VOL. 08 - Nº 22 - 2022 • ISSN 2447-9071

RBMC

Revista Brasileira Militar de Ciências

FACULDADE
DA POLÍCIA MILITAR

Órgão oficial de divulgação da Faculdade da Polícia Militar

Copyright © 2022 Faculdade da Polícia Militar

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

Rev Revista Brasileira Militar de Ciências. / Waldemar Naves do Amaral (org.). - Goiânia: Conexão Propaganda e Editora, 2022.
35p.: il.

Modo de acesso: https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc

ISSN 2447-9071 (versão on-line)

1. Substâncias- psicóticas. 2 Policia- militar. 3. Docência . 4.Medicina. I.Título.

CDU: 61 (051)

DIREITOS RESERVADOS - É proibida a reprodução total ou parcial da obra, de qualquer forma ou por qualquer meio sem a autorização prévia e por escrito do autor. A violação dos Direitos Autorais (Lei n.º 9610/98) é crime estabelecido pelo artigo 48 do Código Penal.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei nº 9610 (09/02/98). Nenhuma parte poderá ser reproduzida sem autorização prévia, por escrito, da Fundação Tiradentes, Associação Brasileira de Saúde das Polícias Militares e Corpo de Bombeiros Militares e Academia Nacional de Saúde das Policias Militares e Corpos de Bombeiros Militares do Brasil, sejam quais forem os meios empregados.

COORDENAÇÃO

Comunicação Social da Fundação Tiradentes
Av. Contorno, nº 2.185 -Setor Central - Goiânia-GO
CEP: 74055-140 / Telefone: (62) 3269-3348

Conexão Propaganda e Editora
Rua 251, Nº 85, Quadra 35 - Lote 09, CEP: 74610-170
Setor Leste Universitário - Goiânia - Goiás / Brasil
Telefone: (62) 3229-6147 - Email: comercial@conexaopro.com.br

EXPEDIENTE

Revista Brasileira Militar de Ciências
Órgão oficial de divulgação da Faculdade da Polícia Militar.

EDITOR CHEFE

Prof. Dr. Waldemar Naves do Amaral
Diretor Acadêmico da Faculdade da Polícia Militar

EDITORES ADJUNTOS

Prof. Dr. Sérgio Henrique Nascente Costa

Prof. Dr. Rogério José de Almeida

CONSELHO EDITORIAL

Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha
(Universidade Federal de Goiás – UFG)
Prof. Dr. Maurício Yonamine
(Universidade de São Paulo – USP)
Prof. Dr. Rhonan Ferreira da Silva
(Universidade Federal de Goiás – UFG)
Prof. Dr. Stephan Pflugmacher Lima
(Faculty of Biológica and Environmental Science – Finlandia)
Prof. Dr. Tiago Severo Peixe
(Universidade Estadual de Londrina – UEL)
Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel
(Pontifícia universidade Católica de Goiás – PUC Goiás)
Prof. Dr. Sidnei Moura e Silva
(Universidade de Caxias do Sul)
Profa. Dra. Jéssica Cristina dos Santos
(Radboud University – Holanda)

EDITORES ASSOCIADOS

Cel. Cléber Aparecido Santos
Ten. Cel. Maria Bárbara Franco Gomes
Cap. Hérika Gomes Falcão
Prof. Dr. Ademir Schmidt
Profa. Dra. Alessandra Marques Cardoso
Prof. Dr. Clayson Moura Gomes
Prof. Dr. Frank Sousa Castro
Prof. Dr. Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho
Profa. Dra. Isabela Cinquini Junqueira
Profa. Dra. Patrícia dos Santos
Prof. Dr. Roberpaulo Anacleto Neves
Profa. Dra. Suzy Darlen Soares de Almeida
Profa. Dra. Vania Cristina Rodríguez Salazar

REGRAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista Brasileira Militar de Ciências se utiliza do sistema de revisão por pares (peer review) dos manuscritos submetidos para publicação. Todos os manuscritos submetidos passam por uma avaliação inicial do Editor Chefe ou Adjunto no que se refere à formatação, língua e regras da revista. Em um segundo momento o artigo é enviado a dois pareceristas ad hoc específicos da área do artigo para avaliação, comentários, sugestões, adequações, dando o seu parecer sobre a aceitabilidade do artigo. Essa etapa tem uma duração máxima de 15 dias. Os pareceristas submetem as avaliações no sistema da revista. Em seguida o Editor Chefe ou Adjunto fará a devolutiva do parecer ao autor de correspondência do manuscrito, para as devidas adequações, aprovação ou recusa do manuscrito. No caso de adequações ou correções, os autores terão, no máximo, quinze dias para a devolução ao Editor Chefe ou Adjunto, por meio do sistema da revista.

O processo se repete com o Editor Chefe ou Adjunto que deverá conferir se foram atendidas as sugestões e adequações junto com os pareceristas ad hoc, em um prazo de até cinco dias. Cumprida essa fase, o Editor Chefe ou Adjunto é comunicado via parecer e esse comunicará o autor de correspondência. Os manuscritos são aceitos levando-se em consideração a originalidade, relevância e a contribuição científica de acordo com a abrangência e escopo da Revista Brasileira Militar de Ciências.

INSTRUÇÃO AOS AUTORES

Antes da submissão de um manuscrito os autores devem se inteirar do escopo da Revista Brasileira Militar de Ciências, suas características, processo de revisão e políticas editoriais. Os autores devem estar cientes e ter a certeza que o manuscrito não foi publicado anteriormente e que não está em fase de avaliação por outro periódico. No ato da submissão os autores assumem a responsabilidade por não estarem usando dados falsos ou copiados (plagiados). A Revista Brasileira Militar de Ciências se utiliza de métodos eletrônicos para identificação de similaridade que, se detectado, será devolvido imediatamente aos autores. Todos os manuscritos, ao serem submetidos, deverão apresentar obrigatoriamente a seguinte documentação:

Autoria: Cada pessoa consignada como autor deve ter participado efetivamente do trabalho e assumir a responsabilidade pública pela parte do artigo com a qual contribuiu e o documento submetido deve ter sido cuidadosamente lido por todos os autores, que devem concordar com o seu conteúdo. Esses aspectos devem fazer parte de uma declaração de responsabilidade pela autoria.

Direitos autorais: Os autores devem assinar o documento de transferência de direitos autorais à Revista Brasileira Militar de Ciências.

Conflito de interesses: Devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho, tais como a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou dos equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em suas concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.

Aspectos éticos: Todos os manuscritos que lidem com qualquer tipo de participação humana devem estar devidamente documentados de todo o processo de avaliação por um Comitê de Ética em Pesquisa, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), seguindo as Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde.

Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir na seção Métodos, declaração de que os sujeitos do estudo assinaram o termo de consentimento livre e informado, bem como o(s) nome(s) do(s) Comitê(s) de Ética e o(s) número(s) do(s) parecer(es).

No caso de trabalhos envolvendo experimentação animal, os autores devem indicar na seção Material e Métodos que foram seguidas as normas contidas no Council for International Organization of Medical Sciences (CIOMS) Ethical Code for Animal Experimentation (WHO Chronicle 1985; 39(2):51-6) e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA (www.cobea.org.br), e deverão estar de acordo com a Lei Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008 (Lei Arouca), e com avaliação de uma Comissão de Ética no Uso de Animais. Deverão ainda contemplar, ainda, a Declaração dos Direitos do Homem e do Animais.

Todos os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e clínicos (clinical trials) submetidos à publicação devem ter o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa é uma orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine, disponível em http://clinicaltrials.gov/ct/gui.

PREPARAÇÃO DO MANUSCRITO

1) Primeira Página

a) Título do artigo em português e inglês, que deverá ser conciso, porém informativo;
b) Nome completo de cada autor, sem abreviações;
c) Afiliação institucional (nome completo da instituição a que está afiliado);
d) Nome, endereço, telefone e e-mail do autor correspondente;

2) Idiomas

Serão aceitos artigos em Português e Inglês. No caso da língua inglesa o manuscrito deverá ser traduzido por um especialista ou empresa com certificação nesse tipo de serviço. A editoria da Revista Brasileira Militar de Ciências não faz correções da língua inglesa.

3) Resumo e Abstract

Deve haver uma versão do Resumo em Português e um abstract em inglês com, no máximo, 300 palavras. Ambas as versões devem ter o mesmo conteúdo. O resumo expressará o assunto tratado, ressaltando, em seguida, os objetivos, os métodos, os resultados e as conclusões. Devem acompanhar resumo e abstract entre três e seis palavras-chaves e keywords provenientes do DeCS, separadas por ponto e vírgula.

4) Tipos de trabalhos aceitos

a) Artigo Original: Deve conter Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se houver), Referências. O trabalho deverá ter no máximo 5.000 palavras (incluindo as referências), autores até seis, quadros, tabelas e figuras (ilustrações, fotos e gráficos) até cinco e conter até 30 referências. Caso seja necessário, Resultados e Discussão podem aparecer conjuntamente em um mesmo título.

b) Artigo de Revisão: Revisões (integrativa, sistemática e metanálise) abordando tema de importância para a área. Deverá ter até 5.000 palavras (incluindo as referências), tabelas, e figuras (ilustrações, fotos e gráficos) até o número de cinco e no máximo 60 referências;

FORMATAÇÃO GERAL

1) Formato: O trabalho deve ser apresentado em formato A4 (21 x 29,7 cm) utilizando-se WORD para Windows. A fonte a ser utilizada é Times New Roman, tamanho 12 para o texto e 11 para legendas de figuras e tabelas. Os pés de tabelas o tamanho da fonte deverá ser 10. Todos os capítulos primários e secundários do manuscrito devem ser tamanho 12 com a primeira letra maiúscula e negrito.

2) Margens: As folhas devem apresentar margem esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2,5cm. Layout de cabeçalho de 1,25 cm e de rodapé 2,5 cm.

3) Espaçamento: Todo o texto deve ser digitado com espaço 1,5 e justificado. As legendas das ilustrações e tabelas devem ser digitadas em espaço simples, justificado. As referências, ao final do trabalho, devem ser separadas entre si por espaço 1,5 e justificado, sem recuo da segunda linha e formatação do parágrafo de 6 pontos após.

4) Paginação: Todas as folhas do trabalho devem ter a numeração começando a partir da primeira folha de parte textual (Introdução), em algarismos arábicos, no canto superior direito da folha, tamanho 11.

5) Abreviaturas e Siglas: Quando aparece pela primeira vez no texto, a forma completa do nome precede a sigla, colocada entre parênteses. Exemplo: Faculdade da Polícia Militar (FPM). **6) Quadros, figuras, tabelas e gráficos:** Devem ser inseridos no corpo do texto com antecedência chamada textual.

7) Citações: Devem seguir a formatação Vancouver. As referências devem ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Identificar as referências no texto, nos quadros e nas legendas com algarismos arábicos sobrescritos. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, sendo separadas por um traço (Exemplo: 6-14).

8) Agradecimentos: São opcionais e, quando presentes, devem aparecer antes das referências bibliográficas.

9) Fonte de financiamento: De acordo com a Portaria n. 206 de 4 de setembro de 2018, todos os trabalhos produzidos ou publicados, em qualquer mídia, que decorram de atividades financiadas, integral ou parcialmente, pela CAPES deverão, obrigatoriamente, fazer referência ao apoio recebido. A Revista Brasileira Militar de Ciências amplia essa obrigatoriedade para todo e qualquer instituição que tenha financiado a pesquisa a ser publicada na revista.

10) Referências: A listagem das referências bibliográficas segue a formatação de texto indicada, por número em estilo Vancouver.

Declaração de Direito Autoral

A submissão de originais para a Revista Brasileira Militar de Ciências implica na transferência, pelos autores, dos direitos de publicação digital. Os autores somente poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações indicando claramente a Revista Brasileira Militar de Ciências como o meio da publicação original. Em virtude de ser uma revista de acesso aberto, permite-se o uso gratuito dos artigos em aplicações educacionais, científicas, não comerciais, desde que citada a fonte (por favor, veja a LicençaCreative Commons no rodapé desta página)

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

ÍNDICE

Agentes químicos lacrimogêneos (ortoclorobenzilmalononitrilo e capsaicina): mecanismos de ação, desenvolvimento de tolerância e termogênese 08

FELIPE OPPENHEIMER TORRES

Konzo: intoxicação crônica por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta Crantz*) 14

STHÉFANNY CORREIA BALDUINO SILVA, ALESSANDRA MARQUES CARDOSO

Aspectos farmacológicos e toxicológicos da *Erythroxylum coca*: uma revisão 20

ISADORA SOARES DE LIMA, CLAYSON MOURA GOMES, VANIA CRISTINA RODRIGUEZ SALAZAR

Prevalência de intolerância à lactose em pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital do Policial Militar de Goiás 29

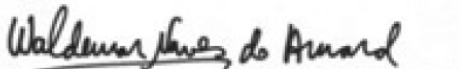
GABRIELA SANTOS SILVA, ISADORA MENDONÇA NASCENTE, SÉRGIO HENRIQUE NASCENTE COSTA

Atividade militar e a ciência

A Revista Brasileira Militar de Ciências (RBMC) é um periódico quadrimestral de publicação técnico-científica, de Revisão Duplo-Cega por Pares (Double Blind Peer Review) da Faculdade da Polícia Militar (FPM), em meio eletrônico, que tem como a sua base fundamental a publicação de estudos interdisciplinares em todas a grandes áreas do conhecimento, em parceria com o Grupo de Epidemiologia e Pesquisa (GEP) do Comando de Saúde da Polícia Militar do Estado de Goiás. O objetivo principal é divulgar estudos que contribuam com a disseminação do conhecimento nas áreas de Ciências Militares e Tecnológicas, Ciências Humanas, Jurídicas e Sociais, Ciências da Saúde, Ciências Biológicas e do Meio Ambiente. A RBMC recebe submissões em suas seções: Artigos originais provenientes de pesquisas (quantitativas e/ou qualitativas) e artigos de revisão (integrativa, sistemática e metanálise). A RBMC estimula a publicação de trabalhos provenientes de variadas fontes, sendo aberta a contribuições nacionais e internacionais. Está devidamente cadastrada com o número internacional ISSN (2447-9071) que normatiza as publicações seriadas. A RBMC não cobra nenhuma taxa dos autores para submeterem ou publicarem seus artigos. O acesso ao conteúdo publicado é gratuito e livre.

