitos da abstinência após a retirada abrupta da cafeína. Desta forma implica dizer que quanto maior o consumo deste alcaloide, maior será os danos ocasionados pela redução ou suspensão desta substância no organismo. O que pode ser eventualmente um problema para os pacientes que apresentam zumbidos bilaterais, ocasionando uma piora significativa por causa da abstinência da cafeína. Para evitar tais problemas, é necessário que seja realizado uma redução gradativamente da cafeína (FIGUEIREDO et al., 2014).

Ainda se observa no estudo relatado anteriormente que o melhor a se fazer é ter uma redução gradativa da cafeína para se evitar seus efeitos de abstinência, entretanto não foi apontado pelo o estudo um parâmetro que possa ser utilizado pelos os consumidores, para mensurar os valores de redução, o que poderia ter sido feito apresentando uma situação hipotética.

Bitar e colaboradores (2015) apontam que existem algumas substâncias que terminam por prolongar o tempo de meia-vida da cafeína, exemplo disso: contraceptivos orais e a cimetidina. Bem como algumas mudanças hormonais ocasionadas pela gravidez e doença hepática alcoólica. O que implica dizer que mulheres grávidas, devem procurar evitar o consumo de cafeína, estas orientações podem serem realizadas durante o planejamento familiar e saúde reprodutiva no caso de mulheres que fazem uso de contraceptivos.

5 | CONCLUSÃO

O estudo possibilitou a síntese de informações sobre os efeitos da cafeína no organismo, os quais dependendo de cada situação pode ser benéfica ou não para os indivíduos. O objetivo da pesquisa foi alcançado mediante os achados dentro da amostra coletada.

Sendo encontrado como principais vantagens o controle dos sintomas diabéticos, efeitos preventivos para pacientes que possuem predisposição a problemas cardiovasculares. Como benefícios, a cafeína pode proporcionar um estado de alerta para o organismo, e dependendo da quantidade pode diminuir os picos de ansiedade, entretanto em nenhuma das pesquisa foi mencionada a quantidade que pode proporcionar tal efeito. Referente aos efeitos adversos para o organismo, destacam-se os problemas cardiovasculares, o que termina sendo um controverso entre a pesquisa que afirma que a cafeína pode ter um efeito preventivo para estes problemas, entretanto se houvesse informações referente a quantidade adequada a ser ingerida, era passível de entender esta discrepância.

Considera-se ainda um número pequeno de amostra relacionada a temática do estudo, onde as publicações se limitaram entre os anos de 2014 e 2015, o que

sugere que a temática ainda é pouco debatida. Apesar dos autores relatarem que o excesso de cafeína pode gerar danos à saúde, apenas dois trabalhos trouxeram em seus resultados a quantidade aproximada de café que pode ser ingerido diariamente, embora que não seja diretamente ligada a quantidade de cafeína ainda é uma informação relevante.

Diante disso destaca-se a necessidade de estudos sobre a temática do presente estudo, buscando fornecer a população subsidio sobre informações referente aos alimentos que contém cafeína em sua composição, para evitar o consumo excessivo de cafeína ocasionado por falta de informação.

REFERÊNCIAS

BITAR, Abbas et al. Caffeine Consumption and Heart Rate and Blood Pressure Response to Regadenoson. **Plos One**, v. 10, n. 6, p.01-09, 2015.

BREVIDELLI, Maria Meime; SERTORIO, Sonia Cristina Masson. TCC - **Trabalho de conclusão de curso**: guia prático para docentes e alunos da área da saúde. 4. ed. Érica, 2010.

CAPUTO, Fabrizio et al. Cafeína e desempenho anaeróbio. **Revista brasileira cine antropometria desempenho humano**, v.14, n.5, p.602-614, 2012.

FEDERATION EUROPEAN COFFEE. **European Coffee European chapter and key national data**. 2013. Disponível em:< http://www.stc-coffee.com/wpcontent/uploads/2014/08/European_Coffee_Report_2013-14_European_chapter.pdf>. Acesso em: 12 out. 2018.

FIGUEIREDO, Ricardo Rodrigues et al. Effects of the reduction of caffeine consumption on tinnitus perception. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, v. 80, n. 5, p.416-421, 2014.

GÓRNICKA, Magdalena et al. School pupils and university students surveyed for drinking beverages containing caffeine. **Rocz Panstw Zakl Hig**, v.65, n.2, p.113-117, 2014.

GROSSO, Giuseppe et al. Factors Associated With Metabolic Syndrome in a Mediterranean Population: Role of Caffeinated Beverages. **Journal Of Epidemiology**, v. 24, n. 4, p.327-333, 2014.

LECOULTRE, Virgile et al. Coffee consumption attenuates short-term fructose-induced liver insulin resistance in healthy men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, p. 268 – 275, 2014.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão Integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Revista Texto e Contexto**, v.17, n.4, p. 758-764, 2008.

MORGAN, Henri Luiz et al. Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes de Medicina de uma Universidade do Extremo Sul do Brasil: Prevalência, Motivação e Efeitos Percebidos. **Rev. bras. educ. med.**, v. 41, n. 1, p. 102-109, 2017.

RICHARDS, Gareth; SMITH, Andrew. Caffeine consumption and self-assessed stress, anxiety, and depression in secondary school children. **Journal Of Psychopharmacology**, v. 29, n. 12, p.1236-1247, 2015.

