

## Beneficios de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 en los trastornos digestivos funcionales de la infancia



Pascal Roy, «Pez rojo», óleo sobre tela, 2008.

«El probiótico *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 constituye una opción segura y eficaz para la prevención y el tratamiento de los cólicos infantiles y los episodios de regurgitación en neonatos y lactantes, con probables beneficios a largo plazo en términos de la prevención de futuras enfermedades».

Flavia Indrio, Bari, Italia. Pág. 6

### Expertos invitados

#### Artículo original

Encefalopatía hepática

Mario Guimarães Pessoa, São Francisco, EE.UU. Pág. 3

#### Entrevista

Beneficios de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 en los trastornos digestivos funcionales de la infancia

Flavia Indrio, Bari, Italia. Pág. 6

### Novedades seleccionadas

Diminuição da dor muscular tardia com curcumina  
Journal of the International Society of Sports Nutrition. Pág. 8

Tolerância, eficácia e segurança do extrato padronizado de *Hedera helix* no estudo multicêntrico com 9 657 pacientes  
Phytomedicine. Pág. 10

A atividade antioxidante da N-acetilcisteína e seu benefício terapêutico  
Pneumologie. Pág. 11

Castração em pacientes com câncer de próstata  
Journal of Urology. Pág. 13

Más Novedades seleccionadas en págs. 15-16

# Claves de Farmacología Clínica

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 3, Número 1 - Marzo 2015

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

**Farmacología Clínica**  
Suplemento de Salud(i)Ciencia

indizada por  
Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch),  
Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), LILACS, Latindex, Catálogo Latindex,  
Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.

Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*:

Víctor Martí, «Clon alfa 4», arte digital, 2012; Pág. 10 - Abel Vázquez Manzo, «Con los mismos cantos», acuarela sobre papel;  
Pág. 13 - Alfredo Castañeda, «Proceso de autoconocimiento», óleo sobre madera, 1970; Pág. 15 - Roció Araya Gutiérrez, «Columpios», acrílico sobre madera, 2013;  
Pág. 16 - César Fernández Navarro, «maternidad», óleo sobre tela.

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

## Encefalopatia hepática *Hepatic encephalopathy*

**Mario Guimarães Pessoa**

Médico Hepatologista, Membro da Sociedade Brasileira de Hepatologia;  
Pós Doutorado na Universidade da Califórnia, São Francisco, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
	 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor, autoevaluación.

A encefalopatia hepática (EH) é um distúrbio neuropsiquiátrico reversível associado à insuficiência hepática ou a presença de *shunts* portossistêmicos nos pacientes com hipertensão portal. Embora a fisiopatologia da EH não esteja totalmente compreendida, as evidências sugerem que há aumento da concentração de amônia no sangue e, ainda, neurotransmissão inibitória pelos receptores GABA e alterações de neurotransmissores e aminoácidos circulantes.<sup>1</sup>

A EH é classificada em quatro graus, de acordo com o quadro clínico:

<b>GRAU I:</b> Alterações leves do sono e do comportamento, confusão leve, fala pastosa, choro fácil
<b>GRAU II:</b> Alterações leves do sono e do comportamento, confusão leve, fala pastosa, choro fácil
<b>GRAU III:</b> Rebaixamento do nível de consciência, discurso incoerente, agitação psicomotora
<b>GRAU IV:</b> coma, falta de resposta a estímulos verbais e resposta flutuante a estímulos dolorosos

### Tratamento

#### Medidas gerais

Suporte nutricional adequado, evitar desidratação e corrigir as alterações eletrolíticas. Os pacientes com EH grau I podem ser tratados ambulatorialmente, desde que se garanta que os cuidados sejam administrados e que exista um cuidador que possa reconhecer sinais de piora do paciente.<sup>1</sup>

Deve-se ter cuidado com pacientes agitados, pois eles podem representar risco de lesão física a eles próprios e às pessoas próximas. Deve-se dar preferência à contenção física, evitando fármacos sedativos que possam ter efeitos exacerbados nesses pacientes, principalmente os benzodiazepínicos. Havendo necessidade de contenção farmacológica, deve-se dar preferência ao haloperidol.<sup>1</sup>

#### Correção das causas desencadeantes da EH

Na EH são importantes a identificação e a correção das possíveis causas desencadeantes do quadro. Entre as principais causas que devem ser investigadas estão: hemorragia digestiva alta, hipovolemia, constipação intestinal, insuficiência renal, hipocalcemia, acidose metabólica, infecções (principalmente peritonite bacteriana espontânea e infecção do trato urinário), hipoglicemia, hipoxemia e fármacos sedativos.<sup>1</sup>

#### Tratamento nutricional

Devem-se manter ingestão calórica de 35-40 kcal/kg/dia e ingestão proteica de 1.2-1.5 g/kg/dia. Os pacientes com EH leve a moderada podem manter alimentação por via oral, porém ela deve ser evitada nos pacientes com quadros mais avançados.<sup>1</sup>

Os pacientes devem ser orientados a se alimentar várias vezes por dia e em pequenas quantidades e fazer uma refeição antes de dormir com carboidratos complexos, pois períodos prolongados de jejum podem aumentar a produção de amônia.<sup>1</sup>

Para os pacientes que apresentam piora com a ingestão proteica sugerida, pode-se substituir a proteína das carnes por proteína de origem vegetal. Alternativamente, podem-se adicionar aminoácidos de cadeia ramificada a uma dieta hipoproteica.<sup>1</sup>

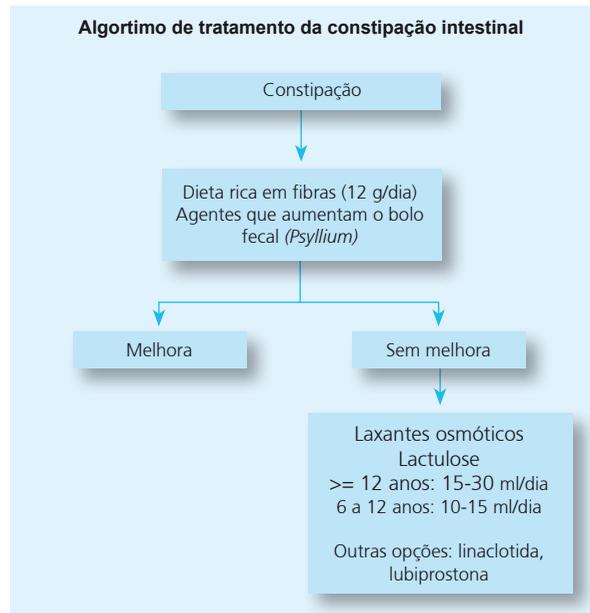
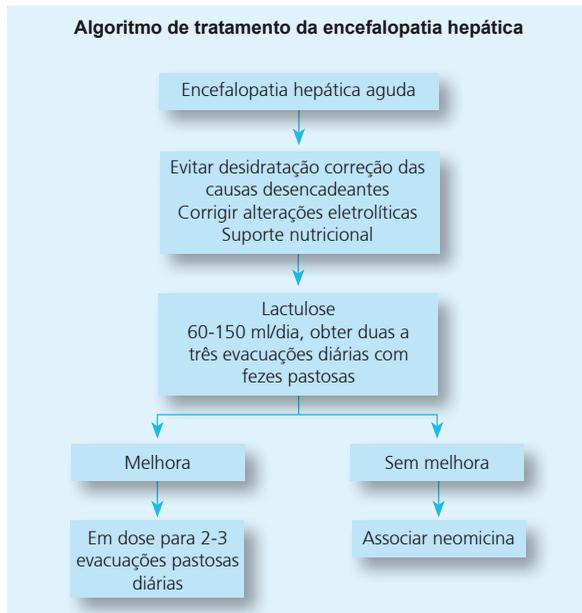
#### Tratamento específico

O tratamento específico da EH tem como objetivo a redução dos níveis de amônia no sangue, com fármacos como lactulose e neomicina.<sup>1</sup>

O fármaco de escolha inicial no tratamento da EH aguda é a lactulose, que responde pela diminuição da absorção de amônia pelo trato gastrointestinal. O tratamento com lactulose visa promover de duas a três evacuações diárias, de característica pastosa. Geralmente isso é obtido com 30 a 45 ml (20 a 30 g), de duas a quatro vezes ao dia por via oral.<sup>1</sup>

**Tabela 1.** Tratamento da encefalopatia hepática aguda.

<b>Medidas gerais</b>
Suporte nutricional
Evitar desidratação
Corrigir alterações eletrolíticas
Corrigir as causas desencadeantes
<b>Medidas específicas</b>
Lactulose 30-45 ml, 2-4 vezes ao dia (2-3 evacuações pastosas diárias)
Associar neomicina, se não houver melhora completa com a lactulose



Adaptado de: Ford AC, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol* 109:S2–S26, 2014.

A lactulose age no cólon diminuindo o pH para aproximadamente 5,0, o que favorece o aprisionamento de amônia nessa região, reduzindo assim as concentrações plasmáticas deste ion.<sup>1</sup>

Uma revisão sistemática demonstrou que a lactulose melhorou a EH quando foi comparada com placebo.<sup>2</sup>

Para os pacientes que não apresentam melhora em 48 horas, pode-se associar neomicina 500 mg, três vezes ao dia (ou 1 000 mg, duas vezes ao dia), por via oral. Os antibióticos têm como desvantagem, além do custo mais alto, o fato de alterar a flora intestinal. A neomicina pode ainda ser associada à ototoxicidade e nefrotoxicidade.<sup>1</sup>

Outras opções para o tratamento da EH incluem aspartato de ornitina, acarbose, aminoácidos de cadeia ramificada (parenteral ou oral), probióticos, polietileno glicol,

benzoato sódico, flumazenil, zinco e melatonina, porém são necessários estudos adicionais para que esses fármacos possam ser incorporados à prática clínica, já que representam atualmente alternativas apenas para os pacientes que não respondem ao tratamento com lactulose e antibiótico<sup>1</sup> (Tabela 1).

### Encefalopatia hepática mínima

A EH mínima é um quadro em que não há sinais ou sintomas clínicos evidentes da doença, porém são observadas alterações em testes psicométricos. A necessidade de tratamento dos pacientes com essas características é controversa, porém, quando se acredita que tais alterações tenham algum impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes, pode ser realizado o tratamento com lactulose.<sup>1</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015

#### Lista de abreviaturas y siglas

EH, encefalopatia hepática.