TEN. CEL. CLEBER APARECIDO SANTOS

DIRETOR GERAL DA FACULDADE DA POLÍCIA MILITAR



CEL. WALDEMAR NAVES DO AMARAL

EDITOR-CHEFE DA REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v8i22.142

Agentes químicos lacrimogêneos *(ortoclorobenzilmalononitrilo e capsaicina)*: mecanismos de ação, desenvolvimento de tolerância e termogênese

Tear chemical agents (orthochlorobenzylmalononitrile and capsaicin): mechanisms of action, development of tolerance and thermogenesis

Felipe Oppenheimer Torres[1]

[1]*Polícia Militar de Santa Catarina – Batalhão de Polícia de Choque (BPCHOQUE)*

Resumo

O presente artigo tem por objetivo abordar pontos importantes sobre os dois principais agentes químicos lacrimogêneos utilizados pelas Polícias Militares do Brasil: o ortoclorobenzilmalononitrilo e a capsaicina. Na introdução do trabalho será apresentado o conceito de agente químico lacrimogêneo, bem como as características necessárias que a substância química deve possuir para ser incluída nessa classe de agentes químicos. No decorrer do artigo serão abordados tópicos que têm relação direta com os agentes químicos lacrimogêneos, tais como: Reflexo de Kratschmer; mecanismos de ação dos agentes químicos lacrimogêneos; efeito da capsaicina sobre a termogênese, entre outros. A metodologia adotada quanto aos objetivos teve caráter exploratório e descritivo; quanto à abordagem, foi utilizada a pesquisa qualitativa; quanto ao método, o trabalho foi produzido a partir do método dedutivo; e, quanto aos procedimentos, foi utilizada pesquisa bibliográfica.

Palavras-Chave: Agentes químicos lacrimogêneos; Efeito da capsaicina sobre a termogênese.; Reflexo de Kratschmer; TRPA1; TRPV1;

Abstract

This article aims to address important points about the two main tear chemical agents used by the Brazilian Military Police: orthochlorobenzylmalonotrile and capsaicin. In the introduction of this work, the concept of tear chemical agent will be presented, as well as the necessary characteristics that the chemical substance must have to be included in this class of chemical agents. In the course of the article, topics that are directly related to tear chemical agents will be addressed, such as: Kratschmer reflex; mechanisms of action of tear chemical agents; effect of capsaicin on thermogenesis, among others. The methodology adopted regarding the objectives had an exploratory and descriptive character; as for the approach, qualitative research was used; as for the method, the work was produced from the deductive method; and, as for the procedures, a bibliographic research was used.

Keywords: *Tear chemical agents; Kratschmer reflex; TRPA1; TRPV1; Effect of capsaicin on thermogenesis.*

Contato para correspondência:
Felipe Oppenheimer Torres

E-mail:
felipeotorres2@hotmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 19/10/2022
Aprovado: 29/11/2022

CC BY NC ND

Introdução

Os agentes químicos podem ser classificados em diversas categorias, além de poderem ser empregados em diversas situações e finalidades variadas. Contudo, apesar da grande variedade de agentes químicos existentes, uma classe de agente químico se tornou bastante conhecida e utilizada nos tempos modernos, os lacrimogêneos.

Com o aumento no número de manifestações ocorridas nas últimas décadas, cresceu também o número de manifestações não pacíficas, gerando, desta forma, diversos transtornos para a população. Restrição do direito de ir e vir do cidadão, vandalismo e depredação de prédios públicos e privados, são alguns, dos muitos prejuízos causados por uma multidão que está fora de controle.

Com este cenário de caos instalado, as forças de segurança pública necessitam atuar de forma enérgica e precisa a fim de reestabelecer a ordem pública e a paz social. Neste contexto, se verifica a importância do emprego correto dos agentes químicos lacrimogêneos, uma vez que eles auxiliam, em muito, as Tropas de Choque a dispersarem os vândalos e restabelecer a ordem pública, sem, contudo, oferecerem riscos à saúde das pessoas que foram expostas ao agente químico, desde que utilizados da forma adequada.

Podemos definir agente químico lacrimogêneo como toda substância química produzida com a intenção de debilitar temporariamente um ou mais indivíduos por meio da irritação da pele e mucosas, onde os efeitos fisiológicos se iniciam imediatamente após a exposição à substância química e os efeitos desaparecem pouco tempo depois de concluída a exposição ao agente químico. Os agentes químicos lacrimogêneos interagem com receptores nervosos sensoriais na pele e nas superfícies das mucosas, o que resulta em dor e desconforto.

Atualmente, para que os países aprovem uma substância para ser utilizada como agente químico lacrimogêneo, é necessário que ela possua as seguintes características: produzir os efeitos fisiológicos esperados de forma rápida, inclusive nas pessoas mais motivadas; possuir fácil disseminação e descontaminação; cessar os efeitos fisiológicos pouco tempo depois do término à exposição ao agente químico; ter um prazo de validade longo; não produzir efeitos colaterais de curto ou longo prazo quando utilizado em uma massa heterogênea; e, possuir uma margem de segurança alta entre a concentração eficiente e concentração letal[1].

Atualmente, a classe dos agentes químicos lacrimogêneos é a classe de agentes químicos mais conhecida pela população mundial, uma vez que os lacrimogêneos são utilizados em todos os países quando há a necessidade de se controlar distúrbios internos para restabelecer a ordem. Assim, o presente artigo pretende abordar algumas características importantes dos agentes químicos lacrimogêneos utilizados atualmente no Brasil – o ortoclorobenzilmalononitrilo, cuja fórmula molecular é C10H5N2Cl, e a capsaicina, que tem como fórmula molecular C18H27NO3 –, tais como os mecanismos de ação desses agentes, o efeito da capsaicina na termogênese, se é possível desenvolver tolerância ao CS, dentre outros.

Reflexo de Kratschmer

Os agentes químicos lacrimogêneos atuam interagindo com os nervos receptores sensoriais existentes na pele e nas superfícies das mucosas expostas, causando desconforto e/ou dor no local de contato. Em conjunto, ocorrem também reflexos locais e sistêmicos. Os reflexos locais incluem excesso de lacrimejamento e contração involuntária das pálpebras, já quando há inalação do agente químico ocorre também tosse, espirro, mudanças na respiração e excesso de secreção nasal e traqueobronquial, sintomas estes que do ponto de vista biológico podem ser considerados uma forma de proteção do organismo avisando sobre a presença de um material tóxico e limitando o tempo de exposição a esta substância[1].

Alguns efeitos fisiológicos produzidos pelos agentes químicos lacrimogêneos são oriundos de um mecanismo de defesa do organismo humano, conhecido como Reflexo de Kratschmer. Esse reflexo foi reportado pela primeira vez em 1870, quando alguns coelhos foram submetidos a agentes químicos inquietantes como o clorofórmio e o dióxido de carbono. Assim que expostos, a resposta imediata por parte dos coelhos foi cessar a respiração, realizando apneia[2].

Esse reflexo é um dos mecanismos de defesa existente no organismo humano, cuja função é evitar ou reduzir a quantidade de substância química nociva que irá atingir o trato respiratório inferior, mantendo assim a homeostase. Os receptores cardiopulmonares envolvidos nos mecanismos de defesa evitam a absorção e distribuição do agente químico inalado para os órgãos vitais, assim como facilita a expulsão da quantidade do agente químico que foi absorvido[2].

Ponto importante que deve ser observado é o fato de que indivíduos que possuem o sistema imune comprometido ou o sistema nervoso afetado pelo consumo de álcool ou alguma substância entorpecente podem vir a óbito quando o Reflexo de Kratschmer é ativado, pois a apneia involuntária gerada por esse reflexo irá gerar um acúmulo de dióxido de carbono no sangue[2].

Em situações normais, quando os níveis de dióxido de carbono no sangue aumentam, o centro respiratório do nosso organismo força que voltemos a respirar. Quando esse mecanismo não funciona de forma adequada, pode ocorrer da

respiração não retornar, resultando na morte por asfixia, pois haverá uma grande concentração de dióxido de carbono no sangue. Isso pode, em parte, explicar algumas mortes ocasionadas em cidadãos que foram submetidos a espargidores de soluções lacrimogêneas[2].

Mecanismo de ação do ortoclorobenzilmalononitrilo (CS) e capsaicina

O mecanismo de ação do CS no organismo humano ocorre pela ativação dos receptores de potencial transitório TRPA1, que são canais de cátions não seletivos permeáveis ao cálcio. Quando ativado, o canal permite o movimento de cátions do meio extracelular para dentro da célula, ocasionando a despolarização e afetando a homeostase dos neurônios aferentes. A despolarização ocasiona a sensação de dor[3].

O TRPA1 está presente em neurônios do gânglio trigeminal, gânglio este responsável por enervar as superfícies dos olhos, mucosas respiratória e olfativa. Quando o CS estimula o nervo trigeminal, é processada e transmitida uma sensação de dor pelo cérebro. O TRPA1 pode ser considerado uma espécie de alerta para o organismo humano quando há uma substância nociva à saúde no ambiente. O TRPA1 atua como um sistema de defesa do organismo contra potenciais agentes químicos nocivos que estão em contato com o corpo humano e é um gatilho para os reflexos defensivos da tosse, espirro, lacrimejamento e irritação da pele[3].

Já o mecanismo de ação da capsaicina ocorre pela ativação dos receptores TRPV1, um importante receptor de canal iônico pertencente à família dos TRP. Esse receptor ficou conhecido como receptor vanilóide tipo 1, chamado também de receptor de capsaicina, pois possui uma grande sensibilidade a substâncias vanilóides, como por exemplo a capsaicina[4, 5, 6].

O TRPV1, assim como o TRPA1, são canais de cátions não seletivos permeáveis ao cálcio. Quando ativado, o canal permite o movimento de cátions do meio extracelular para dentro da célula, ocasionando a despolarização, e por conseguinte gerando a sensação de dor[7].

A espécie Bhut Jolokia e um novo instrumento de menor potencial ofensivo

A oleorresina de *capsicum* é um líquido extraído do fruto maduro, e seco, da pimenta, geralmente da *Capsicum annuum* ou *Capsicum frutescens*. A oleorresina é uma mistura de vários capsaicinóides, componentes químicos responsáveis por causar a ardência das pimentas. Dependendo do tipo da pimenta, a oleorresina pode possuir de 0,01% a 1,0% de capsaicinóides. Os principais capsaicinóides encontrados na oleorresina são: capsaicina (~70%); dihydrocapsaicina (~20%); norhydrocapsaicina (~7%); homocapsaicina (~1%); homodihydrocapsaicina (~1%); e,ácido pelargônico vanililamida – PAVA – (~0,25%)[8].

A capsaicina é o principal componente da oleorresina de *capsicum*. Apesar dos efeitos fisiológicos dos capsaicinóides serem parecidos, existe uma diferença na potência, sendo a capsaicina a mais potente deles. Em 2007 a espécie *Bhut Jolokia* ou "Pimenta Fantasma (*Ghost Chili*) foi considerada a pimenta mais forte do mundo, com uma pontuação de 1.041.427 na Escala de Scoville de pimentas[2].

Como dito acima, dependendo do tipo da pimenta, a oleorresina pode possuir de 0,01% a 1,0% de capsaicinóides. A *Bhut Jolokia* possui quase 5 vezes mais esse valor, a cada 100g, 5,364g é de capsaicinóide nesse tipo de pimenta[2].

A Índia, através do Ministério da Defesa, desenvolveu um dispositivo para controle de multidões com base na *Bhut Jolokia*. O dispositivo desenvolvido é um equipamento pirotécnico contendo pellets feitos com a pimenta seca misturada no misto pirotécnico. Dessa forma, quando o dispositivo é acionado, a mistura pirotécnica queima, e assim, os pellets de pimenta são dispersos no ar na forma de fumaça, criando uma nuvem respirável contendo partículas da *Bhut Jolokia*. Alguns relatos, não verificados, informam que esse dispositivo é capaz de ocasionar incapacitação, vômito e asfixia[2].

Efeito da capsaicina sobre a termogênese

A capsaicina gera a ativação de respostas em defesa do calor, que inclui a vasodilatação periférica, a transpiração e a salivação[9]. Ao mesmo tempo a capsaicina gera supressão da resposta de defesa ao frio[10]. Injeções subcutâneas de capsaicina causaram hipotermia em ratos neonatos, contudo injeções repetidas em altas doses resultaram em dessensibilização à capsaicina e hipertermia prolongada[11]. Isso ocorre porque há um desequilíbrio entre os sinais dos receptores do calor e do frio, o que eleva a temperatura corporal após a administração da capsaicina[10].