SANIKINI, Harinakshi et al. Total, caffeinated and decaffeinated coffee and tea intake and gastric câncer risk: Results from the EPIC cohort study. **International Journal of Câncer**, p. 720-730, 2014.

SANTOS, Lucas Nunes. *Café e cafeína: uma abordagem contextualizada e interdisciplinar*. 2013. 34 f. **TCC (Graduação) - Curso de Química, Instituto de Química da Universidade de Brasília**, Universidade de Brasília Instituto de Química, Brasília, 2013.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Eisten**, p.102-106, 2010.

SOUZA, Rita Adriana Gomes de; SICHIERI, Rosely. Consumo de cafeína e de alimentos-fonte de cafeína e prematuridade: um estudo caso-controle. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n.6, p.1-10, 2005.

SZCZEPANIK, Jozimar Carlos; PREDIGER, Rui Daniel Schröder. **Investigação dos efeitos da cafeína sobre as alterações comportamentais e neuroquímicas apresentadas por camundongos nocautes para o receptor de lipoproteínas de baixa densidade (ldl)**. 2015. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Neurociências, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

URSI, Elizabeth Silva. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura**. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, São Paulo, 2005.

UTILIZAÇÃO DO GENGIBRE (*Zingiber officinale*) NO TRATAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Maria Fernanda Larcher de Almeida

Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, Rio de Janeiro.

Jane de Carlos Santana Capelli

Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, Rio de Janeiro.

Laiz Aparecida Azevedo Silva

Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, Rio de Janeiro.

Rita Cristina Azevedo Martins

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, Rio de Janeiro.

Edison Luis Santana Carvalho

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, Rio de Janeiro.

Angelica Nakamura

Curso de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, Rio de Janeiro.

Gilberto Dolejal Zanetti

Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Campus UFRJ-Macaé Professor Aloísio Teixeira, Macaé, Rio de Janeiro.

tipos de tratamentos podem afetar o estado nutricional do paciente por apresentar alterações metabólicas ao organismo. O tratamento do câncer engloba: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Náuseas, vômitos, estomatite, mucosite são alguns dos sintomas decorrentes desses tratamentos. Assim, o objetivo do presente estudo é analisar os efeitos da utilização do *Zingiber officinale* (gingibre) em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico. A metodologia utilizada será revisão de literatura dos últimos vinte anos, tendo como base de dados Pubmed, Lilacs, Bireme, Scielo nos idiomas português, inglês e espanhol. A desnutrição calórico proteica em indivíduos com câncer é comum e está relacionada a progressão da doença aos efeitos do tratamento como a redução do apetite, disfagia, alterações no paladar, náuseas, vômitos, diarreias. O gengibre, possui componente conhecido como [6]-gingerol que possui atividades antieméticas, antiinflamatórias e espasmolíticas, auxiliando, desta forma, no tratamento de pacientes oncológicos tratados com quimioterapia, reduzindo a incidência de sintomas como náuseas e vômitos.

PALAVRAS-CHAVE: *Zingiber officinale*, gengibre, quimioterapia, câncer.

RESUMO: O câncer é uma enfermidade que abrange a população mundial, os diversos

USE OF GINGER (*Zingiber officinale*) IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS

ABSTRACT: Cancer is a disease that covers the world population, the various types of treatments can affect the nutritional status of the patient by presenting metabolic changes to the body. The treatment of cancer includes: surgery, radiotherapy and chemotherapy. Nausea, vomiting, stomatitis, mucositis are some of the symptoms resulting from these treatments. Thus, the objective of the present study is to analyze the effects of the use of *Zingiber officinale* (ginger) on cancer patients submitted to chemotherapy. The methodology used will be literature review of the last twenty years, based on Pubmed, Lilacs, Bireme, Scielo in the Portuguese, English and Spanish languages. Caloric protein malnutrition in individuals with cancer is common and is related to disease progression to treatment effects such as reduced appetite, dysphagia, changes in taste, nausea, vomiting, diarrhea. Ginger has a component known as [6]-gingerol that has antiemetic, anti-inflammatory and spasmolytic activities, thus helping in the treatment of cancer patients treated with chemotherapy, reducing the incidence of symptoms such as nausea and vomiting.

KEYWORDS: *Zingiber officinale*, ginger, chemotherapy, cancer.

1 | INTRODUÇÃO

O câncer pode ser definido como conjunto de mais de cem tipos diferentes de doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo, sendo oriundo de condições multifatoriais e seus fatores causais podem agir em conjunto ou em sequência para iniciar ou promover a carcinogênese (ERSON & PETTY, 2006).

Estimativas mundiais, revelam cerca de 18,1 milhões de novos casos, com 9,6 milhões de morte por câncer mundialmente em 2018. Segundo o Instituto Nacional do Câncer estima-se, para o Brasil, biênio 2018-2019, a ocorrência de 600 mil casos novos para cada ano. As estimativas nacionais, ainda segundo o instituto, refletem o perfil de um país que possui os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina, cólon e reto entre os mais incidentes, sendo essa doença a segunda causa de morte, após as doenças cardiovasculares (INCA, 2018).