**Como citar este artigo/cómo citar este artículo**  
Guimarães Pessoa M. Encefalopatia hepática. *Claves Farmacología Clínica* 3(1):4-5, Mar 2015.

**How to cite this article**  
Guimarães Pessoa M. Hepatic encephalopathy. *Claves Farmacología Clínica* 3(1):4-5, Mar 2015.

#### Bibliografía

1. Ferenci P, et al. Hepatic encephalopathy in adults: Treatment. *UPToDate* 1-25, 2015.
2. Als-Nielsen B, et al. Nonabsorbable disaccharides

- for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 1-83, 2004.
3. Sharma BC, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized con-

trolled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 137:885, 2009.

# Beneficios de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 en los trastornos digestivos funcionales de la infancia

## *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 benefits in childhood functional digestive disorders

*"El probiótico Lactobacillus reuteri DSM 17983 constituye una opción segura y eficaz para la prevención y el tratamiento de los cólicos infantiles y los episodios de regurgitación en neonatos y lactantes, con probables beneficios a largo plazo en términos de la prevención de futuras enfermedades."*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Entrevista exclusiva a

Flavia Indrio

Médica, University of Bari, Bari, Italia

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p> Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.</p>

Bari, Italia (especial para SIIC)

**SIIC: Los trastornos funcionales gastrointestinales (TFG) forman parte de las afecciones pediátricas más frecuentes. ¿Cuáles son sus principales características?**

FI: Los TFG se definen como una combinación variable de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, que no pueden explicarse a partir de alteraciones estructurales o bioquímicas. Los TFG se relacionan con el grupo etario; durante los primeros seis meses de vida, las formas de mayor prevalencia incluyen los cólicos, la regurgitación y la constipación funcional.

**¿Qué papel desempeñan los probióticos en los niños con TFG?**

Los TFG en general son autolimitados; sin embargo, han sido vinculados con inflamación y alteraciones de la inmunidad y la motilidad. El uso de probióticos con fines preventivos o terapéuticos podría resultar en una optimización de la inflamación intestinal, la cual constituye el fundamento fisiopatológico de esta enfermedad. No obstante, no todos los probióticos cuentan con el mismo efecto en la prevención de los TFG.

**De acuerdo con los resultados del estudio realizado por usted, ¿qué efectos favorables iniciales se describieron en neonatos que recibieron *Lactobacillus reuteri* DSM 17983?**

Un mes después del inicio del tratamiento, los neonatos que fueron tratados con *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 experimentaron una reducción significativa de la duración de llanto, cuando se los comparó con aquellos que habían recibido placebo.

La cantidad de deposiciones diarias disminuyó significativamente en los lactantes en los que se indicó este suplemen-

to. No se reconocieron diferencias significativas en relación con la cantidad de episodios diarios de regurgitación después de 30 días.

**En consecuencia, ¿cuáles fueron los principales beneficios observados hacia la finalización del estudio?**

A los tres meses de vida, la duración del llanto y el total de deposiciones diarias aún eran significativamente diferentes al comparar ambos grupos. Asimismo, en esa evaluación se verificaron también diferencias significativas en la frecuencia de los episodios de regurgitación, con disminución de la cantidad de estos eventos en los neonatos que habían recibido *Lactobacillus reuteri* DSM 17983, en comparación con los que habían recibido placebo.

Vale destacar que, en Italia, efectuamos la prescripción de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 desde los primeros días de vida con fines de prevención de los cólicos infantiles.

**¿Cree que la indicación de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 es una intervención rentable?**

En un análisis de costos, se demostró que el uso de probióticos se asociaba con una media de ahorro para el grupo familiar de 88 euros por cada paciente, así como en un ahorro adicional de 104 euros para la comunidad.

**¿Considera que la indicación de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 es una intervención segura en los neonatos?**

Sí, sin dudas. Por otra parte, los TFG han sido asociados con un mayor riesgo de enfermedades a lo largo de la vida. Se postula que *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 podría tener también beneficios a largo plazo; esta hipótesis requiere ser verificada en un estudio longitudinal. Nuestro grupo de investigadores realizará el seguimiento prolongado de esta cohorte. Además, se cuenta con algunos estudios en la población adulta que demuestran beneficios de esta intervención sobre los TFG.

**¿Qué puede señalarse acerca del uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 en niños de mayor edad?**

Los cólicos infantiles pueden persistir hasta el cuarto mes de vida. Este probiótico puede prescribirse incluso a mayor edad, con el fin de preservar el bienestar del lactante o reducir ciertas manifestaciones, como la regurgitación. Todos los probióticos como *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 pueden

ser suministrados durante el tiempo que sea necesario para lograr sus efectos.

### ¿Cuáles son sus principales recomendaciones en relación con la administración de probióticos?

La perspectiva actual en Europa y el resto del mundo consiste en la identificación de la población de riesgo para elegir

el probiótico más adecuado. Sin dudas, los niños con cólicos infantiles representan el grupo de pacientes con mayor campo específico de aplicación de la cepa *Lactobacillus reuteri* DSM 17983. Además, este probiótico podría también indicarse en la gastroenteritis aguda y la infección por *Helicobacter pylori*.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

---

#### Lista de abreviaturas y siglas

TFG, trastornos funcionales gastrointestinales.

#### Cómo citar este artículo

Indrio F. Beneficios de *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 en los trastornos digestivos funcionales de la infancia. Claves Farmacología Clínica 3(1):6-7, Mar 2015.

#### How to cite this article

Indrio F. *Lactobacillus reuteri* DSM 17983 benefits in childhood functional digestive disorders. Claves Farmacología Clínica 3(1):6-7, Mar 2015

#### Autoevaluación del artículo

Los trastornos funcionales gastrointestinales en general son autolimitados; sin embargo, han sido vinculados con inflamación y alteraciones de la inmunidad y la motilidad.

**¿Cuál de estas estrategias parece prevenir y tratar los trastornos funcionales gastrointestinales en la infancia?**

A, El magnesio; B, Los probióticos; C, Los prebióticos; D, Las levaduras; E, Todas son correctas.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/144143](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/144143)

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

## Diminuição da dor muscular tardia com curcumina

Journal of the International Society of Sports Nutrition 11:31, Abr 2014



Mallorca, Espanha

A dor muscular tardia (DMT) é a combinação de mialgia com contratura muscular que aparece horas após a realização de exercício físico não habitual, especialmente quando este inclui atividade muscular excêntrica. Tanto os indivíduos sedentários quanto os atletas podem apresentar DMT, e esta, ocasionalmente, limita a função física durante vários dias após seu início. Nas últimas duas décadas, diversos estudos avaliaram estratégias criadas para evitar a DMT, porém nenhuma intervenção específica se mostrou eficaz. Acredita-se que a DMT seja ocasionada pela lesão muscular secundária ao exercício excêntrico, como a caminhada em declive, na qual os músculos que se contraem são forçados a se alongar. Esse estresse mecânico desencadeia respostas inflamatórias e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais mantêm a inflamação e o estresse oxidativo ao promover a ativação de fatores de transcrição, como o fator nuclear kappa B (*NF-kB*; *nuclear factor kappa B*). Por sua vez, a inflamação e o estresse oxidativo se associam ao acúmulo de neutrófilos e à maior produção de enzimas oxidativas, citocinas e quimiocinas. Esse fenômeno finalmente acaba por exceder a capacidade antioxidante do organismo causando lesão muscular eDMT. A lesão celular está associada à ativação direta e à sensibilização do TRPV1 –um membro da família dos canais iônicos dos receptores de potencial transitório– por acidificação e liberação de eicosanoides inflamatórios.

Tal evento mantém a inflamação por liberação de peptídeos inflamatórios, desencadeando a dor.

A curcumina é utilizada há centenas de anos na medicina tradicional da Índia e do Extremo Oriente, constituindo-se num potente promotor de resposta anti-inflamatória. Atualmente, a curcumina é encontrada em um produto comercial cuja formulação prevê um sistema de administração com lecitina, que melhora a sua biodisponibilidade. Existem evidências da eficácia dessa formulação no tratamento de diversos quadros clínicos desencadeados ou mantidos por estados de inflamação

crônica, como microangiopatia e retinopatia diabética, coriorretinopatia serosa central, hiperplasia prostática benigna, efeitos adversos da quimioterapia e artrose. Essa formulação parece ter ainda eficácia analgésica pelo menos igual à do paracetamol. Diversos estudos investigaram o mecanismo de ação da curcumina, e acredita-se que ela suprima a ativação do NF-kB, um efeito muito importante na DMT, pois o NF-kB está associado à regulação da proteólise e à inflamação muscular. Há relatos de que a curcumina poderia ser capaz de evitar a perda de massa muscular em pacientes com sepse e endotoxemia, além de estimular a regeneração muscular pós-trauma. Foi levantada a hipótese de que existem outros mecanismos relacionados ao efeito da curcumina. O objetivo do presente estudo foi avaliar se a formulação de curcumina com lecitina diminui a lesão por estresse oxidativo e a inflamação relacionada à lesão muscular aguda induzida por exercício excêntrico contínuo.

Em um estudo clínico randomizado, cego e controlado com placebo, realizado em um centro esportivo da Espanha, foram incluídos vinte homens saudáveis, moderadamente ativos (realizavam exercício aeróbico regularmente, pelo menos quatro horas por semana), não tabagistas, sem doença musculoesquelética e com consumo de oxigênio maior ou igual a 35 ml/kg em teste ergoespirométrico. Excluíram-se indivíduos que haviam recebido tratamento com qualquer fármaco anti-inflamatório, analgésico ou antioxidante no mês anterior ao estudo, indivíduos com alguma doença, aqueles com alteração da função renal ou hepática e aqueles cujos exames laboratoriais sugeriam a presença de processos inflamatórios ou infecciosos ativos. Os participantes foram randomizados para receber 1 g de curcumina, no café da manhã e no jantar, em formulação com lecitina (o que corresponde a 200 mg de curcumina, duas vezes por dia), ou placebo, duas vezes por dia. A administração foi iniciada 48 horas antes da realização de prova de esforço e foi mantida pelas 24 horas posteriores à prova; apenas os médicos sabiam o grupo correspondente a cada participante.