O TRPV1, além de ser ativado pela capsaicina, é ativado também por pH abaixo de 6,8 e por temperaturas maiores que 43 °C. Assim, a sensação de calor e queimação que é gerada na pele pela capsaicina ocorre devido a ativação do TRPV1[12]. A capsaicina induz simultaneamente a perda e produção de calor de maneira independente. O aumento da perda de calor foi observado pela vasodilatação cutânea em ratos após a administração de capsaicina. Além disso, houve aumento da temperatura superficial da pele, o que provavelmente contribui para a diminuição da temperatura corporal. Contudo, a capsaicina também aumentou o consumo de oxigênio, indicando ativação da produção de calor. O efeito sobre a temperatura superficial da pele foi observado até 2 horas pós

injeção, ao passo que o maior consumo de oxigênio ocorreu por 10 horas pós injeção[13].

Em um experimento para investigar o efeito da capsaicina sobre a termogênese induzida pela dieta em humanos, houve aumento da temperatura superficial da pele (+ 0,2 °C) comparado ao grupo de controle. A pressão sanguínea e a frequência cardíaca foram aumentadas no grupo que consumiu pimenta[14].

Já em outro experimento, foi administrada 5 mg de capsaicina por kg de peso por via intraperitonial em camundongos e foi constatado maior consumo de oxigênio após 71 min da injeção. Também foi observada maior temperatura superficial da pele (27,7 vs. 31,9 °C) e menor temperatura corporal (37,1 vs. 36,8 °C) nos camundongos tratados com capsaicina[15].

Tolerância ao ortoclorobenzilmalononitrilo (CS)

Em um experimento onde ratos foram expostos ao CS na forma de fumaça, concluiu-se que exposições repetidas não torna os animais mais suscetíveis aos efeitos letais do CS. Nesse experimento os ratos foram expostos de 4 a 5 minutos por dia, durante 5 dias na semana, por 5 semanas. A dose acumulada (Ct) nesses 25 dias de experimento foi de 91.000 mg min/m^3 (3.640 mg min/m^3 por dia). Os ratos se tornaram hiperativos e agressivos, mordendo os outros ratos e arranhando os seus próprios narizes[16].

Nenhuma mudança foi notada na concentração de sódio, potássio, proteína, albumina ou creatinina ao longo desses testes. 5 dos 30 ratos expostos morreram, 2 durante a dosagem de 25.000 mg min/m^3 e 3 na concentração de 68.000 mg min/m^3. Os ratos expostos ao CS perderam 1% do seu peso corporal, enquanto os ratos que não foram expostos tiveram um ganho de 20% no seu peso durante as 5 semanas dos testes. Não foram constatadas diferenças significativas na relação órgão/peso corporal do coração, rins, pulmões, fígado ou baço durante as 5 semanas de exposição[16].

Os ratos que morreram durante os testes apresentaram um aumento no número das células caliciformes nos tratos respiratório e gastrointestinal e na conjuntiva, bem como necrose nos tratos respiratório e gastrointestinal, edema pulmonar e ocasionalmente hemorragia nas glândulas suprarrenais. A morte, ao que tudo indica, foi resultado da transferência ineficaz de oxigênio dos pulmões para a corrente sanguínea, provavelmente por conta do edema e hemorragia nos pulmões e obstrução das vias aéreas[16].

Em outro experimento que também analisava os efeitos de uma exposição repetida ao CS, ratos, camundongos e porquinhos-da-índia foram submetidos ao CS puro, na forma de aerossol, durante 1 hora por dia, durante 5 dias na semana, por 120 dias. Grande concentração de CS foi fatal para os animais depois de algumas exposições, enquanto a taxa de mortalidade em baixas e médias concentrações não tiveram diferenças significativas quando comparado ao grupo de controle. Assim, concluíram que concentrações de CS abaixo de 30 mg/m^3 não ocasionam efeitos nocivos[17, 18].

Importante destacar que nos supracitados experimentos, onde foi ocasionada a morte dos animais, a concentração de CS obtida foi extremamente alta, concentração essa praticamente impossível de ser atingida em operações policiais de controle de multidões em ambientes externos.

Em um estudo realizado para verificar o desenvolvimento de tolerância ao CS, 4 voluntários foram submetidos às seguintes condições: (1) concentração de 1,5 mg/m^3 durante 90 minutos; (2) concentração de 1,5 mg/m^3 aumentando a concentração de forma rápida para 11 mg/m^3 após 40 minutos; (3) concentração de 6 mg/m^3, concentração essa alcançada aos 10 minutos; e (4) concentração de 6,6 mg/m^3, concentração essa alcançada de forma gradual durante 30 minutos[19].

Durante o experimento os voluntários não tinham conhecimento de que as concentrações seriam aumentadas. Essas concentrações foram capazes de produzir todos os efeitos fisiológicos nos voluntários, ou seja, foi uma concentração eficiente do agente químico[19].

Na condição (1), todos os voluntários permaneceram no local por 90 minutos; na condição (2) todos permaneceram no local até haver o aumento da concentração do agente químico aos 40 minutos; na condição (3) apenas um voluntário conseguiu permanecer no local por mais de 30 minutos; na condição (4) todos os voluntários permaneceram durante 60 minutos. Assim, a conclusão retirada do estudo foi que pode se desenvolver uma tolerância a concentrações relativamente altas de CS desde que essa alta concentração seja atingida de forma gradual e lenta[19, 20].

Isso ocorre porque muitos agonistas do TRPA1 têm duplo efeito: em baixa concentração ativa os sensores e em concentrações relativamente altas, que vão aumentando de forma gradual, saturam esses sensores, causando, assim, a dessensibilização dos mesmos[2].

Contudo, essa tolerância ao CS não ocorre se a exposição for realizada de forma muito espaçada. Em um grupo de 7 voluntários, onde os mesmos foram expostos a 10 exposições, com a concentração de 1 a 13 mg/m^3, durante o período de 15 dias, nenhum dos voluntários desenvolveu alguma tolerância ao CS durante as 10 exposições[2].

Estudos recentes indicam que a utilização de substâncias antagonistas do TRPA1 pode prevenir e aliviar os efeitos fisio-

lógicos provocados pelo CS, o que poderia ser utilizado em situações de contaminação aguda por esse agente químico[21, 22].

Conclusão

Atualmente, os agentes químicos lacrimogêneos são os agentes químicos mais utilizados em todo o mundo, o que faz com que se tenha uma constante pesquisa e desenvolvimento nesta classe de agente químico, buscando tornar a sua utilização cada vez menos tóxica e mais eficiente, a fim de torná-los, assim, cada vez mais seguros.

Visando a segurança e o propósito para o qual os lacrimogêneos foram desenvolvidos, ou seja, não ser letal, a utilização de tais agentes deve sempre respeitar regras básicas de segurança, uma vez que apesar dessa classe de agentes ser considerada a menos tóxica dentre as classificações fisiológicas existentes, a má utilização deles, negligenciando as normas de segurança e as técnicas existentes, poderá provavelmente acarretar consequências desastrosas, podendo, inclusive, nos casos mais graves levar à morte.

Dessa forma, é de extrema importância que o operador tenha condições técnicas de utilizá-lo, tendo consciência do que está fazendo, principalmente para que não haja um excesso na sua concentração, ou ainda, para que não seja utilizado em algum ambiente não apropriado.

Importante destacar, mais uma vez, que nos experimentos supracitados, onde foi ocasionada a morte dos animais, a concentração de CS obtida foi extremamente alta, concentração essa praticamente impossível de ser atingida em operações policiais de controle de multidões em ambientes externos.

Contudo, a utilização dos agentes químicos lacrimogêneos, em ambientes confinados, na forma de emissão (fumaça), deve ser muito bem avaliada, pois nesse tipo de ambiente pode ser ocasionada a morte do indivíduo por baixa concentração de oxigênio naquele local, uma vez que o CS não interage com o oxigênio8. Assim, o operador deve avaliar muito bem o cenário e a complexidade da ocorrência para decidir se vale a pena, ou não, a utilização do agente químico nessas condições.

Os agentes químicos lacrimogêneos apresentam-se como importante ferramenta em controles de multidão uma vez que sua aplicabilidade visa reestabelecer a ordem sem o uso de força letal. Contudo, é fundamental que o operador tenha condições técnicas de utilizá-lo, certificando-se de que não haja um excesso na sua concentração, ou ainda, para que não seja utilizado em local não apropriado, uma vez que, em ambientes confinados, pode proporcionar condições favoráveis para levar indivíduos ao óbito.

Neste sentido, visando a segurança e o propósito para o qual os lacrimogêneos foram desenvolvidos, a utilização de tais agentes deve sempre respeitar regras básicas de segurança, uma vez que apesar dessa classe de agentes ser considerada a menos tóxica dentre as classificações fisiológicas existentes, a má utilização deles, negligenciando as normas de segurança e as técnicas existentes, poderá provavelmente acarretar consequências desastrosas.

Assim, pelo fato de os agentes químicos lacrimogêneos serem os mais utilizados em todo o mundo quando o assunto é a preservação da ordem pública, o artigo apresentado oferece sua contribuição, reafirmando a importância de que se tenha uma constante discussão, pesquisa e desenvolvimento nesta classe de agente químico, buscando tornar a sua utilização cada vez menos tóxica e mais eficiente, a fim de torná-los, assim, cada vez mais seguros.

Referências

1. Ballantyne, B. Riot Control Agents in Military Operations, Civil Disturbance Control and Potential Terrorist Activities, with Particular Reference to Peripheral Chemosensory Irritants. In: Marrs, T. C.; Maynard, R. L.; Sidell, F. R. (Org.). Chemical Warfare Agents: Toxicology and Treatment. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2007. p. 543-612.
2. Salem, H.; Feasel, M.; Ballantyne, B. Inhalation Toxicology of Riot Control Agents. *In:* Salem, H.; Katz, S. A. Inhalation Toxicology. 3. ed. Boca Raton: CRC Press, 2015. cap. 11.
3. Lindsay, C.D.; Green, C.; Bird, M.; Jones, J.T.; Riches, J.R.; Mckee, K.K.; Sandford, M.S.; Wakefield, D.A.; Timperley, C.M. Potency of irritation by benzylidenemalononitriles in humans correlates with TRPA1 ion channel activation. R Soc Open Sci. 2015 Jan 28;2(1):140-160.
4. Szolcsanyi, J. Hot target on nociceptors: perspectives, caveats and unique features. Br. J. Pharmacol., v. 155, p. 1142-1144,2008.
5. Latorre, R. *et al*. Thermo TRP channels as modular proteins with allosteric gating. Cell Calcium, v. 42, n. 4-5, p. 427–438, 2007.
6. Nilius, B.; Owsianik, G. The transient receptor potential family of ion channels. Genome Biology, v. 12(3), p. 218, 2011.
7. Ufret-Vincenty, C. A.; Klein, R. M.; Collins, M. D.; Rosasco, M. G.; Martinez, G. Q.; Gordon, S. E. Mechanism for phosphoinositide selectivity and activation of TRPV1 ion channels. *The Journal of general physiology, 145(5), 431–442, 2015*.
8. Oppenheimer F.; Colasso C.G. Aspectos químicos e toxicológicos dos agentes lacrimogêneos. Revista Militar

de Ciência e Tecnologia [Internet]. Citado 2022 Out 2022. Disponível em: https://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT_3_tri_2019/RMCT_43118.pdf

9. Silva, R. B. Suplementação de vacas leiteiras com óleos essenciais. 2017. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2017. [Internet]. Citado 2022 Jan 29.
10. Hori, T. Capsaicin and central control of thermoregulation. Pharmacology & Therapy, v. 26, p. 389–416, 1984.
11. Hori, T.; Tsuzuki, S. Thermoregulation in adult rats which have been treated with capsaicin as neonates. Pflügers Archiv, v. 390, p. 219–223, 1981.
12. Takaishi, M. *et al*. Reciprocal effects of capsaicin and menthol on thermosensation through regulated activities of TRPV1 and TRPM8. Journal of Physiological Sciences, v. 66, p. 143 – 155, 2016.
13. Kobayashi, A. *et al*. Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats. American Journal of Physiology, v. 275, p. 92–98, 1998.
14. Hachiya, S. *et al*. Effects of CH-19 Sweet, a non-pungent cultivar of red pepper, on sympathetic nervous activity, body temperature, heart rate, and blood pressure in humans. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, v. 71, p. 671–676, 2007.
15. Lee, T. H. *et al*. Lack of integrative control of body temperature after capsaicin administration. Korean Journal of Internal Medicine, v. 15, p. 103–108, 2000.
16. Salem, H.; Ballantyne, B.; Katz, S. A. Riot Control Agents. In: Wexler, P. Encyclopedia of Toxicology. 2. ed. Elsevier, 2005. Pgs. 706-723.
17. Marrs, T.C.; Colgrave H.F.; Cross N.L. A repeated dose study of the toxicity of technical grade dibenz-(b.f.)-1,4 oxazepine in mice and hamsters. Toxicol Lett. 1983 Jun; 17:13-21.
18. Marrs T.C.; Colgrave H.F.; Cross N.L.; Gazzard M.F.; Brown R.F. A repeated dose study of the toxicity of inhaled 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) aerosol in three species of laboratory animal. Arch Toxicol. 1983 Mar; 52:183-198.
19. Punte, C. L.; Owens, E. J.; Gutentag, P. J. Exposures to Ortho-Chlorobenzylidene Malononitrile, Archives of Environmental Health: An International Journal, 6:3, 1963. 366-374.
20. Beswick F. W.; Holland P.; Kemp K.H. Acute effects of exposure to orthochlorobenzylidene malononitrile (CS) and the development of tolerance. Br J Ind Med. Jul;29(3). 1972. 298-306.
21. Bessac, B.F.; Sivula, M.; Von Hehn, C.A.; Caceres, A.I.; Escalera, J.; Jordt, S.E. Transient receptor potential ankyrin 1 antagonists block the noxious effects of toxic industrial isocyanates and tear gases. FASEB J. 2009 Apr;23(4):1102-14.
22. Nyman E.; Franzén, B.; Nolting A.; Klement, G.; Liu, G,; Nilsson, M.; Rosén, A.; Björk, C.; Weigelt, D.; Wollberg, P.; Karila, P.; Raboisson, P. In vitro pharmacological characterization of a novel TRPA1 antagonist and proof of mechanism in a human dental pulp model. J Pain Res. 2013;6:59-70.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v8i22.143