A Organização Mundial de Saúde estimou que no ano de 2030, haverá 21,4 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo. A proliferação do câncer continuará aumentando nos países em desenvolvimento se medidas preventivas não forem amplamente aplicadas. O câncer tem se tornado uma questão de saúde pública sendo inserido no grupo das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). O aumento da sua incidência está relacionado a mudança do estilo de vida da população proporcionado pelo processo de industrialização.

O desenvolvimento da maioria dos tipos de câncer requer múltiplas etapas que ocorrem ao longo dos anos podendo certos tipos serem evitados pela eliminação da

exposição aos fatores determinantes. Se o potencial de malignidade for detectado antes das células tornarem-se malignas, ou numa fase inicial da doença, tem-se uma condição mais favorável para seu tratamento e, conseqüentemente, para sua cura. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

Dentre os fatores que podem causar câncer, a dieta inadequada tem se destacado como um dos principais motivos, bem como o sedentarismo, tabagismo, obesidade e a exposição a substâncias como o amianto e produtos derivados do carvão. Estudos mostram que 35% das neoplasias diagnosticadas tem como fator etiológico o hábito alimentar (GUERRA *et al*, 2005). A desnutrição calórica e proteica em indivíduos com câncer é muito frequente e estão relacionados ao curso da doença como: redução do apetite, dificuldades mecânicas para mastigar e engolir alimentos, efeitos colaterais do tratamento, tais como, alterações no paladar, náuseas, vômitos, diarreias, jejuns prolongados para exames pré ou pós-operatórios. Como agravantes, pode-se citar ainda as condições socioeconômicas precárias dos pacientes contribuindo para uma alimentação inadequada (JURETI *et al.*, 2004; RAVASCO *et al.*, 2005; SHANG *et al.*, 2006; ISENRING, 2007).

Dentre os principais tratamentos para o câncer destacam-se a cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O sucesso da terapêutica empregada está diretamente relacionado com o estado nutricional (EN) do paciente oncológico. A agressividade, a localização do tumor, os órgãos envolvidos, as condições clínicas, imunológicas, o diagnóstico tardio são fatores que podem comprometer o EN com graves implicações prognósticas, e interferir diretamente no tratamento. Sintomas como náuseas e vômitos são comuns no tratamento quimioterápico e podem causar grandes prejuízos em relação à saúde como redução da qualidade de vida, baixa adesão ao tratamento, desequilíbrios metabólicos, depleção de nutrientes, anorexia, entre outros.

Uma detecção precoce das alterações nutricionais no paciente oncológico adulto permite intervenção em momento oportuno. Essa intervenção nutricional inicia-se no primeiro contato do profissional nutricionista com o paciente, por meio da percepção crítica, da história clínica e de instrumentos adequados que definirão um plano terapêutico ideal. Ao indivíduo com câncer tem-se buscado tratar sinais e sintomas da doença e do tratamento oncológico utilizando substâncias antioxidantes e fitoterápicos cujas práticas atuais merecem considerações de especialistas. (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011).

O gengibre é uma das especiarias muito utilizadas em alimentos, sendo reconhecido por suas propriedades curativas na medicina tradicional. Sua variedade em usos medicinais se deve a aplicação no tratamento de doenças ou sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, desconfortos abdominais, diarreia, tratamento de artrite, reumatismo, desconforto muscular, para a alívio de várias doenças cardiovasculares e doenças metabólicas. Estudos científicos sugerem que o gengibre possui propriedades anticancerígenas e auxilia na diminuição de sintomas gastrointestinais em uma ampla variedade de modelos experimentais. Neste sentido,

o presente estudo visa investigar na literatura científica a eficácia da utilização do gengibre (*Zingiber officinale*) em pacientes oncológicos, submetidos a quimioterapia.

2 | MÉTODOS

Uma revisão estruturada da literatura em bancos de dados eletrônicos foi realizada utilizando como parâmetro o modelo de revisão sistemática de Cook e colaboradores (1995). Esse modelo aplica estratégias científicas para limitar tendenciosidades ou viés na revisão sistemática. Esta revisão foi dividida em três etapas, a primeira foi o estabelecimento da fonte dos dados e origem dos artigos, a literatura pesquisada está composta por artigos publicados sobre o Gengibre nos últimos vinte anos, entre agosto de 1999 a julho de 2019, nas seguintes fontes eletrônicas de busca: Científic Eletronic Library On-line (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e sistema de busca BIREME, PUBMED, além de serem incluídos artigos relevantes ao tema e livros com tradicionalidade de uso. Foram utilizadas para a busca a partir da inclusão de palavras-chave nas diferentes bases mencionadas, a seguir: Gengibre; *Zingiber officinale*; Neoplasia; Êmese; Náusea; Quimioterapia. As buscas foram classificadas para os idiomas português, inglês e espanhol. A segunda etapa é a caracterização destes artigos segundo as variáveis selecionadas (data de publicação, idioma, indexação, fonte de busca, desenho de estudo e país de origem) e a terceira etapa a seleção dos artigos baseando-se nos critérios de inclusão como, os estudos fitoquímicos; estudos pré-clínicos; estudos clínicos; relatos de casos e os critérios de exclusão estão os estudos comparativos e artigos de revisão.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O gengibre

O gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), é uma erva da família Zingiberaceae, nativa na Ásia tropical e cultivada em todo o mundo. Seus rizomas são apreciados como especiaria devido o sabor acre e aromático. Esta planta foi descrita como medicinal por Dioscórides há 2.000 anos e, previamente, já havia sido citada como planta medicinal por Confúcio e também no Corão. Em sua composição química destaca-se a presença de diterpenos (galanolactona), óleos voláteis (1-3%) ricos em zingibereno e beta-bisaboleno, além de canfeno, cineol, citral, borneol, zingerona e zingerol. O óleo-resina é rico em gingerol (cerca de 33%) responsável pelo aroma e sabor picante.