Todos os indivíduos realizaram teste de esforço padronizado, a 3% de inclinação e velocidade inicial de 6 km/h, que foi aumentada em 1 km/h a cada minuto até o esforço máximo sustentado. Foram registrados a velocidade máxima, a velocidade no limiar anaeróbico (mediante dosagem do lactato plasmático, que estabelece o limite quando as concentrações estão entre 3.5 e 5 mmol/l) e o consumo máximo de oxigênio (por sistema calorimétrico indireto). Um teste de marcha em declive (-10% de inclinação), em velocidade constante no limiar anaeróbico, foi realizado durante 45 minutos para induzir a lesão muscular excêntrica. Após 48 horas do exercício, foi feita uma ressonância magnética nuclear (RMN) dos músculos para avaliar os compartimentos flexores e extensores anteriores, posteriores e mediais, e ainda a simetria entre os grupos musculares. Também foi realizada, 48 horas após o exercício, biópsia muscular no terço médio de cada músculo vasto lateral, para análise de marcadores de lesão muscular. Avaliou-se a presença de ruptura do sarcolema e foram quantificadas, por imuno-histoquímica, as células que expressam CD3e mieloperoxidase. Também foram efetuados exames laboratoriais habituais e determinados os níveis de diversos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Após 48 horas do exercício, foi solicitado a todos os participantes que pontuassem de 0 a 4 a intensidade da

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

dor muscular sentida e apontassem a sua localização. A análise estatística foi feita pelos testes ANOVA, Hotelling qui-quadrado, considerando-se significativo  $p < 0.05$ .

Um total de dezenove participantes completou o estudo (nove receberam curcumina); um dos participantes iniciais abandonou o estudo por questões pessoais, antes da etapa de indução da lesão muscular. Não foram observadas diferenças significativas entre as características dos grupos; a velocidade máxima durante a primeira etapa foi de  $13.7 \pm 1.8$  km/h e  $14.8 \pm 1.1$  km/h nos grupos placebo e curcumina, respectivamente. Durante o teste de lesão muscular, a velocidade máxima foi de  $10.9 \pm 1.2$  km/h e  $11.4 \pm 0.9$  km/h, respectivamente. O número de pacientes com lesão muscular observada pela RMN foi semelhante nos dois grupos, porém a proporção de indivíduos com lesão nos compartimentos posterior e medial da coxa direita foi significativamente menor no grupo que recebeu curcumina, em comparação com o grupo placebo (44.4% vs. 90%,  $p = 0.0329$ , e 33.3% vs. 80%,  $p = 0.0397$ , respectivamente). Observou-se ainda que menos indivíduos do grupo curcumina apresentaram lesões no compartimento posterior ou medial da coxa esquerda (33.3% vs. 80%,  $p = 0.0397$ , e 33.3% vs. 90%,  $p = 0.0106$ , respectivamente) após o esforço, em comparação com o grupo placebo.

Os indivíduos que receberam curcumina relataram menos dor nos membros inferiores, em comparação com os que receberam placebo (pontuação total de  $23.3 \pm 7.9$  vs.  $30.6 \pm 7.9$ , respectivamente;  $p = 0.06$ ), e foi observada tendência de menos dor no grupo curcumina em todos os segmentos avaliados, embora a diferença tenha sido significativa apenas na região anterior das coxas direita e esquerda. Em ambos os grupos foram observados níveis maiores de creatinofosfoquinase após o exercício, em comparação com os níveis basais, o que confirma a ocorrência de lesão muscular, tendo sido observada uma tendência de menor aumento dos níveis no grupo curcumina, embora sem diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo placebo. Vinte e quatro horas após o exercício, a porcentagem de aumento dos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade foi menor no grupo curcumina, em comparação com o grupo placebo (116.2% vs. 156.1%, respectivamente;  $p$  não significativo), e os níveis de interleucina-8 se mantiveram estáveis no grupo curcumina, enquanto registraram aumento, duas horas após o exercício, no grupo placebo (após duas horas, a diferença entre os grupos foi significativa:  $196.8 \pm 66.1$  pg/ml vs.  $274.1 \pm 70.7$  pg/ml, respectivamente;  $p < 0.05$ ).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nem nos exames que avaliaram o estresse oxidativo nem nas biópsias musculares (realizadas em quatro e cinco indivíduos que receberam curcumina e placebo, respectivamente) quanto ao grau de ruptura do sarcolema ou à magnitude da resposta inflamatória aguda ao exercício.

O presente estudo demonstrou que o uso da curcumina em indivíduos com lesão muscular induzida por exercício excêntrico contínuo está associado à menor lesão muscular dos compartimentos posterior e medial das coxas, conforme observação por RMN, à tendência de menor intensidade de dor em membros inferiores e à redução da resposta inflamatória sistêmica, em comparação com o uso de placebo. Os autores concluem que a curcumina pode ser benéfica na atenuação da DMT induzida por exercício.

## Comentario

*A dor muscular tardia é descrita após a realização de atividade física de intensidade não habitual, não apenas por indivíduos com baixo nível de treinamento, mas também por atletas. Atribui-se essa manifestação clínica à ocorrência de lesão muscular, dano este consequente de exercício físico excêntrico, e que apresenta risco de limitação funcional posterior. O resultado da etiologia aponta como fatores o estresse mecânico e a inflamação, com acúmulo de mediadores bioquímicos e neutrófilos em nível tecidual. Ademais, a liberação secundária de eicosanóides pró-inflamatórios manteria a inflamação sustentada, com surgimento de dor.*

*Em estudos anteriores verificou-se que a curcumina é um anti-inflamatório potente e eficaz em nível osteoarticular e em outros órgãos e sistemas, em diferentes contextos de inflamação crônica. Sugere-se que a curcumina aja ainda como protetora da massa muscular em casos de sepse, e tenha ação regenerativa do tecido muscular em pacientes com traumas prévios.*

*A pesquisa apresentada foi randomizada e controlada com placebo e incluiu indivíduos que praticam atividade física regular moderada. Os pacientes utilizaram 200 mg de curcumina, ou placebo, em duas doses diárias; uma, 48 horas antes da atividade física e a outra, para finalizar, 24 horas após a atividade. Tudo foi especificamente protocolado de acordo com testes padronizados. Foram realizados exames de imagem e avaliação histológica, a fim de pesquisar ruptura do sarcolema e expressão de marcadores (CD3, mieloperoxidase).<sup>1</sup>*

*A administração de curcumina reduziu a dor em membros inferiores, e a tendência de aumento dos níveis de enzimas musculares e de proteína C-reativa diminuiu. Além disso, houve aumento nos níveis de interleucina-8 no grupo placebo, o que não aconteceu com os pacientes que receberam curcumina.*

*Embora as biópsias musculares e o estresse oxidativo não tenham apresentado diferenças entre os grupos, exames de imagem ou biomarcadores inflamatórios revelaram que a administração de curcumina se correlacionou com menores níveis de lesão da musculatura esquelética.*

*A curcumina administrada por via oral parece ter efeitos anti-inflamatórios definidos e apresenta bom perfil de segurança em comparação com outros fitoterápicos. Produtos utilizados para dor musculoesquelética, como a Harpagophytum procumbens, têm sido relacionados com eventos adversos, como hemorragia digestiva alta.<sup>2</sup> Além dos dados de eficácia apresentarem níveis apenas moderados de evidência.<sup>3-4</sup>*

*De acordo com este estudo, os benefícios da curcumina demonstrados por este estudo são concordantes com dados de experimentos prévios, tanto in vitro como in vivo. A indicação proposta para a curcumina é para prevenção da dor muscular posterior a exercício físico praticado tanto por indivíduos acostumados a treinar como por indivíduos com baixo nível de treinamento, apresentando bom perfil de tolerabilidade.*

## Referências bibliográficas

- Drobnic F, et al. Reduction of Delayed Onset Muscle Soreness by a Novel Curcumin Delivery System (Meriva®): a randomised, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 11:31, 2014.
- Devil's claw root: ulcers and gastrointestinal bleeding? *Prescrire Int* 22(144):296, 2013.
- Lim DW, Kim JG, Han D, Kim YT. Analgesic effect of Harpagophytum procumbens on postoperative and neuropathic pain in rats. *Molecules* 19(1):1060-1068, 2014.
- Oltean H, Robbins C, Van Tulder MW, Bergman BM, Bombardier C, Gagnier JJ. Herbal medicine for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD004504, 2014.

## Tolerância, eficácia e segurança do extrato padronizado de *Hedera helix* no estudo multicêntrico com 9 657 pacientes

Phytomedicine 16(1):17-24, Jan 2009



Montevidú, Uruguai

As doenças inflamatórias brônquicas são motivos freqüentes de procura por atendimento médico. Em alguns países, especialmente europeus, é comum o seu tratamento com extratos de folhas de hera, os quais são utilizados há mais de 50 anos, sendo considerados seguros e eficazes.

Recentemente, foi postulado que as propriedades do extrato de *Hedera helix* são atribuíveis às saponinas, fundamentalmente a alfa-hederina, que inibe a endocitose dos receptores beta-2, exercendo ação beta-2 agonista indireta.

Diversos estudos clínicos demonstraram a eficácia e segurança dos compostos a base de extrato de folha de hera; embora os diversos estudos tenham diferenças consideráveis quanto à metodologia, os objetivos e as populações estudadas, os resultados são coincidentes quanto à eficácia da hera em crianças e adultos. No entanto, até o presente momento, não foram realizados estudos com grande número de pacientes para determinar a eficácia do extrato de hera nas doenças inflamatórias brônquicas. Este é um estudo prospectivo, multicêntrico e não controlado realizado na América Latina, que teve como objetivo determinar a eficácia e a tolerância do extrato de *H. helix* sobre os sintomas da bronquite.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, de qualquer idade, residentes na América Latina, com o diagnóstico clínico de bronquite (doença inflamatória brônquica aguda ou crônica associada com grande produção de muco e tosse produtiva), frequentemente relacionada a uma infecção. Também foram incluídos pacientes que apresentaram apenas tosse como sintoma inicial. Foram excluídos indivíduos com doença cardiovascular, doenças respiratórias graves, insuficiência renal, antecedente de hipersensibilidade ao extrato de hera e aqueles tratados simultaneamente com mucolíticos ou antitussígenos.

Também não foram incluídos indivíduos com intolerância à frutose e mulheres grávidas ou amamentando.

Foram considerados parâmetros demográficos e clínicos.

Entre os parâmetros clínicos, foram incluídos tosse, expectoração, dispneia e dor ao respirar. Todos os pacientes foram tratados com o extrato de *H. helix*. O produto avaliado, segundo os autores, é um xarope que contém extrato de folhas secas de hera (droga:extrato, 5-7.5:1; solvente de extração: etanol 30%, peso/peso). O extrato consiste em uma mistura de várias substâncias; os principais constituintes são as triptenos e as saponinas.