Konzo: intoxicação crônica por compostos cianogênicos encontrados na mandioca *(Manihot esculenta Crantz)*

Konzo: chronic poisoning by cyanogen compounds found in Manihot esculenta Crantz

Sthéfanny Correia Balduino Silva[1],
Alessandra Marques Cardoso[1,2]

[1]*Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás*
[2]*Faculdade da Polícia Militar – FPM*

Resumo

O presente estudo objetivou revisar a literatura científica sobre a intoxicação crônica causada por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta Crantz*). Trata-se de uma revisão narrativa com seleção de estudos nas bases de dados Portal de Periódicos da Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e PubMed, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês, de 2017 a 2022. As regiões com maior número de casos de konzo são aquelas onde a desnutrição da população é elevada, fator crucial para a intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca. A doença ocorre abruptamente, afetando o neurônio motor superior, causando paraparesia bilateral irreversível e danos cognitivos que podem afetar o desenvolvimento neurológico, principalmente em crianças. Melhoria nutricional e redução dos índices de HCN pelo processamento adequado da mandioca podem evitar a intoxicação. A desnutrição é fator desencadeante para o konzo por afetar a produção de aminoácidos essenciais que são importantes no processo de desintoxicação.

Palavras-Chave: Agentes Neurotóxicos; Cianeto; Estado Nutricional; Intoxicação; Mandioca.

Abstract

The present study aimed to review the scientific literature on chronic intoxication caused by cyanogenic compounds found in cassava (Manihot esculenta Crantz). This is a narrative review with selection of studies in the Capes Portal of Periodicals, Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and PubMed databases, using the Descriptors in Health Sciences (DeCS) in Portuguese and English, from 2017 to 2022. The regions with the highest number of konzo cases are those where malnutrition is high, a crucial factor for intoxication by cyanogenic compounds found in cassava. The disease occurs abruptly, affecting the upper motor neuron, causing irreversible bilateral paraparesis and cognitive damage that can affect neurological development, especially in children. Nutritional improvement and reduction of HCA levels through proper cassava processing can prevent intoxication. Malnutrition is a triggering factor for konzo as it affects the production of essential amino acids that are important in the detoxification process.

Keywords: *Manihot; Cyanide; Nerve Agents; Poisoning; Nutritional Status.*

Contato para correspondência:
Alessandra Marques Cardoso

E-mail:
alemarquespuc@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 08/11/2022
Aprovado: 07/12/2022

CC BY NC ND

Introdução

O konzo é uma doença do neurônio motor superior, de caráter permanente e início abrupto, que ocorre devido à intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta Crantz*). A doença caracteriza-se por reflexos exagerados e rígidos dos tendões dos membros inferiores, podendo levar a comprometimento cognitivo e paraparesia espástica bilateral irreversível. A desnutrição é fator crucial para a ocorrência do konzo, uma vez que afeta a produção de aminoácidos essenciais, sendo estes importantes no processo de desintoxicação. A prevalência dos casos é maior em crianças em idade escolar, onde a dieta básica é a mandioca. Nas crianças o quadro da doença se estende a danos cognitivos e motores[1-3].

O quadro clínico do konzo caracteriza-se por um curso abrupto e irreversível, sendo causado pela intoxicação por ácido cianídrico (HCN), o que ocorre por meio do consumo de elevados índices de ácidos glicosídeos encontrados no interior das raízes de mandioca, sendo que o grupo de risco são pessoas com quadro nutricional comprometido[1,3].

Os principais casos dessa doença ocorrem em Bandundu, na República Democrática do Congo, uma região marcada por disputas de território, secas, baixa precipitação e solo ácido, sendo a mandioca o único tubérculo capaz de resistir as adversas situações climáticas e pragas. A mandioca é um alimento rico em aminoácidos, gerando saciedade, contudo os ácidos glicosídeos o tornam perigoso, sendo necessário o cozimento ou torrefação da mandioca para ser segura na alimentação[4].

A mandioca é um tubérculo cultivado mundialmente, sendo Brasil um grande produtor. Devido seu amplo cultivo e variabilidade genética, existem incontáveis espécies com múltiplos índices glicosídicos, sendo de vital importância o conhecimento sobre os riscos de intoxicação e medidas preventivas no modo de preparo adequado para a redução de substâncias cianogênicas[5].

Nesse contexto, o presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca (*Manihot esculenta Crantz*).

Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual permite uma extensa compilação de informações sobre determinado assunto6. Foram consultadas as bases de dados eletrônicos: Portal de Periódicos da Capes, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e PubMed, sendo utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), nos idiomas inglês e português, com combinações múltiplas ou isoladas dos operadores booleanos "AND" e "OR" entre os termos: mandioca, cianeto, neurotóxico, alimento e seus correlatos em inglês. Foram selecionados 45 artigos publicados de 2017 a 2022, sendo que após exclusão por duplicação restaram 37, e após emprego dos critérios de elegibilidade foram incluídos 13 artigos para a elaboração deste trabalho. Adotou-se como critério de inclusão artigos que abordassem o tema intoxicação por compostos cianogênicos presentes na mandioca. A Figura 1 apresenta detalhadamente a seleção das referências.

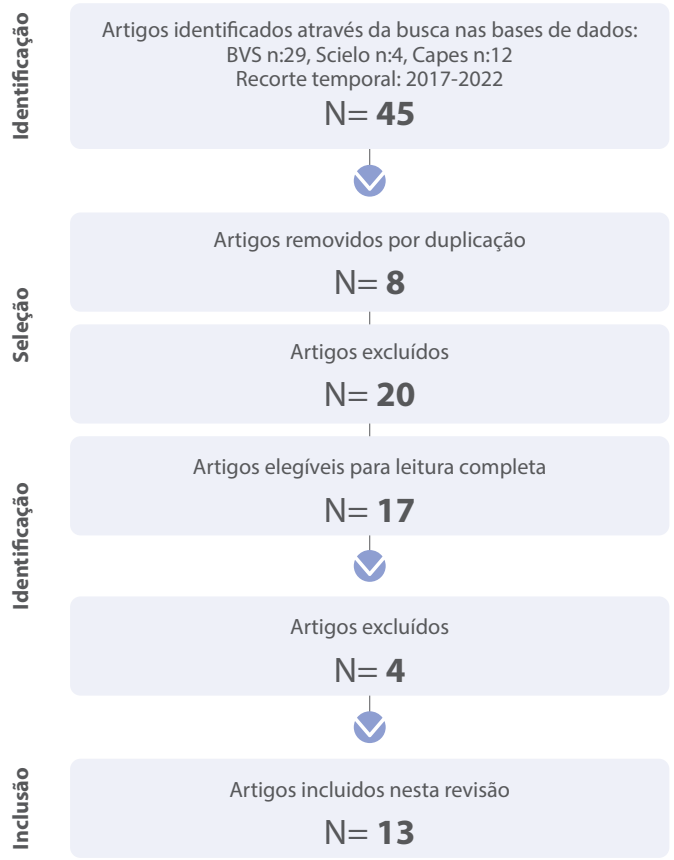


FIGURA 1. Fluxograma da metodologia contemplando a estratégia adotada na busca de artigos.
Legenda: N = número de artigos.

Resultados e Discussão

O Quadro 1 sumariza, por ordem cronológica de publicação, os objetivos e os principais achados dos artigos incluídos nesta revisão abrangendo os países: Brasil, China, Inglaterra, México, Nigéria, República Democrática do Congo, Tanzânia e Zâmbia.

Autores, Ano	Local do Estudo	Objetivos	*Principais Achados*
Zacarias C. *et al.*, **2017**[13]	Brasil	Avaliar os riscos na produção de farinha de mandioca.	Evidências de que trabalhadores podem estar cronicamente expostos a baixos níveis de HCN liberados no processo artesanal de farinha.
Zevallos D. *et al.*, **2018**[14]	Brasil	Detectar água residuária utilizada como pesticida contra nematoides, fungos e artrópodes.	Riscos de salinização e desequilíbrio na composição química do solo a longo prazo.
Kashala-Abotnes *et al.*, **2019**[3]	República Democrática do Congo	Propor diagnóstico diferencial com análises neurológicas.	Foram encontradas anormalidades neurológicas e biomarcadores para contribuir no diagnóstico.
Imakumbili M. *et al.*, **2019**[8]	Tanzânia	Correlacionar o nível de cianeto e vários níveis de nutrientes do solo.	Áreas afetadas por konzo possuem níveis aumentados de fósforo, enxofre, ferro e pH do solo.
Junior E. *et al.*, **2019**[7]	Brasil	Verificar efeitos térmicos da degradação do HCN nas folhas de mandioca.	O consumo da folha oferece cálcio, ferro, lipídeos, minerais e proteínas, e o cianeto pode ser reduzido por efeitos térmicos.
Diaz-sobac R. *et al.*, **2019**[12]	México	Identificar as diferenças de linamarina e lotaustralina, compostos beta-glicosídicos.	Foram relatadas as diferenças moleculares dos compostos.
Chen yan *et al.*, **2020**[11]	China	Avaliar a importância dos hormônios induzidos pelo estresse para a microbiota das plantas.	A microbiota pode estabelecer parceria estratégica entre plantas, melhorando aptidão na intercalação dos agrossistemas.
Siddiqi K. *et al.*, **2020**[2]	Zâmbia	Identificar a etiologia e os fatores determinantes da doença em mulheres e crianças com suspeita de konzo.	Foram identificados os sintomas e a concentração de tiocianeto na urina. A dieta do grupo investigado era baseada em mandioca e proteínas.
Odeenelam S. *et al.*, **2020**[10]	Inglaterra	Detectar o cianeto e o beta-caroteno produzidos a partir das raízes.	Foram quantificadas as propriedades e notado que após tratamento térmico o CN perde capacidade cianogênica e o betacaroteno perde suas propriedades.
Ogbonna A. *et al.*, **2020**[5]	Brasil	Realizar mapeamento genético para caracterização da concentração de HCN em raízes.	A região regula a variação de HCN na mandioca. O HCN é uma defesa vegetal herbívora, tóxica para consumo in natura.
Baguma M. *et al.*, **2021**[1]	República Democrática do Congo	Investigar fatores que diferenciam pacientes com konzo de indivíduos saudáveis.	Pacientes em idade escolar desnutridos sofrem com falta de aminoácidos essenciais. Essa carência leva a danos cognitivos, somando-se a intoxicação, agravando o quadro do konzo.
Yongheng Z. *et al.*, **2021**[4]	China	Avaliar o risco alimentar do cianeto de mandioca e propor limite máximo de resíduo.	Após cozimento, a mandioca apresenta atividade reduzida do cianeto, sendo a concentração segura de CN equivalente a 17 mg/kg.
Ademakinwa N. *et al.*, **2021**[9]	Nigéria	Usar microrganismos na biodegradação do cianeto em água residual.	Aureobasidium pullulans remove cianeto da água, sendo potencialmente útil na desintoxicação em larga escala.

QUADRO 1. Aspectos gerais dos principais estudos revisados contemplando os autores, o ano de publicação, o local do estudo, os objetivos e os principais achados.

Legenda: CN = Cianeto; HCN = ácido cianídrico; pH = potencial hidrogeniônico.

A composição do solo no cultivo da mandioca

A intoxicação ao ácido cianídrico ocorre por meio de compostos beta-glicosídicos encontrados na mandioca, a linamarina e lotuastralina, sendo estes compostos responsáveis pelo sabor amargo encontrado nas raízes. O cianeto é um composto de defesa vegetal herbívora e tóxica para humanos, sobretudo em quadro nutricional deprimido. Os tubérculos são resistentes à salinidade do solo e às pragas, por isso são cultivadas frequentemente. A região de plantio regula a grau de toxicidade das raízes[5].

As áreas que sofrem de konzo são aquelas que coexistem com a desnutrição, crises hídricas e solo infértil com escassez de compostos orgânicos essenciais para o solo para agrossistemas alternativos, tornando a mandioca uma única fonte viável de alimento. Em áreas de solo fértil é possível uma redução dos glicosídeos cianogênicos. A falta de informação sobre as medidas preventivas torna a mandioca um risco às populações suscetíveis à intoxicação. O principal método que permite a redução do HCN é o térmico, a torrefação, sendo a fermentação seguida por torrefação similarmente eficiente. Alguns estudos evidenciaram que em áreas férteis é possível uma redução dos glicosídeos cianogênicos[7-9].

O solo e a genética da mandioca são elementos determinantes para a sua toxicidade. Adversidades do solo como acidificação, matéria orgânica, minerais e água refletem na composição do solo e a genética por sua vez controla a variação de HCN encontrados nas raízes. Por se tratar de uma raiz cultivada mundialmente com inúmeros nomes e características fenotípicas, sua identificação se torna difícil5.