Esta planta possui raízes adventícias e caule subterrâneo carnoso, espesso,

achatado e ramificado. É reptante, articulado, com aproximadamente 2 cm de espessura e revestimento fino e pardacento. Deste rizoma saem muitas folhas, com disposição dística, de forma que o conjunto das bainhas foliares constitui pseudo-caules aéreos, retos, que podem atingir pouco mais que meio metro de altura. A lâmina foliar é simples, lanceolada, apresenta entre 15 e 30 cm de comprimento. Possui nervuras secundárias finas, peniparalelinérveas, obliquas em relação ao ápice da folha. As flores, branco-amareladas, são hermafroditas e encontram-se protegidas por uma bráctea suborbicular, que são invaginantes, imbricadas uma as outras, decrescentes para o ápice. Reúnem-se em espigas fusiformes formadas no ápice por pedúnculos florais que se originam nos rizomas. O fruto é uma cápsula trivalvar que abriga sementes de albume carnoso.

O gengibre foi introduzido no Brasil desde o começo da colonização, provavelmente trazido da Ilha de São Tomé, recebendo o nome comum de mangaratai e similares. Prefere solos arenosos e clima quente e úmido. O cultivo exige o transplante dos rizomas a cada 10-12 meses, período em que se faz a colheita para fins comerciais. A produção é calculada em 20 toneladas de rizomas frescos por hectare.

Tratamento Antineoplásico

Entre os vários tratamentos antineoplásicos existentes, a quimioterapia se destaca no controle do câncer, como o de mama, e objetiva eliminar as células cancerígenas pela combinação de medicamentos. Durante o tratamento, podem desencadear efeitos colaterais que podem comprometer o peso corporal do paciente. A avaliação nutricional, quando realizada da maneira adequada, é um método útil no acompanhamento e recuperação de indivíduos com câncer (CARO *et al.*, 2007)

A quimioterapia pode ser classificada em quatro tipos, de acordo com os objetivos desejados. Pode ser curativa, quando objetiva a eliminação total do tumor; adjuvante, quando realizada após a cirurgia a fim de controlar metástase; neoadjuvante, para reduzir parcialmente o tumor e facilitar o tratamento antineoplásico posterior (cirurgia e/ou radioterapia) ou paliativa, sem intenção curativa para minimizar os sintomas da doença (ANELLI, 1996). Neste processo terapêutico são utilizados medicamentos que eliminam as células tumorais (WOODLOCK & LOUGHNER, 1995). É considerado um tratamento eficaz, mas efeitos colaterais são relatados pelos pacientes submetidos a esse procedimento. Mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia apresentam resultados positivos quanto ao tratamento, mas os efeitos gerados pela terapia são comuns e levam a consequências como a perda ponderal (TREDAN *et al.*, 2010). Os efeitos colaterais mais comuns encontrados na literatura são: náuseas, vômitos, mucosite, estomatite, disfagia e como consequência, levam a redução da ingestão calórica. Ocorrem alterações em relação ao padrão alimentar, diminuição do apetite e da ingestão de alimentos. Várias causas são atribuídas ao surgimento destes

efeitos colaterais, entre eles os aspectos psicológicos como ansiedade, estresse e nervosismo e as consequências da ação dos medicamentos no organismo. Outros efeitos relacionados a esta terapêutica são alterações no paladar e olfato, além de xerostomia (BENARROZ *et al.*, 2009).

A toxicidade que ocorre no trato gastrointestinal relacionada aos quimioterápicos manifesta-se como náuseas e vômitos, mucosite, anorexia, diarreia e constipação intestinal. Estas variam de intensidade entre leve, moderada e severa, podendo ainda sobrepor-se ou seguir-se umas as outras. As náuseas e vômitos constituem o efeito colateral mais incômodo e estressante referido pelos pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica. Os fármacos estimulam o centro controlador do vômito (centro emético) localizado no sistema nervoso central, na região bulbar, e sua intensidade guarda relação com o potencial emético da droga utilizada, bem como, com fatores adicionais como dose, via de administração, velocidade de aplicação, combinação de drogas administradas (ANELLI, 1998). A mucosite que aparece após a quimioterapia se deve à destruição das células de revestimento do trato gastrointestinal pela ação deletéria dos quimioterápicos nestes tecidos uma vez que essas células apresentam um ciclo de vida curto e rápida proliferação com alta taxa de atividade mitótica. Esta agressão surge através de ulcerações da mucosa do trato gastrointestinal, de intensidades variadas. Pode surgir entre dois a dez dias após a aplicação do quimioterápico facilitando o surgimento de infecções, necrose entre outras alterações (MENDONÇA *et al.*, 2004).