Até o momento, não é possível atribuir a atividade farmacológica a um único elemento em particular, embora o hederacosídeo C possivelmente tenha ação fundamental. O conteúdo mínimo deste ingrediente fixa-se em 30 mg/g de folhas secas.

Os pacientes de 0 a 5 anos receberam 2.5 ml, 3x/dia; os de 6 a 12 anos, 5 ml, 3x/dia; e os com mais de 12 anos e adultos, 5 a 7.5 ml, 3x/dia. O xarope possui 700 mg de extrato em 100 ml. Os profissionais tiveram liberdade para modificar a dose ou interromper o tratamento conforme a resposta do paciente. Os pacientes foram controlados durante o estudo e 7 dias após avaliou-se a eficácia e a segurança. No primeiro caso, foram consideradas modificações da tosse, expectoração, dispneia e dor torácica antes e após o tratamento: desaparecimento completo dos sintomas, melhora significativa, ausência de alterações ou piora dos sintomas. A tolerância pode ser muito boa (sem ocorrência de efeitos adversos), moderada (efeitos adversos moderados e transitórios que não motivaram a interrupção do tratamento) ou ruim (efeitos mais importantes que causaram a suspensão do tratamento). Os sinais e sintomas foram considerados efeitos adversos quando não foram possíveis serem atribuídos à doença subjacente, quantos ocorreram durante o período do estudo e quando puderam ser associados certamente ou provavelmente, à ingestão do extrato.

Foram incluídos 11 centros da América Latina que incluíram 10 562 pacientes neste estudo pós-comercialização com 23 meses de duração (2003 a 2004).

A população final foi integrada por 9 657 pacientes: 5 181 crianças (0 a 14 anos) e 4 476 adultos (15 a 98 anos).

Todos os pacientes apresentavam tosse; 74.5% expectoração; 22% dispneia e 21.9% dor torácica ao respirar. Os sintomas tiveram duração média de quatro dias. O tratamento durou aproximadamente sete dias; a dose prescrita foi de 15 ml/dia (mediana de 10 ml nas crianças e de 22 ml nos adultos). Outros medicamentos foram utilizados simultaneamente por 60.7% dos pacientes; em 39.2% dos casos foram antibióticos.

A tolerância foi considerada boa ou muito boa em 96.6% dos casos. Apenas 0.8% dos pacientes apresentaram tolerância ruim; em 1.1% não houve informações.

Efeitos adversos ocorreram em 2.1% dos pacientes; 112 (1.2%) crianças. As manifestações gastrointestinais foram os efeitos adversos mais freqüentes. Os efeitos adversos geralmente foram leves e transitórios. Apenas 46 pacientes (0.5%) suspenderam o tratamento precocemente por toxicidade (principalmente por diarreia). O tratamento foi interrompido precocemente em 4% dos pacientes; em 1.9% dos casos, a suspensão associou-se com a melhora ou desaparecimento dos sintomas; apenas em 0.9% a suspensão foi atribuída a falha terapêutica. Após receberam o extrato de *H. helix*, 95.1% dos pacientes apresentaram melhora sintomática ou ausência de manifestações clínicas. A tosse e a expectoração melhoraram ou desapareceram em 93% dos casos; este índice foi de 91% para dispneia e a dor.

A maioria dos indivíduos incluídos no estudo recebeu também antibióticos ou outros medicamentos (antitérmicos, anti-inflamatórios não esteroides ou anti-alérgicos), motivo pelo qual os resultados foram classificados conforme a medicação utilizada simultaneamente. A análise estatística foi realizada pelo risco relativo (RR). Assim, comprovou-se que a eficácia do extrato de *H. helix* usado isoladamente é comparável ao uso do extrato em associação com antibióticos ou outros medicamentos. Por outro lado, o RR de efeitos adversos com o uso de extrato de hera isoladamente é significativamente mais baixo do que seu uso em associação com outros medicamentos (RR de 1.26 e 2.34, respectivamente). Os indicadores utilizados não

mostraram diferenças significativas entre crianças e adultos, embora a eficácia tenha sido um pouco maior nos adultos.

Este estudo é o primeiro realizado na América Latina com extrato de folhas secas de hera fabricado pela empresa alemã Engelhard e comercializado no Brasil com a marca Abrilar®. O estudo incluiu grande número de pacientes com características sociais, culturais e étnicas diferentes das dos indivíduos de estudos prévios, fazendo deste um estudo com grande significado clínico. Além disso, o estudo foi realizado durante a prática clínica habitual, na qual é freqüente a indicação de outros medicamentos concomitantes.

Diversos estudos prévios foram desenhados para demonstrar a eficácia e a segurança do extrato de *H. helix* nas doenças inflamatórias brônquicas. Embora os resultados destes estudos não sejam totalmente comparáveis, eles mostraram eficácia e tolerância semelhantes às observadas no presente estudo. O grande número de pacientes estudados oferece vantagens particulares, principalmente em relação à determinação do perfil de segurança do produto. Nesse sentido, o extrato mostrou-se muito seguro (a tolerância foi boa ou muito boa em 96.6% dos casos); segurança semelhante à de estudos anteriores. Os efeitos adversos foram muito infrequentes; ocorreram em apenas 2.1% dos pacientes e motivaram a interrupção precoce do tratamento em apenas 0.5% dos casos. Embora a frequência de manifestações não desejadas tem sido baixa, ela foi maior que em estudos prévios retrospectivos e prospectivos, também realizados em pacientes que receberam exclusivamente o extrato de folhas secas de hera.

Os autores assinalam que é provável que as diferenças sejam explicadas pelos critérios utilizados para a classificação dos efeitos adversos.

Foram realizados diversos estudos pós-comercialização, com desenhos semelhantes ao do presente estudo, para determinar a eficácia e a tolerância de diversos tratamentos, por exemplo, com antibióticos, mucolíticos, antiasmáticos e descongestionantes nasais. No estudo de Laessig e colaboradores (1996), foi administrada medicação simultânea em 73% das 113 crianças com doença brônquica obstrutiva e em 52% dos 1 350 pacientes de 1 a 98 anos com bronquite crônica. Embora não tenham sido relatadas interações significativas, foi observado efeito negativo sobre a tolerância com o uso concomitante de mucolíticos e antiasmáticos.

No presente estudo, 60.7% dos pacientes utilizaram outros medicamentos (antibióticos em 39.2%). A excelente tolerância do *H. helix* só esteve comprometida nos pacientes que receberam simultaneamente outros medicamentos, com exceção dos antibióticos. O RR de efeitos adversos aumentou em 26% quando comparou-se a monoterapia com *H. helix* com a terapia com o extrato e outros medicamentos, enquanto que a eficácia melhorou em menos de 3%. Em outras palavras, o uso de antibióticos em pacientes com bronquite não parece estar relacionado a um benefício adicional. O mesmo ocorreu quando o tratamento como extrato associou-se a outro tipo de medicamento.

Concluindo, este estudo, que incluiu um grande número de pacientes de todas as idades e que foi realizado na prática clínica habitual, demonstrou categoricamente que o extrato de *H. helix* é eficaz e muito bem tolerado nos pacientes com doenças inflamatórias das vias respiratórias.

Os autores ainda concluem que futuros estudos controlados devem avaliar a resposta em grupos específicos de pacientes e em função de certos aspectos particulares, comorbidade, medicamentos concomitantes e condições basais.

## A atividade antioxidante da N-acetilcisteína e seu benefício terapêutico

Pneumologie 65(9):549-557, Sep 2011

Kassel, Alemanha

A N-acetilcisteína é precursora da L-cisteína e uma doadora de grupos sulfidríla. Este fármaco age sobre a formação de glutatona e sobre a redução das espécies reativas de oxigênio. Pelo seu efeito mucolítico, comprovado há várias décadas, é utilizada no tratamento de doenças brônquicas agudas e crônicas. Além disso, ela tem sido avaliada no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), das doenças intersticiais pulmonares, da intoxicação por paracetamol e de doença coronariana, renal ou hepática, entre outras. No presente artigo, são descritas as propriedades anti-inflamatórias da N-acetilcisteína, com ênfase nos parâmetros relacionados à biologia molecular.

A N-acetilcisteína caracteriza-se pela sua eficácia antioxidante, mediada tanto por efeitos diretos, como por meio da estimulação da via da glutatona. A molécula de N-acetilcisteína apresenta um grupo sulfidríla; a oxidação deste grupo resulta em pontes de dissulfeto, as quais permitem ligar duas moléculas do fármaco.

Estes complexos, do mesmo modo que a glutatona reduzida, atuam mediante a redução de radicais, como o peróxido de hidrogênio, o ânion hidroxila e o ácido hipocloroso. Enquanto a ação inibitória da N-acetilcisteína sobre o oxigênio molecular é quase nula, a promoção da redução dos ânions hidroxila é rápida e eficaz. A capacidade redutora da N-acetilcisteína é máxima para este ânion em comparação com seus efeitos sobre o ácido hipocloroso e o peróxido de hidrogênio.

Sabe-se que a N-acetilcisteína é uma precursora da glutatona intracelular em modelos *in vitro* e que as células do epitélio brônquico podem formar glutatona a partir da N-acetilcisteína. A administração sistêmica deste fármaco está relacionada com sua posterior desacetilação hepática, oferecendo cisteína para a síntese de glutatona. Por meio deste efeito, a N-acetilcisteína associa-se de modo indireto ao efeito antioxidante endógeno.

A N-acetilcisteína tem sido utilizada como complemento terapêutico no tratamento de pacientes com bronquite aguda e DPOC, com base em estudos que demonstraram redução da taxa de exacerbações e melhora da função pulmonar. Estas ações são atribuídas aos efeitos diretos sobre a secreção pulmonar e à sua ação antioxidante. Entretanto, no estudo randomizado *Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study* (BRONCUS), o tratamento com 600 mg/dia de N-acetilcisteína durante 3 anos não apresentou diferenças em relação ao placebo em termos de redução anual do volume expiratório forçado, incidência de exacerbações ou melhora da capacidade de difusão em pacientes com DPOC estágio II ou III. Especula-se que a dose de 600 mg possa ter sido insuficiente e o estudo também não considerou outros parâmetros de resposta, como a hiperinsuflação pulmonar. Quando comparou-se as doses diárias de 600 mg e de 1 200 mg com o placebo, observouse superioridade clínica significativa da dose de 1 200 mg/dia, em comparação ao placebo. Ainda, um subgrupo de indivíduos deste estudo que não recebeu nenhum corticoide por via inalatória apresentou diminuição na frequência de exacerbações com a N-acetilcisteína. Por outro lado, é importante lembrar que a avaliação do volume expiratório forçado não é a forma adequada para definir o efeito da N-acetilcisteína nos pacientes com DPOC, já que esta variável geralmente não se modifica como resposta ao uso de fármacos. Nesse contexto, reforça-se que outros parâmetros, como a hiperinsuflação pulmonar, não foram considerados na análise.