A relação entre o konzo e o estado nutricional dos indivíduos

De acordo com Baguma *et al*.[1] o estado nutricional de indivíduos que consomem a mandioca é determinante na ocorrência de casos de konzo. Cidades vizinhas da República Democrática do Congo com histórico de konzo não tiveram os mesmos índices de intoxicação, devido à ocorrência de diferentes estados nutricionais, ou seja, o surto de konzo coexistiu com o estado nutricional deprimido, quer agudo ou crônico, de modo que os indivíduos desnutridos podem sofrer danos cognitivos e tornarem-se vulneráveis à intoxicação, devido à escassez de aminoácidos essenciais em seu organismo.

Em estado nutricional hígido, o organismo é capaz de se auto desintoxicar quando em excesso de HCN. A carência de aminoácidos essenciais como metionina e cisteína interferem na biotransformação de tiossulfato para tiocianato, um metabólito solúvel do cianeto encontrado na urina. A reação consiste na transferência de enxofre pela enzima catalizadora rodanase, ocorrendo a biodegradação de tiossulfato para tiocianato[9]. A Figura 2 apresenta a relação entre o quadro nutricional dos indivíduos e alterações cognitivas no konzo.

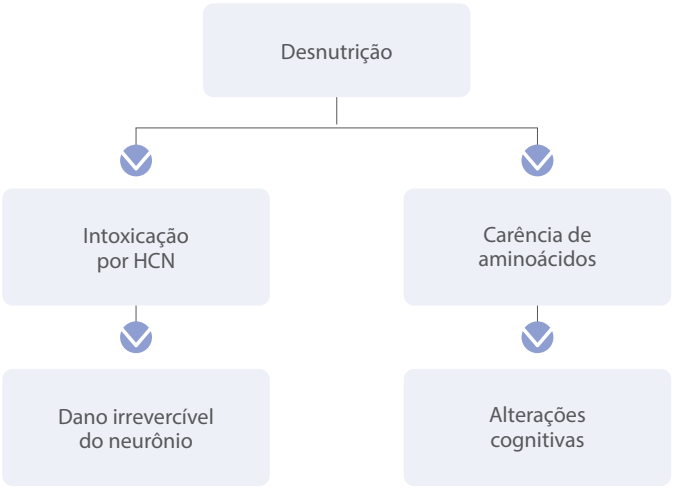


FIGURA 1. Relação entre o quadro nutricional dos indivíduos e alterações cognitivas no konzo.
Legenda: HCN = ácido cianídrico.

A atenuação do cianeto pelo modo de preparo da mandioca

Após avaliação de risco alimentar, Yongheng *et al*.[4] concluíram que depois do cozimento da mandioca é obtido uma redução segura de cianeto (CN), contudo as inúmeras espécies e a concentração de minerais do solo podem influenciar na mandioca tornando-a tóxica, sendo necessário um processamento térmico para atenuação do cianeto. Além do consumo das raízes, as folhas também podem ser ingeridas, sendo estas usadas como suplemento alimentar. Segundo Junior *et al*.[7] as folhas são fonte de minerais, proteínas e carboidratos, fornecendo nutrientes para a dieta, assim como as raízes, as folhas têm redução de CN após aquecimento térmico.

Algumas formas de redução do cianeto são por aquecimento ou fermentação. Aquecimento térmico, seja solar, forno ou cozimento; e a fermentação é baseada em isolar as raízes em reservatórios com água por alguns dias e em seguida aquecer ao sol ou forno. Tais métodos são eficazes na atenuação de CN, todavia, nem sempre são empregados de maneira correta, pois a população de risco pode desconhecer a natureza tóxica da mandioca1.

Apresentações clínicas do konzo

Originário da tribo Yaka na República Democrática do Congo, konzo é o nome popular dado à paraparesia bilateral e refere-se ao termo "de pés amarrados". Trata-se de uma doença que afeta os neurônios motores superiores, resultando em reflexos exagerados, afetando assim a locomoção. Os níveis de toxicidade determinam a capacidade motora em leve, moderado e grave, apresentando-se com início repentino após esforço físico, alguns sinais de fraqueza, tremor, visão turva e rigidez dos membros inferiores são característicos da doença, há dois casos da doença, um na qual os reflexos e marchas de pernas conseguem se locomover com auxílio de muletas e o grave que leva a tetraparesia. Quando a intoxicação afeta crianças ocorre deficit cognitivo[3].

O diagnóstico do konzo

O konzo é uma doença caracterizada pelo aumento do tônus muscular e rigidez singulares. Exames de imagem, assim como a quantificação do produto de degradação do HCN, o tiocianato, quando detectado na urina indica intoxicação, podendo ser aplicado para auxílio diagnóstico. Ademais, alguns exames sorológicos podem auxiliar o diagnóstico por exclusão no descarte de desordens neurológicas, assim como biomarcadores[3].

A toxicocinética e toxicodinâmica do cianeto

O cianeto é um composto tóxico e seu principal mecanismo de ação ocorre na mitocôndria, uma organela celular responsável pela formação de ATP adenosina trifosfato, crucial no processo relacionado a respiração celular. O cianeto liga-se de maneira irreversível a citocromo oxidase a3, que é uma enzima responsável por se ligar à molécula de oxigênio e promover a respiração celular. Logo que o cianeto se liga a citocromo oxidase a3, esta enzima não pode mais realizar o transporte de elétrons e completar o processo de respiração celular[15,16].

A baixa efetividade de ligação entre oxigênio e a citocromo oxidase a3 gera a hipóxia histotóxica, que é a inibição do uso de oxigênio pelos tecidos. As consequências dessa intoxicação geram danos cerebrais, visto que é um tecido exigente que necessita de suprimento rico em oxigênio. Os neurônios mais suscetíveis à hipóxia são as células piramidais do hipocampo, do neocórtex e das células de Purkinje do cerebelo, todas elas essenciais à função motora do indivíduo[15,16].

O konzo se apresenta logo após esforço físico, quando o organismo necessita do uso oxigênio, o cianeto promove comprometimento da fosforilação oxidativa e metabolismo aeróbico, promovendo hipóxia citotóxica na intoxicação aguda ou crônica, devido ao consumo frequente[15,16].

Conclusão

As regiões com maior número de casos de konzo são aquelas onde a desnutrição é elevada, fator crucial para a intoxicação por compostos cianogênicos encontrados na mandioca. A doença ocorre abruptamente, afetando o neurônio motor superior, causando paraparesia bilateral irreversível e danos cognitivos que podem afetar o desenvolvimento neurológico, principalmente em crianças. Melhoria nutricional e redução dos índices de HCN pelo processamento adequado da mandioca podem evitar a intoxicação.

Referências

1. Baguma M, Malembaka EB, Bahizire E, Mudumbi GZ, Shamamba DB, Matabaro AN, Rigo JM, Njamnshi AK, Chabwine JN. Revisiting konzo risk factors in three areas differently affected by spastic paraparesis in eastern democratic republic of the congo discloses a prominent role of the nutritional status-a comparative cross-sectional study. Nutrients. 2021;13(8):26-28.
2. Siddiqi OK, Kapina M, Kumar R, Moraes AN, Kabwe P, Mazaba M L.; Hachaambwa L, Ng'uni NM, Chikoti PC, Espinosa MM, Jarrett JM, Baggett HC, Kawesha EC, Konzo outbreak in the Western Province of Zambia. Neurology. 2020;94(14):1495-1501.
3. Kashala-Abotnes E, Okitundu D, Mumba D, Boivin MJ, Tylleskär T, Katumbay DT, Desire. Konzo: a distinct neurological disease associated with food (cassava) cyanogenic poisoning. Brain Research Bulletin. 2019; 145:87-91.
4. Yongheng Z, Xu T, Wu X, Li K, Zhang P, Ji S, Li S, Zheng L, Lu B. Dietary exposure and risk assessment of cyanide via cassava consumption in chinese population. Food Chemistry. 2021;354:e129405.
5. Ogbonna AC, Braatz ALR, Rabbi, IY, Mueller LA, Oliveira EJ, Bauchet GJ. Large âscale GWAS using historical data identifies a conserved genetic architecture of cyanogenic glucosides content in cassava (Manihot esculenta Crantz.) root. The Plant Journal. 2020;105(3):754-770.
6. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review, what is it? How to do it? Einstein. 2009; 8:102-6.
7. Junior ENM, Chisté RC, Pena RS. Oven drying and hot water cooking processes decrease HCN contents of cassava leaves. Food Research International. 2019;119:517-523.
8. Imakumbili MLE, Semu E, Semoka JMR, Abass A, Mkamilo G. Soil nutrient adequacy for optimal cassava growth, implications on cyanogenic glucoside

production: A case of konzo-affected Mtwara region, Tanzania. PloS One. 2019;14(5):e0216708.
9. Ademakinwa NA, Agunbiade MO, Fagbohun O. Biodegradation of cyanide in cassava wastewater using a novel thermodynamically-stable immobilized rhodanese. Prep Biochem Biotechnol. 2021;51(6):607-617.
10. Odoemelam CS, Percival B, Ahmad Z, Chang MW, Scholey D, Burton E, Okafor PN, Wilson PB. Characterization of yellow root cassava and food products: investigation of cyanide and β-carotene concentrations. BMC Res Notes. 2020;13(1):333.
11. Chen Y, Bonkowski M, Shen Y, Griffiths BS, Jiang Y, Wang X, Sun B Root ethylene mediates rhizosphere microbial community reconstruction when chemically detecting cyanide produced by neighbouring plants. Microbioma. 2020;8(1):4.
12. 12. Diaz-sobac R, Luna AV, Domínguez ER, Landa JFR, Guerrero T, Niconoff JSD. New paths of cyanogenesis from enzymatic-promoted cleavage of β-cyanoglucosides are suggested by a mixed DFT/QTAIM approach. J Mol Model. 2019;25(9):295.
1. 13. Zacarias CH, Esteban C, Rodrigues GL, Nascimento ES. Occupational exposure to hydrogen cyanide during large-scale cassava processing, in Alagoas State, Brazil. Cadernos de Saúde Pública. 2017;33(7):e00073416.
1. 14. Zevallos DMP, Querol MP, Ambrogi BG, Cassava wastewater as a natural pesticide: Current knowledge and challenges for broader utilisation. Annals of Applied Biology. 2018;173(3):191-201.
1. 15. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Patologia Básica. 9ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
1. 16. Moreau RL de M, Siqueira MEPB de. Toxicologia Analítica. 2016.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v8i22.145

Aspectos farmacológicos e toxicológicos da *Erythroxylum coca*: uma revisão

Pharmacological and toxicological aspects of Erythroxylum coca: a review

Isadora Soares de Lima[1], Clayson Moura Gomes[1,2], Vania Cristina Rodriguez Salazar[1,2]

[1]*Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás*
[2]*Faculdade da Polícia Militar – FPM*

Resumo

Levantamento bibliográfico das propriedades farmacológicas e toxicológicas da *Erythroxylum* coca, bem como, situá-la no cenário nacional e internacional, através de revisão narrativa, a fim de apresentar sua importância diante dos avanços metodológicos disponíveis na atualidade. A planta *Erythroxylum coca*, embora constituída de inúmeros componentes, apresenta como o seu principal princípio ativo, a cocaína, sendo amplamente utilizada de forma recreativa e abusiva como estimulante potente do Sistema Nervoso Central, assim, devido aos inúmeros problemas de saúde e segurança pública vinculados, desde o século XX é considerada droga ilícita, estando sob controle internacional e criminalizada em todos os países pertencentes ao acordo da Lei Internacional de Drogas. Todavia, as folhas desta planta, são empregadas para diversos fins terapêuticos de forma medicinal desde os povos andinos e tribos americanas, como ação anestésica local e forte estimulação do Sistema Nervoso Central, efeitos metabólicos, vasculares, saúde digestiva e bucal, e associados a impotência sexual. Ademais, as folhas de coca apresentam em sua constituição: calorias, carboidratos, minerais e vitaminas, que fornecem fonte de energia e nutrientes para os consumidores desta. As diversas reações contrárias no século XX, devido a sua toxicidade e alto risco de dependência química, gerou "pré-conceito" a planta como um todo, ademais encontra-se obstáculos legais, estigmas e confusões, ambos agravados pela deficiência da conscientização sobre suas características, logo pausando inúmeras pesquisas e estudos de suas potenciais aplicações, permanecendo estes limitados, enfocados apenas em seus efeitos tóxicos e propriedades estimulantes e anestésicas. Compreender suas propriedades farmacológicas e toxicológicas, e incentivar sua pesquisa, é fundamental para alcançar sua compreensão.