A anorexia é outro efeito relacionado a quimioterapia e radioterapia. A presença de náuseas e vômitos, presentes na mucosite da cavidade oral, além de alterações no paladar e distúrbios psicológicos (medo, ansiedade, depressão, estresse) podem acarretar em anorexia por déficit nutricional e caquexia que o predispõe ao risco de vida (MARIN *et al.*, 2007).

O gengibre é uma das especiarias mais utilizadas em alimentos sendo também reconhecido por suas propriedades curativas na medicina tradicional, fitoterapia e medicina chinesa. Sua variedade em usos medicinais é destinada ao uso no tratamento de doenças ou sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, desconfortos abdominais, diarreia, tratamento de artrite, reumatismo, dor, cefaleia, desconforto muscular e alívio de várias doenças cardiovasculares e doenças metabólicas (GONLACHANVIT *et al.*, 2003; BOTSARIS, 2002).

Descrito pela primeira vez em 1807 pelo botânico inglês William Roscoe, o Gengibre (*Zingiber officinale Roscoe*) é uma planta herbácea da família Zingiberaceae, originária do sudoeste da Ásia, provavelmente do sul da China ou Índia. No entanto, a localização precisa de sua origem não pôde ser determinada devido ao histórico de extenso cultivo e utilização nessa região há milênios. Desenvolve-se bem em clima tipicamente tropical e seu cultivo requer solos arenosos, bem drenados e ricos em matéria orgânica. Atualmente é amplamente cultivado para fins comerciais no mundo e é um cultivo bastante comum na África, América Latina e Sudoeste Asiático.

No Brasil, o maior estado produtor é o Paraná. Seu rizoma é a parte de interesse, sendo largamente produzido e comercializado devido ao seu uso na alimentação e na indústria (ELPO & NEGRELLE, 2004).

Indicações clínicas para uso do gengibre

De acordo com Barreto e cols. (2011), o Gengibre (*Zingiber officinale*) tem sido usado para tratar várias condições clínicas, incluindo aquelas que afetam o trato digestório, tais como dispepsia, flatulência, náuseas e dor abdominal. É consumido em todo o mundo como uma especiaria e um agente aromatizante. Têm uma longa história de uso culinário e medicinal, com muitos benefícios terapêuticos. É utilizado na medicina oriental tradicional contra sintomas como inflamação, doenças reumáticas, e desconfortos gastrointestinais (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2011; BOTSARIS, 2002).

Tais efeitos podem ser atribuídos a diversos compostos bioativos que estão presentes no rizoma como os gingeróis, zingibereno e shogaóis. Os gingeróis são um grupo de compostos fenólicos voláteis que são responsáveis pelo sabor pungente do rizoma *in natura*. O [6]-gingerol está presente em maior concentração que os demais: [4]-, [8]-, [10]- e [12]-gingerol. Esses compostos são termolábeis e, em altas temperaturas, são transformados em shogaóis que são ainda mais pungentes. Em alguns casos, o [6]-shogaol demonstrou ter melhor atividade biológica quando comparado ao [6]-gingerol (SEM WAL *et al.*, 2015; KRÜGER *et al.*, 2018).

A ciência ocidental confirmou muitas das indicações tradicionais do gengibre e constatou que este possui atividades antieméticas, antiinflamatórias e espasmolíticas; estimula secreção gástrica e a salivação; estimula a circulação periférica e aumenta a motilidade gástrica. Os mecanismos de ação do gengibre para as náuseas não são plenamente compreendidos, mas podem resultar da capacidade do gengibre de evitar arritmias gástricas por meio da inibição da produção das prostaglandinas, embora não haja inibição da função destas (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2011).

Um dos principais componentes do gengibre, o [6]-gingerol (1-(4-hidroxifenil)-5-hidroxi-3-decanone), apresenta efeitos diversos, incluindo atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Ele também inibe a promoção de tumor mediada, indução de ornitina e TNF- α na pele de ratos. Além disso, inibe fator de crescimento epidérmico (EGF) induzido por transformações neoplásicas em células epidérmicas de rato experimentais. Assim ele é considerado com um potencial quimiopreventivo e antitumoral. É conhecido por inibir o Fator Nuclear Kappa-Beta (NF- κ B) e a Proteína ativada-1 (AP-1, fator que regula a expressão de vários genes que estão envolvidos na diferenciação e proliferação celular na tumorigênese) processo de ativação, 6-gingerol e pode causar uma supressão significativa da proliferação celular e sensibiliza as células para apoptose (BARRETO *et al.*, 2011;

ROSA, 2016).

O gengibre demonstrou possuir várias propriedades que podem beneficiar o tratamento de náuseas e vômitos na quimioterapia, incluindo a reversão do efeito inibitório da cisplatina no esvaziamento gástrico de ratos, como o 5-HT₃, e como antagonista do receptor, além da ação antioxidante (ZICK *et al.*, 2009).

Uma pesquisa com 644 pacientes oncológicos demonstrou que a suplementação de 0,5 a 1g/dia de gengibre por seis dias, iniciado três dias antes da quimioterapia, diminuiu a incidência de náusea aguda quando comparado a placebo (RYAN *et al.*, 2009).