Por outro lado, outros estudos clínicos observaram resultados favoráveis ao uso da N-acetilcisteína em indivíduos com DPOC. Stav e Raz, em estudo com desenho cruzado e controlado com placebo que incluiu pacientes com DPOC estágio II e III, observaram que o tratamento com 1 200 mg de N-acetilcisteína por 6 semanas melhorou a capacidade de exercício e a função pulmonar. Além disso, em comparação com o placebo, os pacientes do grupo N-acetilcisteína apresentaram melhora da capacidade vital forçada, da capacidade inspiratória e da duração do exercício. A iniciativa GOLD (*Global Initiative for COPD*) não propõe o uso da N-acetilcisteína como mucolítico para estes pacientes, enquanto que nas recomendações alemãs, a N-acetilcisteína é considerada uma opção benéfica e recomendada, na opinião dos especialistas. Nas recomendações britânicas, a N-acetilcisteína pode ser utilizada em pacientes com DPOC desde que se comprove a melhora do paciente. Destaca-se que a ação antioxidante da N-acetilcisteína parece ocorrer apenas em indivíduos com DPOC grave ou com exacerbações do DPOC. Ainda, o uso de doses altas de N-acetilcisteína (1 200 mg/dia durante 10 dias) em pacientes com exacerbações do DPOC associou-se com normalização mais rápida dos valores de proteína C-reativa e dos níveis séricos de interleucina-8 em comparação ao placebo.

Na fibrose pulmonar idiopática está descrita a participação de neutrófilos ativados e monócitos, que liberam mediadores pró-inflamatórios e espécies reativas de oxigênio, os quais, por sua vez, estão correlacionados com a ativação de fatores do crescimento e com a proliferação de fibroblastos e células epiteliais. Alguns fármacos induzem a fibrose pulmonar por mecanismos oxidantes, como a bleomicina e a nitrofurantoína. Nesse sentido, foi demonstrado que as moléculas que incluem tiol, como a N-acetilcisteína, inibem a proliferação de fibroblastos na fibrose pulmonar idiopática.

Em um estudo, foi demonstrado que a associação de 1 800 mg de N-acetilcisteína ao tratamento imunossupressor associou-se com a melhora dos parâmetros bioquímicos e funcionais respiratórios em uma coorte de 20 indivíduos com doença pulmonar intersticial. Entre os pacientes que completaram o seguimento, observou-se o aumento significativo do conteúdo de glutatona e redução dos níveis de metionina no lavado broncoalveolar. Também foram observadas alterações favoráveis na capacidade vital, capacidade de difusão e no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio. O estudo *Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-Acetyl-Cysteine* (IFIGENIA) incluiu 75 pacientes com fibrose pulmonar, que receberam azatioprina, prednisona e N-acetilcisteína. Nesse estudo, a associação de N-acetilcisteína ao tratamento, além de melhorar a função pulmonar, se associou a diminuição na incidência de efeitos adversos do tratamento imunossupressor. Embora não tenha sido incluído um grupo placebo, devido à pouca eficácia da associação de azatioprina e corticoides em modelos prévios, postula-se que a N-acetilcisteína foi o princípio mais ativo desta alternativa de tratamento.

Em pacientes com artrite, observa-se expressão de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas 1 e 6. A inflamação promove hiperplasia sinovial, formação de osteófitos, infiltração de células inflamatórias no tecido ósseo e na cartilagem e degeneração articular. Muitos desses processos estão relacionados com fenômenos de oxiredução, já que a atividade das células inflamatórias promove liberação de espécies reativas de oxigênio com deficiência relativa de antioxidantes. Em modelos *in vitro* e de experimentação, foi demonstrado que a N-acetilcisteína induz a liberação de citocinas inflamatórias, com recuperação da cartilagem,

embora não tenham sido demonstradas mudanças nos níveis articulares de ácido hialurônico.

A atividade da N-acetilcisteína pode se associar a efeitos antagonistas aos processos mutagênicos relacionados com a carcinogênese. Embora não existam estudos em humanos, os dados de modelos experimentais permitem supor que a N-acetilcisteína possa reduzir os processos bioquímicos significativos para a indução de neoplasias.

Em outro aspecto, o uso de doses altas de paracetamol está associado ao consumo das reservas hepáticas de glutatona, com necrose de hepatócitos, sendo potencialmente fatal. Como certos metabólitos do paracetamol podem se conjugar a um grupo tiol para posterior eliminação pelas vias biliares, a N-acetilcisteína está aprovada para o tratamento da intoxicação pelo paracetamol, reestabelecendo a reserva hepática de glutatona. A N-acetilcisteína reduz os processos de fibrose hepática, com menor degeneração dos hepatócitos causada pela exposição a outros tóxicos, como álcool ou metais pesados.

Ainda, a N-acetilcisteína parece ser uma alternativa eficaz na profilaxia da nefropatia por contraste. Esta é uma complicação da administração intravenosa de contraste; a incidência pode ser diminuída com medidas preventivas, como o uso de contrastes não iônicos de baixa osmolaridade e a hidratação dos pacientes. Em modelos clínicos e experimentais, a indicação de N-acetilcisteína parece diminuir o risco de lesão renal associada ao contraste. Do mesmo modo, tem sido proposto que a terapia com N-acetilcisteína poderia atenuar os danos causados pela reperfusion no contexto da isquemia miocárdica, já que estas lesões parecem ser o resultado da ação de espécies reativas de oxigênio liberadas pelos granulócitos.

A inflamação está relacionada com a liberação de espécies reativas de oxigênio. Estas moléculas podem estar relacionadas à disfunção endotelial. O aumento dos níveis do ânion superóxido e a inativação do óxido nítrico (NO) por ação do peroxinitrito causam um efeito facilitador da aterosclerose, assim como maior expressão de moléculas de adesividade celular (ICAM-1) e de adesividade celular vascular (VCAM-1). A diminuição da concentração de NO se relaciona com maior adesão dos monócitos e dos macrófagos às células endoteliais e com aumento da migração destes elementos do sistema imunitário para a íntima vascular. Estas anomalias desencadeiam processos proliferativos na parede dos vasos, com oxidação das partículas de lipoproteínas de baixa densidade, expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e formação e liberação de biomarcadores inflamatórios.

Neste contexto, os anti-inflamatórios, como a N-acetilcisteína, inibem a expressão de moléculas de adesividade celular medidas por citocinas. Ainda, este fármaco parece impedir a transcrição do fator nuclear kappa beta. Embora a N-acetilcisteína não altere a expressão de selectina E, outras moléculas com tiol poderiam atuar por esta via. Assim, a N-acetilcisteína, entre outros efeitos, diminui o estresse oxidativo induzido pelo fator de relaxamento endotelial e a expressão de ICAM-1 nas células endoteliais expostas ao tabagismo. A N-acetilcisteína é um antagonista do aumento dos níveis plasmáticos de leptina induzido por fenômenos de oxiredução. Ainda, a N-acetilcisteína estimula a eNOS, com maior síntese de NO; do mesmo modo, o aumento dos níveis de glutatona induzido pela N-acetilcisteína está relacionado à maior transcrição do gene da NO sintase, assim como o descrito para a eNOS. Consequentemente, este fármaco possui diversos efeitos anti-inflamatórios, relacionados, em sua maior parte, com a inibição das espécies reativas de oxigênio. Como consequência, observa-se potencial redução da disfunção endotelial

mediada por estas substâncias. A maior parte destes efeitos foi demonstrada em modelos *in vitro* e em ensaios experimentais com animais, não existindo dados de estudos clínicos em humanos.

Os resultados de modelos *in vitro* e de experimentos em animais mostraram que a N-acetilcisteína se correlaciona com efeitos inibitórios sobre reações moleculares e celulares associadas a processos de oxirredução. A N-acetilcisteína possui ações diretas e indiretas relacionadas aos efeitos antioxidantes; como consequência da inibição das reações pró-inflamatórias associadas à oxirredução, a N-acetilcisteína possui atividade anti-inflamatória. Estes efeitos antioxidantes parecem eficazes tanto em pacientes com fibrose pulmonar idiopática como naqueles com intoxicação pelo paracetamol. Em indivíduos com fibrose pulmonar, tem sido proposto o seu uso em associação à azatioprina e a corticoides, ou ainda como monoterapia. Em pacientes com DPOC, a N-acetilcisteína reduz o volume de hiperdistensibilidade pulmonar e, embora não seja recomendada sistematicamente, admite-se seu uso individualizado empiricamente. Na fibrose pulmonar idiopática, as recomendações britânicas aconselham o uso de N-acetilcisteína em associação a corticoides e imunossuppressores. As recomendações da *American Thoracic Society (ATS)* e da *European Respiratory Society (ERS)* têm recomendações semelhantes na fibrose pulmonar idiopática e ainda aceitam a opção de uso em monoterapia. Ainda, devido ao seu potencial anti-inflamatório, a N-acetilcisteína seria eficaz como inibidor de ações hepatotóxicas e nefrotóxicas.

✚ Informação adicional en  
www.siiic.salud.com/dato/resiic.php/133616

## Castração em pacientes com câncer de próstata

Journal of Urology 178(4):1290-1295, Oct 2007



Barcelona, España

A privação androgênica é a terapia sistêmica de escolha para os pacientes com câncer de próstata avançado, já que existem evidências de que esse tipo de neoplasia é dependente dos andrógenos. Nos últimos vinte anos, a castração cirúrgica foi substituída pelo uso de agonistas do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LH-RH, *luteinizing hormone releasing hormone*), os quais são eficazes e bem tolerados no tratamento do câncer de próstata. Diversos fármacos agonistas do LH-RH se mostraram tão eficazes quanto a orquiectomia bilateral, e ainda evitam o aumento dos eventos tromboembólicos associados aos estrógenos. O objetivo da castração

cirúrgica ou química é diminuir os níveis de testosterona, uma vez que é sabido que a supressão androgênica ineficaz está associada à maior mortalidade por câncer de próstata. Tradicionalmente, considera-se que existe resposta aos agonistas do LH-RH quando os níveis de testosterona estão abaixo de 50 ng/dl, porém, como não existem evidências de que esses níveis sejam clinicamente benéficos, atualmente se redefiniu a castração como a presença de níveis de testosterona abaixo de 20 ng/dl. Os autores afirmam que o valor de 50 ng/dl se baseia em métodos antigos de dosagem e que os métodos de análise automática permitem determinar mais adequadamente os níveis de testosterona. Um estudo que avaliou os níveis plasmáticos médios de testosterona em 35 indivíduos com câncer de próstata submetidos à orquiectomia bilateral encontrou o valor de 15 ng/dl (intervalo de confiança [95%]: 12 a 17 ng/dl, com variação de 10 a 30 ng/dl), motivo pelo qual os autores sugerem que 20 ng/dl seria o limite adequado para definir a castração.