Palavras-Chave: Cocaína; Drogas; Propriedades farmacológicas; Propriedades toxicológicas

Abstract

Bibliographical survey of the pharmacological and toxicological properties of Erythroxylum coca, as well as placing it in the national and international scenario, through a narrative review, in order to present its importance in view of the methodological advances available today. The Erythroxylum coca plant, although made up of numerous components, presents cocaine as its main active ingredient, being widely used recreationally and abusively as a potent stimulant of the Central Nervous System, thus, due to the numerous health and public safety problems linked , since the 20th century it has been considered an illicit drug, being under international control and criminalized in all countries belonging to the agreement of the International Drug Law. However, the leaves of this plant are used for various therapeutic purposes in a medicinal way from the Andean peoples and American tribes, such as local anesthetic action and strong stimulation of the Central Nervous System, metabolic, vascular effects, digestive and oral health, and associated with impotence. sexual. In addition, coca leaves have in their constitution: calories, carbohydrates, minerals and vitamins, which provide a source of energy and nutrients for its consumers. The various contrary reactions in the 20th century, due to its toxicity and high risk of chemical dependency, generated a "prejudice" to the plant as a whole, in addition to legal obstacles, stigmas

Contato para correspondência:
Isadora Soares de Lima

E-mail:
isadora.slima17@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 01/12/2022
Aprovado: 20/12/2022

CC BY NC ND

and confusion, both aggravated by the lack of awareness about its properties. characteristics, soon pausing countless researches and studies of its potential applications, these remaining limited, focused only on its toxic effects and stimulant and anesthetic properties. Understanding its pharmacological and toxicological properties, and encouraging its research, is critical to achieving its understanding. .
Keywords: *Cocaine; Drugs; Pharmacological properties; Toxicological Properties.*

Introdução

Desde os primórdios, numerosas comunidades e grupos étnicos utilizam as plantas medicinais e fitoterápicas, sendo empregadas para diversos fins terapêuticos e cura de enfermidades. O conhecimento profundo de suas propriedades terapêuticas representa constantemente seu único recurso. Tais propriedades ao se mostrarem eficazes a partir de experimentos científicos, configura uma importante estratégia para a indústria farmacêutica, visto que esta apresenta profundo interesse na utilização de produtos naturais, para fins de produção em larga escala de novos fármacos[1-3].

Corroborando com estes fatos, estão as plantas da família Erythroxylaceae, conhecidas desde o século XV pelos povos andinos e sua aplicação das folhas para fins anestésicos. A sociedade boêmia, por sua vez, utilizava para fins recreativos, enquanto a população carente, localizada no Peru e Bolívia, as mascava buscando aumentar a resistência física durante sua intensa jornada de trabalho nos Andes. O gênero *Erythroxylum* encontrase atualmente com 230 espécies, destas, 114 são encontradas no Brasil, se apresentam pelo porte arbóreo e arbustivo de folhas inteiras, glabras, membranáceas e coriáceas, com flores monociclinas, diclamídeas, pentâmeras e heterostílicas[4,10]. Contudo, somente 61 espécies do gênero possuem estudo sobre sua composição química, assim, isolando e caracterizando 449 compostos, cuja maior prevalência trata-se de: alcaloides tropânicos, diterpenos, flavonóides, taninos e triterpenos[3,5,9].

Com relação a espécie *Erythroxylum coca*, o composto químico de maior importância constitui a cocaína, um alcalóide natural do grupo tropâno, cujo destaque ocorreu devido sua atividade psicoativa no Sistema Nervoso Central, acarretando atualmente, um grave problema de saúde e segurança pública. Seus efeitos baseiam-se de acordo com a sua ligação a inúmeros receptores celulares, o que desencadeia além do efeito estimulante, a ação anestésica local, e aumento de atividade motora, euforia e loquacidade[6,7].

Compostos alcaloides são substâncias complexas, que apresentam origem natural a partir de aminoácidos, cujas derivações são os terpenos e esteróis, com atividade farmacológica e toxicológica de grande potencial8. A dosagem tóxica da cocaína depende exclusivamente de dois fatores: via de administração e limiar de tolerância individual[7]. Deste modo, o levantamento bibliográfico de dados relacionados a *Erythroxylum coca*, auxiliará na melhor compreensão a respeito do potencial farmacotoxicológico de suas substâncias presentes e efeitos no organismo, o que possibilitará elucidar os possíveis meios para avanço tecnológico na indústria farmacêutica.

Métodos

Este trabalho corresponde a uma revisão narrativa, envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa, através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases de dados: SciELO, Google Acadêmico e PubMed.

As palavras-chave utilizadas no idioma português são: cocaína, drogas, *Erythroxylum coca*, propriedades farmacológicas, propriedades toxicológicas; e no idioma inglês: cocaine, drugs, *Erythroxylum coca*, pharmacological properties, toxicological properties; combinadas com os operadores booleanos (AND, OR e NOT).

Para inclusão de artigos científicos foram utilizados aqueles que em seu contexto apresentam dados necessários para explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto neste trabalho de pesquisa científica. Os critérios de inclusão do estudo foram artigos publicados entre os anos 2000 e 2021 que abordam as características identificadoras e laboratoriais da *Erythroxylum coca*. Sendo utilizados como critérios de exclusão a não abordagem direta ao tema, a não disponibilidade do artigo na íntegra e a não originalidade do artigo. Deste modo, através da busca realizada, foram selecionados cerca de 35 artigos para produção de nosso estudo.

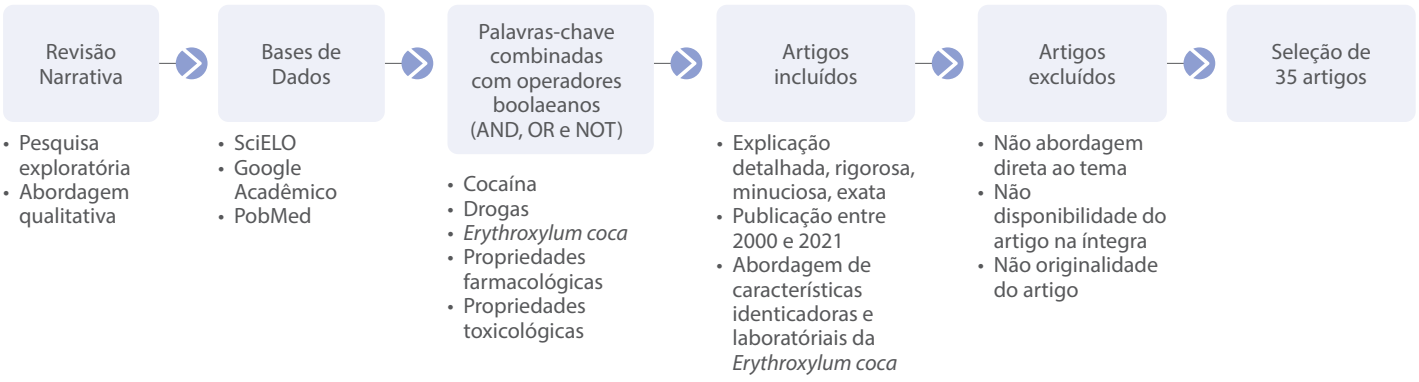


FIGURA 1. Fluxograma da coleta de dados.

Resultados

As plantas medicinais e sua aplicabilidade

A biodiversidade presente na natureza despertou desde a antiguidade, curiosidade e fascínio entre os seres humanos, uma vez que há uma multiplicidade de recursos que podem ser ofertados para inúmeras finalidades, desde a alimentação até o tratamento de enfermidades. Acompanhando tal premissa, as civilizações anteriores, como a chinesa, egípcia e greco-romana, utilizam plantas medicinais há um longo tempo, sendo seus conhecimentos empíricos difundidos ente gerações até os dias atuais[3,11].

Em consequência deste fato, há o despertar de interesse pela comunidade científica em relação as finalidades terapêuticas das plantas medicinais, principalmente voltado a indústria farmacêutica, tendo visto que, grande parte dos fármacos existentes são advindos direta ou indiretamente de produtos naturais. Todavia, há uma crescente crise no desenvolvimento de moléculas bioativas inovadoras a serem empregadas como fármacos eficazes para o tratamento de patologias já conhecidas ou a serem descobertas, sejam elas de origem infecciosa, imune, cardiovascular, neurológica, inflamatória, oncológica, e inúmeras outras[11-13].

Assim sendo, a ciência tem estado empenhada a compreender e estudar o conhecimento popular a respeito das plantas medicinais, uma vez que ambos ao atuar em conjunto, pela comprovação científica de suas propriedades, aliados aos interesses e aceitabilidade industrial, possibilitará na produção ampliada de inúmeros medicamentos de origem natural3.

Considerações sobre o gênero *Erythroxylum*

A família Erythroxylaceae compõe-se de quatro grandes importantes gêneros, sendo o maior, o gênero *Erythroxylum*, composto por 250 espécies de distribuição subtropical e pantropical, as quais centralizam-se na Venezuela, Madagascar e Brasil, este último com último com 116 espécies das registradas na América Tropical, das quais 25 espécies apresentam habitats de florestas e o cerrado[14,15].

Além disso, deve-se mencionar que apenas 63 espécies do gênero *Erythroxylum* foram pesquisadas ou possuem poucas informações sobre sua bioatividade, evidenciando que esta tem sido pouco estudado[3,11,16]. Em relação a sua composição química, foi possível realizar o isolamento e caracterização de 449 compostos, dentre os quais, apresentaram como propriedades farmacológicas mais relevantes os metabólitos secundários alcaloides do tipo tropânos, flavonoides, terpenoides, diterpenos, taninos, e triterpenos com esqueleto oleanano e lupano[17].

Histórico da espécie *Erythroxylum coca*

Há milhares de anos as folhas de *Erythroxylum coca* eram comumente utilizadas por tribos por civilizações antigas em cerimônias religiosas do Iluminismo, além de registros de uso por indígenas nativos da região andina da América do Sul, localizados no Peru e Bolívia, os quais a mascavam buscando auxiliar na sua intensa atividade laboral nos andes visando extinguir fome, sede e cansaço principalmente ocasionados devido a altitude local[18].

O interesse pelo gênero, foi realmente advindo após a descoberta das suas atividades farmacológicas de suas folhas, caracterizado pela presença da cocaína, um alcaloide natural do grupo tropâno, isolado inicialmente em meados do século XIX na Alemanha por Albert Niemann, onde descreveu o gosto amargo e a dormência peculiar quando em contato com a língua[12,19].

Em 1884, foram descobertos seus efeitos psicoativos e anestésicos locais por Sigmund Freud e Karl Koller, o primeiro conhecido psicanalista, a utilizava para curar a depressão e a impotência sexual, observando ainda o efeito anestésico que

provocava quando aplicada em mucosas ou na pele. Já Koller, um oftalmologista, usava como anestésico em cirurgias oculares de remoção da catarata, gerando menor traumatismo e redução da dor, assim, revolucionando a medicina e ao longo dos anos surgindo novas formulações de uso pelas indústrias farmacêuticas[20].

Todavia, seu destaque ocorreu devido a sua atividade psicoativa no Sistema Nervoso Central (SNC), baseada na ligação com receptores celulares específicos, que desencadeiam o efeito estimulante, anestésico local, aumento da atividade motora, euforia e loquacidade. Logo, sendo comumente utilizada de forma recreativa como droga de abuso, se tornando um grave problema de saúde e segurança pública em todo o mundo, assim, considerada uma substância de uso proibido[21,22].

Cenário nacional e internacional da *Erythroxylum coca*

O consumo de drogas pela humanidade é muito antigo, vinculado a sua história e cultura, sendo comumente debatido seus níveis de risco e benefício, principalmente ao que convém em relação a forma e quantidade de uso[23]. O controle de drogas é realizado internacionalmente por meio de tratados, acordos ou convenções entre países, isso ocorreu devido a sociedade perceber que o abuso de drogas, é um grave problema de saúde e segurança pública de difícil controle, além da percepção que os índices de violência associado ao tráfico e uso de drogas têm demostrado constante agravo[23,24]. Porém, somente no início do século XX, foram iniciados os debates de regulação de drogas, sendo a primeira tentativa através da Conferência de Shangai (1909), e a mais recente a Convenção contra o Tráfico Ilegal de Narcóticos e Substâncias Psicotrópicas (1988)[23,25].

No Brasil, a Lei nº 11343 de 23 de agosto de 2006, comumente conhecida como Lei de Drogas, atua norteando o código penal brasileiro em relação às substâncias de que causam dependência. De acordo com esta legislação, drogas são consideradas substâncias ou produtos capazes de causar dependência, sendo especificadas em leis ou relacionadas em listas continuamente atualizadas pelo Poder Executivo da União[26,27].

Por sua vez, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) em sua quinta edição, define o abuso de substância como a incapacidade de cumprir obrigações de importância ao indivíduo, além de uso repetido destas em situações fisicamente perigosas, e ocorrência de problemas legais múltiplos e conflitos sociais e interpessoais recorrentes. Já em relação a dependência, esta inclui a tolerância, síndrome de abstinência e padrão de uso compulsivo pelo usuário, este último se torna evidente em relação as drogas lícitas (tabaco e álcool), ilícitas (maconha, cocaína e metanfetamina) e drogas que requerem a prescrição médica (anorexígenos derivados anfetamínicos, benzodiazepínicos, barbitúricos e opioides)[23,28].

A cocaína, dentre as inúmeras substâncias denominadas ilícitas, é considerada a de maior destaque referente a grande problemática do tráfico internacional de drogas, sendo vinculado ao crime organizado e à violência urbana, ainda que haja diversas políticas de repressão ao usuário de entorpecentes, principalmente pelo encarceramento, estas são consideradas ineficientes em todo o mundo, logo, não se surpreende que eventualmente surjam propostas de legalização, visando combater este polêmico tópico[29,30].

Portanto, percebe-se um impasse sobre o uso recreativo de drogas que apresenta uma profunda rejeição a seu respeito, e propostas em diferentes áreas da ciência sobre o potencial terapêutico de diversas plantas e substâncias ilícitas23. Logo, o estudo das propriedades farmacológicas e toxicológicas da importante e ainda pouco explorada Erythroxylum coca, permitirá compreender as suas possíveis aplicações terapêuticas e seus níveis de risco e benefício.