Com o propósito de determinar o mecanismo por meio do qual o gengibre diminui as náuseas, aventou-se a teoria de que o gengibre evita perturbar o ritmo de ondas lentas por hiperglicemia aguda via inibição da produção de prostaglandinas. Vinte e dois voluntários receberam gengibre (1g) ou placebo e depois foram submetidos à eletrogastrografia de jejum durante clampeamento hiperglicêmico até 250 a 290mg/dl. Foi averiguado que o gengibre conseguiu evitar arritmia de ondas lentas induzidas pela hiperglicemia aguda embora não influenciasse as arritmias induzidas pelo análogo de prostaglandinas E1. Esse trabalho confirmou que o gengibre consegue inibir a produção de algumas prostaglandinas, mas não sua ação (RYAN *et al.*, 2009).

Pillai e cols. (2011) encontraram que o gengibre reduz a intensidade de náuseas e vômitos em crianças e adultos jovens. Em um estudo randomizado e duplo-cego Hu e cols. (2011), demonstraram que o gengibre na dose de 1,2g (dividido em 03 cápsulas) aumentou a taxa de esvaziamento gástrico em pacientes com dispepsia funcional quando comparado com placebo em 11 pacientes diagnosticados pelo critério de Roma III.

Melo e cols. (2011) ao investigarem o efeito inibitório do óleo essencial de gengibre na migração de leucócitos *in vivo* e *in vitro*, relataram que muitos constituintes deste óleo são potentes inibidores de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF- α e IL-1 β , da produção de leucotrienos e prostaglandinas E₂ B₄, ácido araquidônico e outros metabólitos. Os resultados demonstraram os efeitos anti-inflamatórios do óleo essencial de gengibre em modelos experimentais de inflamação.

Park e Pezzuto (2002) estudaram 20 pacientes em tratamento para leucemia e mostraram que os que receberam gengibre tiveram náuseas significativamente menos grave no dia da quimioterapia e também no dia seguinte quando comparados com o grupo placebo. Da mesma forma, Sontakke mostrou que 1g de gengibre antes e após a quimioterapia apresentaram efeitos bastantes positivos comparados a utilização da metoclopramida no controle da náusea (SONTAKKE *et al.*, 2003). Em contraste, o trabalho de Zick não apresentou melhora quanto ao surgimento de náuseas com o uso de gengibre (ZICK *et al.*, 2009).

Levine e seu grupo mostraram que uma dieta rica em proteínas e com 1,0 g de gengibre por dia reduziu a severidade da náusea e o uso de medicamentos

antieméticos foi adiado. No entanto, o estudo contribuiu para a redução da dieta rica em proteínas e não necessariamente para a suplementação de gengibre (LEVINE *et al.*, 2008).

Desta forma, pode sugerir que o gengibre (*Zingiber officinale*), na dose de 0,5 g a 1,0 g por dia, auxilia significativamente na redução de náuseas agudas em pacientes que receberam antieméticos padrão. O gengibre tem demonstrado um efeito benéfico sobre a náusea aguda decorrente da quimioterapia, no entanto, a eficácia para a náusea associada com outras condições médicas necessita de estudos controlados.

4 | CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstram que o gengibre (*Zingiber officinale*) é capaz de auxiliar o tratamento de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia e reduzir os sintomas eméticos, dentre outros efeitos benéficos, constituindo uma terapia auxiliar do manejo do câncer com ação fitoterápica suavizando as ações terapêuticas alopáticas convencionais.

Doses orientadas de gengibre prescritas na quantidade entre 1,0g e 2,0g são consideradas seguras alcançando efeitos desejáveis no grupo oncológico.

REFERÊNCIAS

ANELLI TFM. Princípios gerais de quimioterapia antineoplásica. In: Coelho FRG. **Curso básico de oncologia do Hospital A.C.** Camargo. Rio de Janeiro: Medsi, 1996, p. 117-131.

ANELLI TFM. Quimioterapia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP. **Bases da oncologia.** São Paulo: Lemar, 1998, p. 457-77.

BARRETO AMC, et al. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) in cancer patients treated with chemotherapy. **Com. Ciências Saúde.**; v. 22, n. 3, p.257-270, 2011.

BENARROZ MO, FAILLACE GBD, BARBOSA LA. Bioética e nutrição em cuidados paliativos oncológicos em adultos. **Cad Saúde Pública.**; v. 25, n.9, p.1875-82, 2009.

BOTSARIS AS. **Fitoterapia chinesa e plantas brasileiras.** São Paulo: Icone Editora, 2002, p. 80-82.

CARO MM, LAVIANO A, PICHARD C, GÓMEZ C. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con cáncer. **Nutr Hosp.**, v. 22, n. 3, p. 337-50, 2007.

ELROKH EL-SM, YASSIN NA, EL-SHENAWY SM, IBRAHIM BM. Antihypercholesterolaemic effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) in rats. **Inflammopharmacology**, Dec; v.18, n. 6, p.309-15, 2010.

ELPO ERS, NEGRELLE RRB. *Zingiber officinale Roscoe*: Aspectos botânicos e ecológicos. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 5, n.1, p. 27-32, 2004.

ERSON AE, PETTY EM. Molecular and genetic events in neoplastic transformation. In: SCHOTTENFELD, D.; FRAUMENI, J. F. (Ed.). **Cancer Epidemiology and Prevention.** Oxford:

Oxford University Press, 2006. p. 47-64.