Na maioria dos casos, são observados níveis de testosterona compatíveis com a castração após três ou quatro semanas de uso de agonistas do LH-RH, porém existe o risco de escape hormonal durante o tratamento, um fenômeno definido como aumento dos níveis de testosterona após a castração. Os escapes são indicadores de ineficácia da supressão, porém muitas vezes não são identificados pelos médicos, especialmente quando não é realizado o seguimento sistemático dos níveis hormonais. Ainda não se sabe com certeza se esses escapes afetam os resultados clínicos. O objetivo do presente estudo foi analisar a taxa de escape hormonal em pacientes tratados com agonistas de LH-RH durante três meses, considerando 20 ng/dl e 50 ng/dl como valores-limites de supressão.

Foram incluídos 73 pacientes com diagnóstico histológico de câncer de próstata tratados durante três meses com agonistas do LH-RH, seguidos por pelo menos um ano com, no mínimo, três dosagens dos níveis plasmáticos de testosterona. Em nenhum dos casos havia metástase. Em cinquenta pacientes, o primeiro tratamento foi a privação androgênica, enquanto nos demais pacientes a primeira medida foi a prostatectomia radical, sendo a privação androgênica um tratamento adjuvante por progressão dos níveis de antígeno prostático específico (PSA, *prostate specific antigen*), invasão das vesículas seminais ou gânglios positivos.

Todos os indivíduos receberam 50 mg/dia de bicatulamida duas semanas antes do início do tratamento com agonistas do LH-RH (28 pacientes continuaram recebendo bicatulamida durante a administração dos agonistas). Após essas duas semanas, foi realizada a administração dos agonistas do LH-RH de longa duração, medida que era repetida a cada noventa dias. A média de tempo de seguimento após a privação androgênica foi de 54,1 meses (variação: 13 a 240 meses), e durante esse período foram observados 41 eventos de progressão independente dos andrógenos (PIA), definida como o aumento dos níveis de PSA em três dosagens consecutivas. Foram determinados os níveis de testosterona a cada seis meses, junto com o PSA de controle. Foi considerado escape hormonal o aumento dos níveis de testosterona acima de 20 ng/dl. Os pacientes foram classificados em três grupos, de acordo com os resultados das três dosagens de testosterona: < 20 ng/dl (grupo 1), escape hormonal entre 20 e 50 ng/dl (grupo 2) ou escape hormonal > 50 ng/dl (grupo 3). A análise estatística foi realizada pelos testes qui-quadrado, Mann-Whitney, *log rank*, curva de Kaplan-Meier e modelo de regressão multivariada de Cox.

Em 33 pacientes, as dosagens de testosterona foram menores que 20 ng/dl, enquanto em 23 dos participantes pelo menos uma dosagem esteve entre 20 e 50 ng/dl;

em dezoito pacientes foi observado pelo menos um nível plasmático acima de 50 ng/dl. O resultado das três dosagens foi maior que 50 ng/dl (54.5 e 115.4 ng/dl) em três pacientes. A classificação de Gleason e a presença de escapes hormonais > 50 ng/dl foram as variáveis relacionadas com a sobrevida livre de PIA ( $p = 0.0096$  e  $p = 0.054$ , respectivamente). Estabelecendo-se o limite de 20 ng/dl para escape hormonal, não foi observada relação entre o escape e a sobrevida livre de PIA. A análise de regressão multivariada de Cox mostrou que os escapes hormonais acima de 50 ng/dl foram o único fator preditor de sobrevida livre de PIA ( $p = 0.008$ , risco relativo [RR] = 2.8; IC 95%: 1.3 a 5.9).

A sobrevida livre de PIA foi de 106 meses (IC 95%: 97 a 115) no grupo 1, noventa meses (IC 95%: 73 a 108) no grupo 2 e 72 meses (IC 95%: 33 a 111) no grupo 3. O menor valor-limite dos níveis de testosterona que permitiu diferenciar significativamente os grupos quanto à sobrevida livre de PIA foi de 32 ng/dl ( $p = 0.0258$ ); quando os níveis de testosterona estiveram abaixo desse valor, a média de sobrevida livre de PIA foi de 137 meses (IC 95%: 104 a 170), em comparação com 88 meses (IC 95%: 55 a 121) nos pacientes com algum escape hormonal acima de 32 ng/dl ( $p < 0.03$ ). Não foi observada relação significativa entre o tratamento com bicatulamida e a incidência de escapes hormonais (a taxa foi de 75.6% nos pacientes que receberam esse fármaco além dos agonistas do LH-RH, em comparação com 75.0% nos pacientes tratados apenas com agonistas;  $p = 0.957$ ). Entretanto, quando se utilizou o limite de 50 ng/dl de testosterona, a média de sobrevida livre de progressão do PSA foi de 115 meses (IC 95%: 53 a 172) e 32 meses (IC 95%: 19 a 45) quando utilizadas ambas as terapias ou apenas agonistas do LH-RH, respectivamente ( $p = 0.0249$ ). Quando se considerou o limite de 32 ng/dl, a média de sobrevida livre de PIA foi de 98 meses (IC 95%: 57 a 138) e 63 meses (IC 95%: 39 a 87) nos participantes tratados com ambos os fármacos ou com apenas o agonista, respectivamente ( $p = 0.3350$ ). Nos pacientes nos quais foram observados escapes hormonais acima de 32 ng/dl, a média de sobrevida foi de 126 meses (IC 95%: 86 a 167) e 104 meses (IC 95%: 77 a 132), respectivamente, conforme o tratamento realizado ( $p = 0.2801$ ).

O presente estudo demonstrou que os escapes hormonais de testosterona em pacientes submetidos à castração química são frequentes e têm impacto clínico na progressão dos níveis de PSA. Os resultados sugerem que o limite de concentração plasmática com impacto clínico nesses pacientes parece ser 32 ng/dl, pois escapes acima desse nível estão associados à sobrevida livre de PIA significativamente menor. Quando foi considerado o limite tradicional de 50 ng/dl, observou-se que o bloqueio androgênico com bicatulamida e agonistas do LH-RH pode ser benéfico. Os autores enfatizam a importância do seguimento com dosagens dos níveis de testosterona após a privação androgênica, pois esses níveis têm impacto sobre o prognóstico e o procedimento poderia permitir a modificação da dose dos agonistas do LH-RH para que se atingissem níveis menores de testosterona.

➤ Información adicional en  
[www.siiicsalud.com/dato/resic.php/145593](http://www.siiicsalud.com/dato/resic.php/145593)

## Comentario

A supressão hormonal é considerada o pilar do tratamento do câncer de próstata, tanto nos casos de doença localmente avançada<sup>1,2</sup> como em cenários de doença avançada.<sup>3</sup> Estas considerações foram originadas a partir de observações de Huggins et al.,<sup>4</sup> em que se identi-

ficou a testosterona como o principal responsável pelo estímulo tumoral prostático. Tal achado norteou, a partir de então, o estudo da gênese do câncer prostático e dos tratamentos potencialmente aplicáveis à doença. Desde a castração cirúrgica de cães, com redução significativa do volume tumoral e queda dos valores de antígeno prostático específico (PSA), até o desenvolvimento de mecanismos supressores do eixo que leva à produção dos hormônios sexuais (análogos LH-RH), não houve um dado sequer que questionasse essa relação.

Amplamente estudado e utilizado na prática clínica, o PSA ainda desempenha papel importante no rastreamento do câncer de próstata, apesar de todas as considerações aplicadas sobre essa conduta. Enquanto o estudo europeu ERSPC<sup>5</sup> mostrou redução de mortalidade específica no braço submetido ao screening com PSA (RR = 0.79), o estudo americano PLCO<sup>6</sup> encontrou taxas de mortalidade por neoplasia prostática semelhantes entre o grupo controle e os rastreados com dosagens seriadas de PSA. Ainda assim, mesmo com essa falta de consenso, a sua utilização nesse cenário baseia-se no baixo custo, no amplo acesso e na chance aumentada de diagnóstico precoce. Além de favorecer o rastreamento, o PSA é fundamental na estratificação de risco da doença inicial. Apesar da necessidade de melhor compreensão dos fatores de risco para a individualização terapêutica,<sup>7</sup> ele continua sendo uma ferramenta imprescindível na definição do melhor tratamento.

Embora reconheçamos essas utilidades, provavelmente a principal utilização do PSA, assim como de vários outros marcadores tumorais, encontra-se no seguimento do paciente e no acompanhamento da resposta aos tratamentos aplicados àquelas doenças recidivadas/avançadas. Mesmo com novas propostas de utilização de imagem como avaliação terapêutica (principalmente após o desenvolvimento de novos fármacos, como os inibidores da CYP-17), abrindo-se mão da mensuração isolada do PSA como definidor de conduta, essa dosagem seriada continua representando um parâmetro inequívoco de avaliação terapêutica. Considerando-se que 95% das neoplasias malignas de próstata expressam PSA, qualquer fator passível de interferência nesse resultado deve ser cautelosamente analisado e evitado.

Há várias causas para alterações dos valores de PSA, além da progressão do câncer: desde simples traumas locais até infecções gênito-urinárias, passando inclusive pelas elevações transitórias após o início do tratamento sistêmico da patologia (com o uso de análogos LH-RH). Entretanto, excluindo-se as causas não neoplásicas, mediante uma elevação desse marcador, estaria o paciente resistente à castração e, portanto, necessitaria de outra modalidade terapêutica?

Não necessariamente. E essa resposta parece de certa forma óbvia. Tal constatação passa pela confirmação de níveis suprimidos de testosterona. Entretanto, ¿teriam os valores de PSA alguma influência da cinética da testosterona, mesmo que no momento da refratariedade à castração esta estivesse suprimida? Mais: ¿teriam influência na sobrevida livre de progressão (recidiva bioquímica) possíveis oscilações dos níveis de testosterona durante o tratamento adjuvante?