Propriedades farmacológicas da Erythroxylum coca

A planta *Erythroxylum coca* inicialmente era empregada medicinalmente pelos povos andinos de forma mascada ou em chás, para fins de aliviar distúrbios gastrointestinais, coadjuvante no emagrecimento, melhora na performance física, e para aliviar distúrbios vinculados a altitude. Já as tribos americanas, além dos fins anteriores, para obter propriedades anestésicas em casos de dores nos dentes, mucosa bucal e de garganta, bem como para tratamento de asma e febre de feno com cigarros de coca. No século XX, popularizou-se no meio científico através de Sigmund Freud, cujo uso era aplicado para aliviar a depressão e curar dependência de morfina, sendo assim utilizada para inúmeras formulações de elixires, medicamentos e bebidas[23].

A coca constitui de um arbusto originário da América do Sul, México, Indonésia e Índias Ocidentais, sendo a espécie *Erythroxylum coca* cultivada tanto para fins legais e ilegais. A cocaína é o principal alcalóide encontrado na planta *Erythroxylum coca*, há outros alcaloides encontrados como: cinamoilcocaína, benzoilecgonina, metilecgonina, pseudotropina, benzoiltropina, tropacocaína, truxilina, higrina e cus co-higrina, porém foram considerados seus efeitos menores que a cocaína. Este relevante alcalóide, apresenta propriedades anestésicas locais e um forte estimulante do Sistema Nervoso Central, e ainda efeitos metabólicos, vasculares, saúde digestiva e bucal, e associados a impotência sexual. Ademais, as folha de coca apresentam em sua constituição: calorias, carboidratos, mine-

rais e vitaminas, que fornecem fonte de energia e nutrientes para os consumidores desta[31,32].

O efeito anestésico local propiciado pela cocaína, ocorre devido suas características simpatomiméticas que bloqueia a condução de impulsos nervosos pós-sinápticos, que impede o influxo acelerado dos íons sódio na membrana celular neuronal pós-sinápticas durante o processo de despolarização. Deste modo, foi amplamente empregada cientificamente na medicina, para fins oftalmológicos e odontológicos, quando usada em mucosas ou na própria pele[23,32].

No Sistema Nervoso Central, a cocaína constitui um estimulante das vias dopaminérgicas, noradrenérgicas e serotoninérgicas, devido a inibição competitiva e não seletiva das catecolaminas, sendo estas dependentes de sódio e cloro, deste modo, não é realizada sua recaptação entre os meios intracelulares e extracelulares nos neurônios présinápticos, assim, aumenta sua concentração na fenda sináptica até que a cocaína seja excretada do organismo. Consequentemente, gera efeitos neuroexcitatórios, logo ainda propriedades antidepressivas como: amplificação do humor, aumento de energia e da autoestima, e excitação motora[19,23,33].

As propriedades da cocaína no sistema endócrino, vinculam-se ao aumento do desempenho físico, através da biodisponibilidade de glicose devido o metabolismo de ácidos graxos e a supressão temporária do apetite, logo poderia auxiliar no emagrecimento e no controle de doenças como Diabetes Mellitus. Já no sistema cardiovascular, seu uso está associado a melhora do fluxo sanguíneo e redução da perda de calor, relacionados a vasoconstrição leve, elevação dos níveis de hemoglobina, e menor viscosidade sanguínea, deste modo, poderia contribuir para a baixa incidência de eventos trombóticos e prevenção de acidentes vasculares cerebrais, desde que seus efeitos sejam controlados e gerenciados[32,34].

Com relação a saúde digestiva, as tribos andinas e americanas já aplicavam as propriedades medicinais da cocaína. Sendo esta, capaz de aliviar úlceras gástricas, lesões do trato gastrointestinal, espasmos, dores, náuseas e diarréia, a principal hipótese vinculada é em relação a via metabólica da hioscina em que controla os sintomas digestivos, através dos alcaloides que cessam os feedbacks negativos entre os sistemas nervoso e gastrointestinal, logo apresenta redução da acidez, relaxamento dos músculos digestivos e melhora nas secreções. Associado, está ainda a saúde bucal, também vinculada a empregabilidade tribal, cujos efeitos relatados são melhora na qualidade gengival, redução de dores de dentes, e tratamento de infecções orais e feridas[23,32,34].

Por outro lado, ainda que não haja pesquisas comprobatórias sobre a influência da cocaína no desempenho sexual, há relatos de seus estudo por Freud para este fim, e ainda associações de sua melhora devido a qualidade do metabolismo de glicose, efeitos no humor, e no fluxo sanguíneo, associado ao conteúdo de alcalóides, flavonoides e nutrientes. Além disso, há estudos em outras espécies de *Erythroxylum* que relatam propriedades afrodisíacas e na melhora da função erétil[19,34].

Propriedades toxicológicas da Erythroxylum coca

Inicialmente a *Erythroxylum coca* e seu relavante alcalóide, a cocaína, eram vistos com grande entusiasmo para a ciência e medicina, todavia, seus efeitos negativos foram sendo descobertos de forma gradativa, principalmente devido ao seu uso de forma recreativa como droga de abuso, acarretando inúmeros problemas de saúde pública, assim sendo considerada uma substância de uso proibido[19]. No cenário atual, dados epidemiológicos trazem que no mundo há cerca de 17 milhões de usuários de cocaína, sendo considerada inclusive como uma das drogas ilícitas mais usadas, estes índices ainda que sutilmente têm se reduzido na Europa, há diversos indicadores como águas residuais, tráfico, apreensões e dados de preço e pureza, sugerem que sua disponibilidade pode estar aumentando novamente[35].

Em geral, a cocaína é encontrada sob duas formas: base livre ou o sal. A primeira, é conhecida como "crack", tal nomenclatura é devido aos estalos durante seu aquecimento durante o fumo, sendo o cloridrato de cocaína aquecido com água e uma base (bicarbonato de sódio e amônia). Já a segunda, trata-se do próprio cloridrato de cocaína de forma pura, sendo utilizado por aspiração nasal sob a forma de "linhas" ou injetável diluído com água[19].

Deste modo, a absorção de cocaína ocorre por todas as mucosas presentes no organismo, sendo assim, sua administração por ocorrer por via intranasal, subcutânea, intramuscular, intravenosa, oral, vaginal, sublingual, retal e inalatória. A velocidade absorção é variável entre as principais formas de administração, sendo a via inalatória considerada a mais rápida (6-8 segundos), em sequência estão as vias intravenosa (16-20 segundos) e intranasal (3-5 minutos)[31]. A meia-vida da cocaína no organismo é variável, sendo de aproximadamente 60 a 90 minutos, considerada então como curta, pois é rapidamente metabolizada pelo fígado, e assim produzindo a benzoilecgonina e ecgonina, sendo excretadas por via renal[19,33].

A dependência associada a cocaína depende da administração, frequência e a duração de uso do consumidor, sendo normalmente explicada devido sua ação nos neurotransmissores do Sistema Nervoso Central, sendo precisamente nas vias dopaminérgicas, em que há interação com o núcleo *accumbens*, local onde estão os sistemas de recompensa do

organismo. Todavia, as concentrações reduzidas de serotonina, estão relacionadas a maior susceptibilidade ao desenvolvimento da dependência. Deste modo, a forma de administração mais associada a casos de dependência, é a inalatória através da forma de base livre ou "crack"[23,33].

A cocaína devido ser uma substância neuroestimulante, produz diversos efeitos no Sistema Nervoso Simpático, local em que é ativada, gerando assim os sintomas de taquicardia, hipertensão arterial, tremores, vasoconstrição, midríase, agitação, hipertermia e predisposição a arritmias; e as manifestações psicossociais como aumento de euforia, autoconfiança, estado de alerta e capacidade cognitiva aumentada, desorientação, alucinações, agressividade psicose, paranoias de perseguição, e hiperatividade. Dentre os achados clínicos dos efeitos lesivos de seu uso estão: destruição da linha média, saúde bucal precária, tríade pseudoescleral e "mãos rachadas", necrose e gangrena de extremidades, púrpura reticular e intracerebral, hemorragias periféricas, edema angioneurótico, rabdomiólise, e risco aumentado de infecções pulmonares[19,31,35].

Seu uso a longo prazo pode gerar taquifilaxia, devido a saturação dos receptores póssinápticos de dopamina, sendo assim necessário aumentar a sua dose para atingir os mesmo efeitos de euforia, assim ocasionando no seu uso compulsivo, aumentando o risco de intoxicações, onde o usuário irá apresentar hipertermia, edema pulmonar, hemorragias alveolares, fibrose, taquipneia, acidose metabólica e hiperventilação[19,31].

Além disso, estudos associados ao seu potencial teratogênico descrevem que a cocaína pode atravessar a placenta e acarretar uma gama de malformações congênitas como: exencefalia, microencefalia, redução de membros, lesões renais, cardíacas, gastrointestinais, nasais e oculares. Consequentemente, também foram relatados efeitos no desenvolvimento materno, sendo estes: descolamento maturo de placenta, aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas, parto anormal e prematuros, crescimento fetal deficiente com redução de peso e no comprimento corporal[35].

Discussão

Embora constituída de inúmeros componentes, a planta *Erythroxylum coca* apresenta como o seu principal princípio ativo, a cocaína, sendo amplamente utilizada de forma recreativa e abusiva como estimulante potente do Sistema Nervoso Central, assim, devido aos inúmeros problemas de saúde e segurança pública vinculados, desde o século XX é considerada droga ilícita, estando sob controle internacional e criminalizada em todos os países pertencentes ao acordo da Lei Internacional de Drogas. Todavia, as folhas desta planta, são empregadas para diversos fins terapêuticos de forma medicinal desde os povos andinos e tribos americanas[23].

Em geral, não há muitos estudos associados a outros alcalóides presentes de *Erythroxylum coca*, apenas focalizados na cocaína23. Além disso, as diversas reações contrárias no século XX, devido a sua toxicidade e alto risco de dependência química, gerou "pré-conceito" a planta como um todo, ademais encontra-se obstáculos legais, estigmas e confusões, ambos agravados pela deficiência da conscientização sobre suas características, assim pausando inúmeras pesquisas e estudos de suas potenciais aplicações, permanecendo estes limitados, enfocados apenas em seus efeitos tóxicos e propriedades estimulantes e anestésicas[23,34].

Deste modo, elucidar as principais propriedades farmacológicas e toxicológicas presentes na planta *Erythroxylum coca,* nos permite compreender a fundo suas aplicações terapêuticas ainda extremamente rejeitadas e pouco discutidas no cenário científico. A tabela abaixo resume e permite a melhor compreensão das múltiplas propriedades farmacológicas e toxicológicas de *Erythroxylum coca*.

Conclusão

A *Erythroxylum coca* origina-se da família Erythroxylaceae, plantas conhecidas desde os povos andinos e tribos americanas, sendo fortemente empregada para fins medicinais, todavia se popularizou devido a cocaína, seu principal alcalóide, através de seu uso recreativo e abusivo decorrente da sociedade boêmia do século XX, consequentemente, tornou-se uma droga ilícita em razão aos inúmeros problemas de saúde e segurança pública vinculados a esta.

Contudo, ainda que haja inúmeros estigmas vinculados aos seus efeitos tóxicos, é inegável o vasto número de efeitos terapêuticos evidenciados nos diversos sistemas do corpo humano, a serem ainda estudados pela comunidade científica, que poderiam sanar numerosas dúvidas e auxiliar no tratamento de doenças de forte interesse não apenas médico, como também social.

Portanto, compreender suas propriedades farmacológicas e toxicológicas, além de incentivar suas pesquisas de forma imparcial, sem basear-se em estigmas geopolíticos, é o primeiro passo para alcançar uma nova e maior compreensão desta planta tão importante historicamente e medicinalmente, porém tão ainda pouco pesquisada.

Propriedades Famacológicas	Propriedades Toxicógicas
Sistema Nervoso Central: amplificação do humor, aumento de energia e da autoestima, excitação motora, e antidepressivo.	**Sistema Nervoso Simpático:** sintomas de taquicardia, hipertensão arterial, tremores, vasoconstrição, midríase, agitação, hipertermia e predisposição a arritmias; manifestações psicossociais de euforia, autoconfiança, estado de alerta e capacidade cognitiva aumentada, desorientação, alucinações, agressividade psicose, paranoias de perseguição, e hiperatividade.
Sistema Endócrino: aumento da biodisponibilidade de glicose, supressão temporária do apetite, e emagrecimento.	**Achados clínicos de efeitos lesivos:** destruição da linha média, saúde bucal precária, tríade pseudoescleral e "mãos rachadas", necrose e gangrena de extremidades, púrpura reticular e intracerebral, hemorragias periféricas, edema angioneurótico, rabdomiólise, e risco aumentado de infecções pulmonares.
Sistema Cardiovascular: melhora do fluxo sanguíneo e redução da perda de calor, vasoconstrição leve, elevação dos níveis de hemoglobina, menor viscosidade sanguínea, baixa incidência de eventos trombóticos e prevenção de acidentes vasculares cerebrais.	**Intoxicação:** hipertermia, edema pulmonar, hemorragias alveolares, fibrose, taquipneia, acidose metabólica e hiperventilação.
Trato Gastrointestinal: alivia úlceras gástricas, lesões do trato gastrointestinal, espasmos, dores, náuseas e diarréia, redução da acidez, relaxamento dos músculos digestivos, melhora nas secreções, melhora na qualidade gengival, redução de dores de dentes, e tratamento de infecções orais e feridas.	**Teratogenicidade:** exencefalia, microencefalia, redução de membros, lesões renais, cardíacas, gastrointestinais, nasais e oculares, descolamento maturo de placenta, aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas, parto anormal e prematuros, crescimento fetal deficiente com redução de peso e no comprimento corporal.
Sistema Reprodutor: qualidade do metabolismo de glicose, efeitos no humor e no fluxo sanguíneo, propriedades afrodisíacas e na melhora da função erétil.	