GONLACHANVIT S, CHEN YH, HASLER WL, SUN WM, OWYANG C. Ginger reduces hyperglycemia-evoked gastric dysrhythmias in healthy humans: possible role of endogenous prostaglandins. **J Pharmacol Exp Ther.**, Dec; v.307, n. 3, p.1098-103, 2003.

GREENWALD P. Cancer prevention clinical trials. **J Clin Nutr.**; v. 20, n. 18, p. 14-22, 2002.

HU ML, RAYNER CK, WU KL, CHUAH SK, TAI WC, CHOU YP, et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. **World J Gastroenterol.**, Jan; v.17, n. 1, p. 105-10, 2011.

KIM SO, KUNDU JK, SHIN YK, PARK JH, CHO MH, KIM TY, et al. [6]-Gingerol inhibits COX-2 expression by blocking the activation of p38 MAP kinase and NF-kappaB in phorbol ester-stimulated mouse skin. **Oncogene.** Apr; v. 24, n. 15, p. 2558-67, 2005.

KRÜGER S, BERGIN A, MORLOCK GE. Effect-directed analysis of ginger (*Zingiber officinale*) and its food products, and quantification of bioactive compounds via high-performance thin-layer chromatography and mass spectrometry. **Food Chemistry.**; v. 243, p. 258–268, 2018.

LEVINE ME, GILLIS MG, KOCH SY, VOSS AC, STERN RM, KOCH KL. Protein and ginger for the treatment of chemotherapy-induced delayed nausea. **J Altern Complement Med.**, v.14, n. 5, p. 545-51, jun. 2008.

MARÍN CARO, MM, LAVIANO A, PICHARD C. et al. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical Nutrition*, Edinburgh, v. 26, n. 3, p. 289-301, jun. 2007.

MARTINS CL, FILHO CF, DEL GIGLIO A, MUNHOES DA, TREVIZAN LLB, HERBST LG, et al. Desempenho profissional ou doméstico das pacientes em quimioterapia para câncer de mama. *Rev Assoc Med. Bras.*; v. 55, n. 2, p. 158-62, 2009.

MELO GAN, GRESPAN R, FONSECA JP, FARINHA OT, SILVA EL, ROMERO AL, et al. Inhibitory effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) essential oil on leukocyte migration in vivo and in vitro. **J Nat Med.**; v.65, n.1, p. 241-246, 2011.

MENDONÇA GAS, SILVA AM, CAULA WM. Características tumorais e sobrevida de cinco anos em pacientes com câncer de mama admitidas no Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública**; v. 20, n.5, p.1232-9, 2004.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: **Antiemesis**. Disponível em: <http://www.nccn.org>. Acesso em 11/07/2017.

PARK EJ, PEZZUTO JM. Botanicals in cancer chemoprevention. **Cancer Metastasis Rev.**; v. 21, n. 3-4, p.:231- 55, 2002.

PILLAI AK, SHARMA KK, GUPTA YK, BAKHSHI S. Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. **Pediatr Blood Cancer.**; Feb;v.56, n.2, p. 234-8, 2011.

ROSA L, CRUZ DJ. Efeitos dos imunomoduladores na oncologia: revisão de evidências científicas. **Ver Saúde Com**; v. 12, n.2, p. 561-565, 2016.

RYAN JL, HECKLER C, DAKHIL SR, KIRSHNER J, FLYNN PJ, HICKOK JT, et al. Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. **J Clin Oncol.** ;v. 27(15s) Suppl; abstr 9511, 2009.

SEMWAL RB, SEMWAL DK, COMBRINCK S, VILJOEN AM. Gingerols and shogaols: Important

nutraceutical principles from ginger. **Phytochemistry**. v. 117, p. 554–568, 2015.

SONTAKKE S, THAWANI V, NAIK MV, GINGER AS. An antiemetic in nausea and vomiting induced by chemotherapy: a randomized, cross-over, double blind study. **Indian J of Pharmacology**; v.35, p. 32-36, 2003.

TREDAN O, BAJARD A, MEUNIER A, ROUX P, FIORLETTA I, GARGI T, et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a french prospective study. **Clin Nutr.**, v. 29, n.2, p.187-91, 2010.

WOODLOCK TJ, LOUGHNER JE. Farmacologia clínica dos agentes antineoplásicos. In: Rosenthal S, Carignan JR, Smith BD. **Oncologia prática: cuidados com o paciente**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, p. 41-64, 1995.

ZICK SM, RUFFIN MT, LEE J, NORMOLLE DP, SIDEN R, ALRAWI S, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. **Support Care Cancer**, v.17, n.5, p. 563-72, maio, 2009.