Essas são algumas dúvidas que Morote et al. Buscaram esclarecer em sua publicação.<sup>8</sup> Com 73 pacientes alocados, todos com doença localizada e confirmada histologicamente, alguns submetidos a tratamento cirúrgico ( $n = 23$ ) seguido por hormonioterapia adjuvante ( $n = 3$ ) ou como terapêutica por recidiva bioquímica ( $n = 20$ ), outros a tratamento concomitante definitivo radio-hormonioterápico ( $n = 50$ ), buscou-se conhecer

a cinética da testosterona e as possíveis implicações nos valores de PSA.

Todos os pacientes foram submetidos à profilaxia de flair com bicalutamida 50 mg/dia, tendo recebido em seguida agonista LH-RH de longa duração (de noventa em noventa dias) por período variável de acordo com a indicação clínica. Com um seguimento médio de 54 meses associado a três dosagens semestrais de testosterona, houve 41 casos de progressão de PSA independente dos androgênios (confirmada por três dosagens seriadas, mensalmente). Em relação às medidas de testosterona, foi denominado rebote aquele quadro em que elevações séricas acima de 20 ng/ml foram confirmadas. Para interpretação, todos os pacientes foram subdivididos: aqueles com todas as medidas de testosterona abaixo de 20 ng/ml, os que apresentaram entre 20-50 ng/ml e ainda aqueles com ao menos uma dosagem acima de 50 ng/ml.<sup>8</sup>

Após tais estratificações, observou-se que:<sup>8</sup> 1) metade dos pacientes manteve níveis suprimidos de testosterona de forma permanente; 2) apenas três pacientes apresentaram elevações acima de 50 ng/ml.

Os resultados mostraram que, juntamente com o Score de Gleason ( $p = 0.0096$ ), a ocorrência de rebote ( $p = 0.0054$ ) foi a única variável relacionada com a redução da sobrevida livre de progressão de PSA independente de androgênio (PIA).<sup>8</sup>

Esses achados levaram à reanálise dos pacientes e de suas dosagens séricas de testosterona e PSA. A observação dos dados permitiu concluir que o valor mínimo de testosterona relacionado à diferença na PIA é 32 ng/ml. Assim, aqueles pacientes que tiveram as três medidas abaixo desse valor registraram sobrevida livre de progressão de 137 meses, contra 88 meses daqueles pacientes que apresentaram ao menos uma elevação de testosterona de 33 ng/ml ou mais. O uso de bicalutamida não alterou os resultados.<sup>8</sup>

Esses dados nos levam às seguintes dúvidas: 1) a redução da sobrevida livre de progressão pode indicar menor sobrevida global? 2) talvez ainda mais importante que a primeira questão seja saber se o diagnóstico de recidiva bioquímica ou resistência à castração está sendo feito de forma incorreta em alguns casos e, por isso, pacientes têm sido expostos a outras terapias precocemente?

Não há dados consistentes para responder a tais perguntas. O que a publicação em questão parece demonstrar com certa clareza (levando-se em consideração todas as limitações do estudo, principalmente pela amostra tão reduzida) é que a manutenção da supressão androgênica sem a ocorrência de rebote oferece ao paciente um intervalo consideravelmente maior livre de outras modalidades terapêuticas.<sup>8</sup>

Isto posto, e atentos ao fato de que até o presente momento a dosagem de PSA é o principal fator modificador de conduta no tratamento do câncer de próstata, é necessário entender melhor de que forma podemos evitar oscilações nesse valor, buscando reduzir intervenções desnecessárias e aumentando a estabilidade da doença.

#### Referências bibliográficas

1. J Clin Oncol 33(4):332, 2015.
2. N Engl J Med 360(24):2516, 2009.
3. J Clin Oncol 25(12):1596, 2007.
4. J Urol 168(1):9-12, 2002.
5. N Engl J Med 360(13):1320, 2009.
6. N Engl J Med 360(13):1310, 2009.
7. Can Urol Assoc J 6(2):121-127, 2012.
8. The Journal of Urology 178:1290-1295, 2007.

## Curcumina e condrócitos articulares

Osteoarthritis and Cartilage 18(2):141-149, Feb 2010



Lieja, Bélgica

Existem evidências de que a osteoartrite não é apenas a via final comum do envelhecimento e das lesões articulares, mas sim uma doença articular ativa com importante componente inflamatório. Como a expectativa de vida da população e cada vez maior, esse quadro provavelmente representará um problema de saúde pública significativo, especialmente porque as manifestações clínicas podem demorar vários anos para aparecer.

A osteoartrite representa uma das dez doenças mais incapacitantes dos países industrializados, e a maioria dos indivíduos com mais de 65 anos de idade já apresenta algum sinal radiográfico da doença em pelo menos uma articulação (ela é pouco frequente antes dos 40 anos de idade). A osteoartrite é a principal causa de incapacidade física em idosos em todo o mundo, e calcula-se que mais de oito milhões de indivíduos no Reino Unido e 20 milhões nos Estados Unidos apresentem essa doença. A estimativa é que, em 2030, 20% dos adultos da Europa Ocidental e da América do Norte serão afetados. Nos Estados Unidos, a combinação de artrite reumatoide e osteoartrite afeta até 46 milhões de indivíduos, o que em 2003 representou um custo de 128 milhões de dólares para o sistema de saúde.

Não existem muitos fármacos que modifiquem a evolução da doença nem tratamentos com grande eficácia para esse quadro, que habitualmente é tratado com analgésicos e anti-inflamatórios, esteroides ou não esteroides (que combatem apenas os sintomas, diminuindo a dor e a inflamação). O objetivo da presente revisão foi analisar as propriedades anti-inflamatórias e bioquímicas da curcumina (diferuloimetano, composto extraído das raízes de *Curcuma longa*) e seu potencial no tratamento de pacientes com osteoartrite. Existem dados sobre as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antissépticas e antineoplásicas da curcuma, que é utilizada há muito tempo na medicina chinesa e ayurvédica como anti-inflamatório.

Foi realizada uma busca de estudos *in vivo* (tanto em seres humanos como em animais) e *in vitro* nas bases de dados informatizadas e incluídos apenas aqueles nos quais o composto utilizado está disponível comercialmente e contém pelo menos 80% de curcumina.

A curcuma é uma especiaria e um remédio tradicional utilizada há séculos nas culturas orientais para tratar sintomas gastrointestinais e outros quadros.

Ela é usada na Índia há mais de 4 000 anos e, atualmente, é empregada no preparo da maioria dos pratos de carne e vegetais desse país. A curcuma também faz parte da tradição culinária árabe, judaica, turca e persa, mas foi entre as décadas de 1970 e 1980 que

pesquisadores descobriram suas propriedades anti-inflamatórias. A curcumina representa aproximadamente 5% do peso da curcuma e é o composto biologicamente ativo mais importante da especiaria, do qual são extraídas as propriedades medicinais.

A absorção e o metabolismo da curcumina no trato gastrointestinal representam um problema *in vivo*, pois essa proteína perde suas propriedades rapidamente; quando administrada por via oral, sua biodisponibilidade é baixa, e grande parte da substância é convertida em glicuronídeos e sulfatos, formando compostos sem o mesmo nível de atividade biológica (por exemplo, em relação a sua capacidade de inibir a produção de prostaglandina E2) que tem a curcumina original. Existem evidências de que a curcumina e seus derivados se acumulam no tecido gastrointestinal, e a administração dessa proteína por via oral não parece ser eficaz para que ela se distribua por órgãos além, do trato gastrointestinal. A ingestão de formulações de curcumina dissolvida em azeite poderia evitar parte da metabolização intestinal, e sua absorção no tecido linfático poderia impedir a primeira passagem hepática. Existem outras estratégias para melhorar a biodisponibilidade oral do composto. A curcumina é insolúvel em água e soluções aquosas, motivo pelo qual nos estudos *in vitro* é necessário utilizar etanol, sulfóxido de dimetila ou acetona como solventes.

O uso da curcumina em concentrações de 10 µM associa-se a efeitos antiproliferativos e apoptóticos sobre as células sinoviais e, em doses de 10 a 50 µM, diminui a viabilidade celular de forma dose-dependente; na dose de 20 µM, a curcumina melhora a indução pelo celecoxibe da apoptose das células sinoviais das articulações com osteoartrite, porém não é observado efeito apoptótico com o uso isolado da curcumina. A importância desse achado e que os fibroblastos sinoviais secretam mediadores inflamatórios e promovem a destruição da articulação, sendo assim reconhecidos como um fator importante na patogênese da osteoartrite. A indução de apoptose dessas células para provocar a remissão a longo prazo e um objetivo terapêutico interessante, porém a concentração de curcumina necessária para observar esse efeito é pelo menos três vezes maior que a concentração plasmática máxima detectada com sua administração por via oral. Foi observado que a curcumina é capaz de reverter as alterações degenerativas nos condrocitos estimulados com interleucina (IL) 1beta, assim como antagonizar a ativação da caspase 3 por esta citocina, de forma dependente do tempo, tendo assim efeitos antiapoptóticos.

A patogênese e a progressão da osteoartrite dependem, em parte, de espécies reativas de oxigênio, especialmente do óxido nítrico, peroxinitrito e anion superóxido, que degradam a cartilagem e atuam como moléculas de sinalização celular que favorecem o catabolismo. Em estudos *in vitro*, observou-se que a curcumina é capaz de neutralizar o efeito das espécies reativas de oxigênio e do nitrogênio, porém não se sabe se ela age diretamente como um antioxidante *in vivo*. É possível que a curcumina tenha ação antioxidante indireta pela inibição da atividade das enzimas inflamatórias, como a MMP-9, ou por favorecer a síntese de glutatona, um importante antioxidante intracelular. A curcumina também inibe a fosfolipase A2, a ciclo-oxigenase 2 (por inibição de sua transcrição, mediada pelo fator nuclear kappa B [NF-κB]) e a lipo-oxigenase 5 em células cultivadas, reduzindo assim a síntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos.

Em estudos com fibroblastos sinoviais cultivados de pacientes com artrite reumatoide, observou-se que o fator de inibição da migração de macrófagos regula positivamente o RNA mensageiro que codifica enzimas inflamatórias MMP, sendo que esse processo pode ser

inibido pela curcumina. A curcumina também é capaz de suprimir a IL-1beta e a expressão genética das enzimas MMP-1, MMP-3, MMP-9 e MMP-13 induzidas por oncostatina M (membro da superfamília da IL-6, cujo nível está aumentado nos pacientes com osteoartrite e que tem ação sinérgica com a IL-1beta no favorecimento da degradação da cartilagem) dos condrocitos humanos, pela inibição da ativação e da translocação nuclear da NF-κB. A curcumina também parece suprimir a ativação do fator de transcrição AP-1, que está relacionado com processos de diferenciação, proliferação e apoptose, além da ativação de outros genes e vias pro-inflamatórias.