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adesão 2, 23, 24, 28, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 61, 64, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 127, 128, 129, 130, 160, 161, 179, 201, 220, 229

Adesão ao tratamento 23, 43, 44, 45, 46, 49, 51, 52, 53, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 118, 120, 121, 123, 124, 127, 129, 130, 160, 161, 229

Aedes aegypti 206, 207, 213, 214

Aminoglicosídeo 192, 194, 195

Ansiedade 4, 5, 72, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 215, 217, 220, 223, 224, 232

Antibióticos 33, 34, 36, 38, 112, 113, 114, 115, 116, 117

Atenção farmacêutica 168

Atenção primária à saúde 53, 168

Atividade antioxidante 101, 103, 105, 106, 109, 110

B

Banco de leite 182, 184, 185, 188, 190

Bioquímica do esporte 146

C

Café 215, 216, 217, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226

Cafeína 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226

Câncer 35, 38, 40, 41, 54, 55, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 221, 223, 225, 227, 228, 229, 231, 235, 236

Câncer de boca 55

Câncer de faringe 55

Cicatrização 11, 14, 101, 102, 103, 104, 108, 109, 110

Contraceptivos orais 112, 113, 114, 117, 224

Controle biológico 206

Cooperação 92, 97

Criança 18, 168, 182, 183, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205

Cuidados de Enfermagem 196, 197, 198

D

Depressão 2, 72, 100, 110, 118, 120, 121, 123, 126, 129, 131, 194, 212, 220, 223, 232

Diabetes 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 64, 72, 78, 79, 147, 154, 159, 160, 161, 164, 165, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 176, 222, 223

Diabetes Mellitus 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 19, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 78, 79, 159, 160, 161, 164, 165, 167, 168

Dieta 11, 15, 25, 26, 38, 39, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 71, 146, 160, 220, 223, 229, 234, 235
Doação de leite 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190
Doença celíaca 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65
Doenças crônicas não transmissíveis 67, 69, 70, 159, 160, 167, 168, 179, 228
Drogas ilícitas 1, 2, 3, 4, 6

E

Educação em Saúde 41, 43, 52, 66, 68, 69, 70, 73, 76, 77, 78, 79, 98, 120, 122, 129, 132
Efeitos 2, 4, 5, 12, 24, 29, 33, 34, 35, 36, 39, 40, 42, 80, 82, 85, 95, 106, 109, 111, 112, 117, 118, 128, 129, 130, 147, 153, 191, 192, 193, 195, 211, 215, 217, 218, 219, 220, 221, 223, 224, 225, 226, 227, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236
Efeitos adversos 2, 80, 95, 215, 217, 219, 221, 223, 224
Embriologia 132, 133, 135, 136, 140
Enfermagem 6, 8, 9, 17, 18, 19, 20, 27, 28, 29, 30, 31, 41, 53, 67, 79, 97, 99, 117, 132, 134, 136, 137, 139, 167, 181, 182, 189, 190, 196, 197, 198, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 225, 226, 238

F

Fatores de risco 15, 25, 26, 28, 147, 167, 215
Fentanil 80, 81
Formação em Saúde 66
Funcionários de uma Instituição de Ensino Superior 159

G

Gene p53 55
Glicose sanguínea 146, 152
Glomerulonefrite membranosa 92
Glúten 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65

H

Handebol 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157
Hanseníase 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53
Hiperêmese gravídica 1, 4
Hipertensão 10, 13, 14, 30, 72, 76, 78, 79, 147, 159, 160, 161, 165, 166, 167, 168, 180
HIV 85, 90, 91, 118, 119, 120, 122, 125, 129, 130, 131

I

Idoso 18, 32, 33, 34, 35, 68, 69, 70, 75
Interação medicamentosa 112, 113, 114, 115, 116, 117

L

Liga Acadêmica 132, 133, 134, 135

N

Nefrose lipoide 92

O

Oncologia 8, 86, 196, 197, 198, 200, 201, 202, 204, 205, 235, 236, 237

P

Pacientes 3, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 18, 21, 23, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 44, 46, 49, 52, 53, 55, 56, 57, 60, 62, 63, 64, 65, 80, 81, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 129, 130, 135, 168, 179, 191, 192, 193, 194, 195, 198, 202, 203, 221, 222, 224, 227, 229, 230, 231, 232, 234, 235, 236

Parede Torácica 80, 81

Pediatria 37, 42, 197, 200, 203, 205

Perda auditiva 191, 192, 193, 194, 195

Prevalência 3, 4, 13, 38, 43, 48, 83, 84, 86, 87, 89, 117, 155, 159, 160, 161, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 179, 223, 225

Probiótico 32, 35, 38, 40

Projeto de extensão 133, 136, 143

Promoção em Saúde 66, 181, 189

Prontuários 83, 86, 87, 193, 195

Q

Qualidade De Vida 10, 11, 22, 24, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 41, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 73, 77, 78, 79, 93, 95, 97, 118, 121, 129, 168, 189, 194, 195, 198, 203, 217, 229

R

Radicais livres 101, 102, 103, 105, 108, 109, 222

Reprodução Humana 132, 133, 135, 141

Rigidez 80, 81

Roedores 206

S

Saúde Pública 2, 9, 10, 27, 30, 44, 52, 53, 63, 64, 99, 119, 131, 159, 179, 183, 190, 214, 226, 228, 235, 236, 238

T

Terapia Cognitivo-Comportamental 118, 121, 125, 129, 131

Toxicidade aguda 206, 211, 212

Toxoplasma gondii 83, 84, 86, 90, 91

Tratamento Farmacológico 24, 43, 44, 45, 46, 92, 94, 95

Trigo 59, 60, 61

Tuberculose multirresistente 192

U

UFRGS 6, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 140, 144

Uso da maconha 1, 4, 5

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-671-3



9 788572 476713