A curcumina parece ter vários efeitos benéficos sobre diversos tipos de células *in vitro*, motivo pelo qual foram iniciados diferentes estudos clínicos para avaliar seu uso em seres humanos. Entretanto, existem dúvidas a respeito de sua biodisponibilidade por via oral e sobre a possibilidade de se reproduzirem os resultados *in vivo*. Diversos estudos embasam a conclusão de que a curcumina beneficia os pacientes, podendo evitar ou retardar o aparecimento da osteoartrite, o que está associado a redução da atividade de degradação enzimática e dos efeitos de expressão genética anabólica, além da inibição de mediadores inflamatórios (o que é potencialmente útil nos quadros articulares inflamatórios crônicos), sem efeitos gastrointestinais adversos (e, possivelmente, com proteção da mucosa gástrica). Não se sabe se doses altas, para melhorar a biodisponibilidade oral do fármaco, poderiam causar efeitos adversos, e até existem evidências de que, em altas concentrações, a curcumina se associa a citotoxicidade nos condrocitos.

 Información adicional em [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144970](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/144970)

## Uso profilático do *Lactobacillus reuteri* DSM 17938

*Jama Pediatrics* 168(3): 228-233, Mar 2014



Bari, Itália

Os distúrbios gastrointestinais funcionais (DGFs) são definidos como a combinação variável de sintomas gastrointestinais crônicos ou recorrentes que não podem ser explicados por anomalias estruturais ou bioquímicas. Como na pediatria esses quadros clínicos dependem da idade, foram estabelecidos dois conjuntos de critérios para o diagnóstico: um para lactentes e bebês, até os 4 anos de idade, e outro para crianças e adolescentes, entre 4 e 18 anos. As cólicas infantis, o refluxo gastroesofágico e a constipação são os DGFs mais frequentes na pediatria

durante os primeiros seis meses de vida, e muitas vezes provocam internações hospitalares, alterações nutricionais, uso de medicamentos e ansiedade dos pais, o que leva ao absenteísmo no trabalho, com consequências sociais importantes. Embora esses processos geralmente sejam autolimitados, em muitos casos são observadas inflamação de baixo grau da mucosa e alterações motoras ou imunes, o que pode representar um fator de risco para o aparecimento da síndrome do intestino irritável (SII) e problemas psicológicos durante toda a vida.

Diversos estudos observaram que a microbiota intestinal tem papel importante na patogenia dos DGFs, motivo pelo qual foi levantada a hipótese de que o tratamento com probióticos poderia ser útil nos quadros de cólicas, refluxo e constipação, pela ação na modulação da inflamação intestinal. O objetivo do presente estudo clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo foi avaliar se a suplementação oral com *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 durante os três primeiros meses de vida diminui o risco de aparecimento desses distúrbios em neonatos nascidos a termo.

Foram incluídos pacientes avaliados em nove centros pediátricos italianos que nasceram entre 37 e 41 semanas de gestação, com idade menor ou igual a uma semana no momento da inclusão no estudo, peso ao nascimento adequado para a idade gestacional, pontuação de Apgar > 8 com dez minutos do nascimento, ausência de anomalias congênitas ou alterações clínicas ou físicas observadas durante o exame físico e que não haviam recebido antibióticos ou probióticos antes da inclusão no estudo. Os participantes foram randomizados para receber  $1 \times 10^8$  unidades formadoras de colônias de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ou placebo por via oral, uma vez ao dia, durante noventa dias. Foi solicitado aos pais das crianças que registrassem o número de episódios diários de refluxo (definido como a passagem de conteúdo gástrico para a faringe), os períodos de choro inconsolável (em minutos por dia) e o número de evacuações diárias; além do número de consultas pediátricas, alterações da alimentação, internações hospitalares, procura por serviços de emergência pediátrica, intervenções farmacológicas e número de dias de absenteísmo dos pais no trabalho. Foi monitorada a ocorrência de eventos adversos e feita uma análise dos custos. Para a análise estatística, foram realizados os testes *t* e do qui-quadrado e considerados valores significativos de  $p < 0.05$ .

Inicialmente foram incluídos 589 neonatos, dos quais 468 completaram os três meses de seguimento do estudo, sendo que 238 receberam o probiótico. Os motivos que fizeram com que alguns pacientes não completassem o seguimento de três meses foram: abandono voluntário do estudo, violações do protocolo, mudança de endereço, uso de antibióticos ou inibidores da bomba de prótons ou outros antiácidos. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos no início do estudo.

Após um mês de intervenção, o grupo dos neonatos que receberam *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 apresentou menor tempo de choro e maior frequência de evacuações, sem diferenças significativas quanto ao número de refluxos por dia, em comparação com o grupo placebo. Ao final dos três meses de seguimento, essas diferenças foram mantidas e ainda houve menor frequência de refluxos no grupo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 em relação ao grupo placebo. Não foram observados eventos adversos associados à intervenção. O número de procura por serviços de emergência pediátrica, o número de dias de absenteísmo dos pais no trabalho e o uso de fármacos para a melhora da função gastrointestinal também foram significativamente menores no grupo

probiótico, em comparação com o grupo placebo.

Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à necessidade de modificar a dieta da criança.

Os custos para a família e para a comunidade também foram menores no grupo que fez suplementação com *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

Embora as cólicas não sejam consideradas um problema de saúde importante, elas são a causa de 10% a 20% das consultas pediátricas durante os primeiros quatro meses de vida da criança, e podem provocar ansiedade, cansaço e estresse nos pais. Aproximadamente 50% dos lactentes saudáveis com menos de três meses de vida apresentam refluxo pelo menos uma vez por dia, e esse fenômeno representa 25% das consultas pediátricas e 3% das consultas com gastroenterologistas pediátricos.

A constipação é a causa de 3% das consultas pediátricas e pode ter impacto importante sobre a qualidade de vida da criança e da família. Os DGFs do período neonatal são geralmente considerados autolimitados, embora em alguns estudos tenha sido relatado que essas condições são eventos traumáticos precoces, preditores de diversas doenças tardias, como a migrânea.

Em outros estudos dos mesmos autores, foi observado que a presença de antecedentes de cólica, refluxo ou constipação na infância foi maior nas crianças com diagnóstico de SII, em comparação com as crianças que não apresentavam essa doença. É provável que esses efeitos nocivos ao nascimento, como a sucção gástrica ou as alterações da microbiota intestinal, promovam o aparecimento de hipersensibilidade visceral (com alterações da permeabilidade da mucosa, mudanças no equilíbrio da flora entérica e inflamação de baixo grau da mucosa) a longo prazo, o que desencadearia os distúrbios funcionais.

Em diversos estudos foi observada uma associação entre o estresse e a ansiedade materna durante a gestação e o maior choro da criança nas primeiras semanas de vida. A modificação da colonização da fase neonatal com a administração de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 melhoraria a permeabilidade intestinal.

O presente estudo observou que a administração de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 no início da vida (os primeiros três meses) associa-se à redução da incidência de choro inconsolável, refluxo e constipação funcional, sem eventos adversos e com boa tolerabilidade. Essa intervenção também está relacionada a menores custos para a família e a comunidade.

 Información adicional em [www.siic.salud.com/dato/resiic.php/144971](http://www.siic.salud.com/dato/resiic.php/144971)

 Información adicional em [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **EUROPEAN PHARMA 2015, European Pharma Congress**  
Valencia, España  
25 al 27 de agosto de 2015  
[europe.pharmaceuticalconferences.com](http://europe.pharmaceuticalconferences.com)
- **28<sup>th</sup> ECNP Congress**  
Amsterdam, Países Bajos  
29 de agosto al 1 de septiembre de 2015  
[www.ecnp-congress.eu/](http://www.ecnp-congress.eu/)
- **EUROTOX, 51<sup>th</sup> Congress of the European Societies of Toxicology**  
Porto, Portugal  
13 al 16 de septiembre de 2015  
[www.eurotox2015.com](http://www.eurotox2015.com)
- **36° Congreso de la Sociedad Española de Farmacología**  
Valencia, España  
16 al 18 de septiembre de 2015  
[www.socesfar.com](http://www.socesfar.com)
- **BIOPHARMA 2015, International Conference and Expo on Biopharmaceutics**  
Baltimore, EE.UU.  
21 al 23 de septiembre de 2015  
[biopharmaceutics.pharmaceuticalconferences.com](http://biopharmaceutics.pharmaceuticalconferences.com)
- **28<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine**  
Berlín, Alemania  
3 al 7 de octubre de 2015  
[www.esicm.org/events/annual-congress](http://www.esicm.org/events/annual-congress)
- **IX Congreso Nacional de Atención Farmacéutica**  
Toledo, España  
15 al 17 de octubre de 2015  
[info@congresoaf.com](mailto:info@congresoaf.com)  
[www.congresoaf.com](http://www.congresoaf.com)
- **10<sup>th</sup> International Congress of de INA**  
Jerusalén, Israel  
14 al 16 de octubre de 2015  
[www.ina2015.com](http://www.ina2015.com)
- **XIX Congreso Nacional Farmacéutico**  
Córdoba, España  
22 al 24 de octubre de 2015  
[congral@redfarma.org](mailto:congral@redfarma.org)  
[www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com)
- **60° Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. SEFH 2015**  
Valencia, España  
10 al 13 de noviembre de 2015  
[60congreso.sefh.es](http://60congreso.sefh.es)
- **3<sup>er</sup> Congreso de Oncología Médica y Farmacia Oncológica. Tendiendo Puentes**  
Toledo, España  
26 al 28 de noviembre de 2015  
[tendiendopuentes@doctaforum.com](mailto:tendiendopuentes@doctaforum.com)  
[www.seom.org](http://www.seom.org)
- **10<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity**  
Leipzig, Alemania  
6 al 10 de abril de 2016  
[autoimmunity.kenes.com](http://autoimmunity.kenes.com)
- **4<sup>th</sup> Annual Biosimilars & Biobetters Congress 2016**  
Londres, Reino Unido  
Abril de 2016  
[www.biosimilars-congress.com](http://www.biosimilars-congress.com)