QUADRO 1. Propriedades farmacológicas e toxicológicas de Erythroxylum coca.

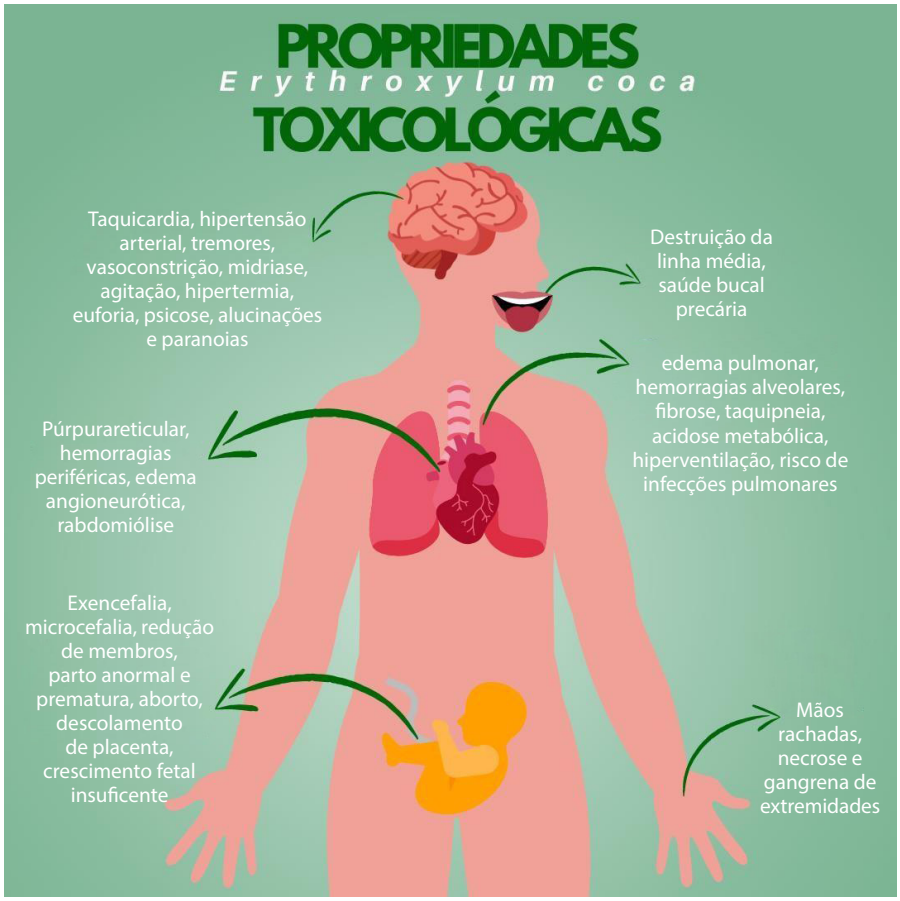


FIGURA 2. Propriedades farmacológicas de Erythroxylum coca.
Fonte: Própria autora.

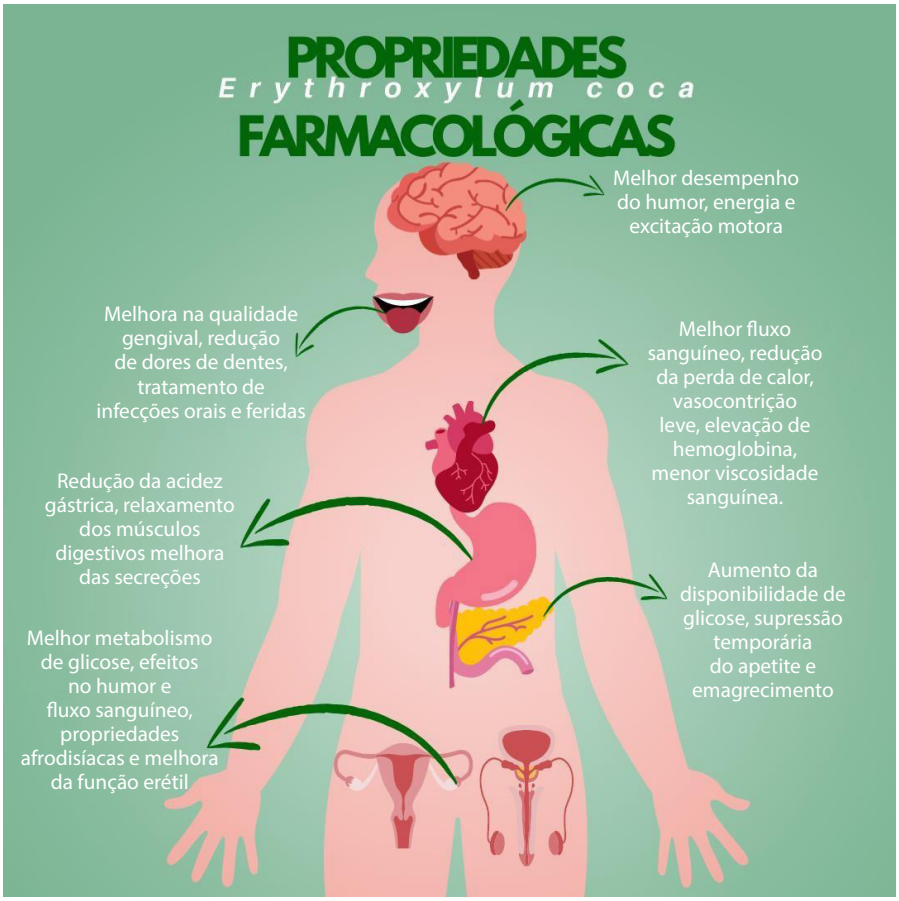


FIGURA 3. Propriedades toxicológicas de Erythroxylum coca.
Fonte: Própria autora.

Referências

1. Silva GA da, Brito NJN de, Santos ECG dos, López JA, Almeida M das G. GÊNERO Spondias: Aspectos botânicos, composição química e potencial farmacológico. J Chem Inf Model. 2013;53(9):1689–99.
2. Jacinta A, Medeiros D De, Marlon F, Feijó C, Galvao IA, Bergamo GC, et al. O uso da planta Spondias mombin L . como uma tecnologia alternativa para o desenvolvimento da caprinocultura . 2012.
3. Vaz RF, Ferreira F, Nóbrega DF. Aspectos gerais e propriedades farmacológicas do gênero Erythroxylum. Revista Saúde e Ciência. 2014;3(3):207–16.
4. Fabri RL, Siqueira LP, Oliveira Coelho Fabri ADC. Aspectos Gerais, Farmacológicos E Toxicológicos Da Cocaína E Seus Efeitos Na Gestação. Rev Eletrônica Farmácia. 2011;8(2):75–87.
5. Wanderley MGL, Shepherd GJ, Giulietti AM, Melhem TS. Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo Online. Vol. 3, Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo. 2003. 149–223.
6. Alagille D, Baldwin RM, Roth BL, Wroblewski JT, Grajkowska E, Tamagnan GD. Functionalization at position 3 of the phenyl ring of the potent mGluR5 noncompetitive antagonists MPEP. Bioorganic Med Chem Lett. 2005;15(4):945–9.
7. Castro RA de, Ruas RN, Abreu RC, Rocha RB, Ferreira R de F, Lasmar RC, et al. Crack: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical and toxic effects. Rev Médica Minas Gerais. 2015;25(2):253–9.
8. Cabral C, Pita JR. Ciclo de Exposições: Temas de Saúde, Farmácia e Sociedade. Catálogo: Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX (CEIS 20) – Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia. 2015. 32 p.
9. Loiola MIB, Agra MDF, Baracho GS, De Queiroz RT. Flora of Paraíba, Brazil: Erythroxylaceae Kunth. Acta Bot Brasilica. 2007;21(2):473–87.
10. Plowman T, Hensold N. Names, types, and distribution of neotropical species of Erythroxylum (Erythroxylaceae). Brittonia. 2004;56(1):1–53.
11. Mesquita EC, Consolaro HN, Ribeiro RIM de A, Severino RP. Estudo químico de espécies do gênero erythroxylum (erythroxylacea). Tecnol em Pesqui ciências exatas e biológicas. 2017;71–84.

12. Pereira AG, Menezes ACS, Santos ML dos, Vieira TS, Santos RG, Lacerda EPS. Avaliação da Atividade Citotóxica dos Extratos das Folhas de Erythroxylum Campestre (Erythroxylaceae) Frente às Células Sarcoma 180. Rev Process Químicos. 2015;9(17):41–8.
13. Pinto AC, Barreiro EJ. Desafios da indústria farmacêutica Brasileira. Quim Nova. 2013;36(10):1557–60.
14. Albuquerque CH, Tavaresa JF, Oliveira SL, Silva TS, Gonçalves GF, Costa VC, et al. Flavonoides Glicosilados de Erytroxylum pulchurum A. St.-Hil. (Eythroxylaceae). Química Nova. 2014; 37(4):663-666.
15. Ribeiro EMDO, Lima LS, David JM, Vale AED, Lopes LMX, David JP. A new tropane alkaloid and other constituents of Erythroxylum rimosum (Erythroxylaceae). Phytochem Lett. 2013;6(2):232–5.
16. González-García K, González-Lavaut JA, González--Guevara J, Prieto-González S. Género Erythroxylum: Análisis de la información científica. Acta Farm Bonaer. 2005;24(2):284–90.
17. Nakamura AT. Dissertação de Mestrado – Instituto de Biociências de Botucatu; Universidade Estadual Paulista, 2003.
18. Jay M. Miracle or Menace?: The Arrival of Cocaine 1860-1900. 1st ed. Vol. 120, International Review of Neurobiology. Elsevier Inc.; 2015. 27–39 p.
19. Kruschinski T, et al, Levantamento dos principais adulterantes encontrados em amostras de cocaína: uma revisão de escopo. 2019.
20. Freud S, Koller C, Markel H. Uber Coca: Sigmund Freud, Carl Koller, and Cocaine. 2016;0725:5–6.
21. Wielenga V, Gilchrist D. From gold-medal glory to prohibition: the early evolution of cocaine in the United Kingdom and the United States. JRSM Short Rep. 2013;4(5):1–5.
22. Shorter D, Domingo CB, Kosten TR. Emerging drugs for the treatment of cocaine use disorder: A review of neurobiological targets and pharmacotherapy. Expert Opin Emerg Drugs. 2015;20(1):15–29.
23. Cuzzoni B. Aplicações Terapêuticas de Drogas Ilícitas. Rio de Janeiro. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2017.
24. Souza J, Kantorski LP. Embasamento político das concepções e práticas referentes às drogas no Brasil. SMAD, Rev Eletrônica Saúde Ment Álcool Drog. 2007;3(2):00–00.
25. Fonseca EM, Bastos FI. Os tratados internacionais antidrogas e o Brasil: políticas, desafio e perspectivas. Álcool E Outras Drog Diálogos Sobre Um Mal-Estar Contemp. 2012;346.
26. Brasil. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006. Presidência da República da Casa Civil 2006.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº 3, de 26 de janeiro de 2015. Disposição sobre a atualização do Anexo I, Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Percursoras e Outras sob Controle Especial, da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998 e outras providências. Diário Oficial da União 2015.
28. American Psychiatric Association et al. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora. 2014.
29. Freitas NBA De. Organizações internacionais e política sobre drogas formatação e análise da UNODC – 2010 a 2016. Brasília. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade de Brasília; 2017.
30. Pinto JRDA, Rocha a. JR Da, Silva RDP Da. O Brasil no cenário internacional de defesa e segurança. 2004;212.
31. Biondich AS, Joslin JD. Coca: The History and Medical Significance of an Ancient Andean Tradition. Emerg Med Int. 2016;2016.
32. Costa M do R da SR, Alves RF, Franca MD. Manifestações pulmonares causadas pelo uso do "crack." J Pneumol. 1998;(2):317–21.
33. Carrera MRA, Meijler MM, Janda KD. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. Bioorganic Med Chem. 2004;12(19):5019–30.
34. Restrepo DA, Saenz E, Jara-Muñoz OA, Calixto-Botía IF, Rodríguez-Suárez S, Zuleta P, et al. Erythroxylum in focus: An interdisciplinary review of an overlooked genus. Molecules. 2019;24(20):1–27.
35. Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. Drugs of abuse from a different toxicological perspective: an updated review of cocaine genotoxicity. Arch Toxicol. 2018;92(10):2987–3006.

RBMC
Revista Brasileira Militar de Ciências

ISSN 2447-9071
doi https://doi.org/10.36414/rbmc.v8i22.146

Prevalência de intolerância à lactose em pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital do Policial Militar de Goiás

Prevalence of lactose intolerance in patients treated at the Clinical Laboratory of the Hospital do Policial Militar de Goiás

Gabriela Santos Silva[1], Isadora Mendonça Nascente[2], Sérgio Henrique Nascente Costa[1,3]

[1] *Universidade Federal de Goiás – UFG*
[2] *Universidade de Rio Verde – UniRV*
[3] *Faculdade da Polícia Militar – FPM*

Resumo

O presente trabalho tem por objetivo analisar os resultados de Teste de Tolerância Oral à Lactose em 92 pacientes atendidos no Laboratório do Hospital do Policial Militar de Goiás (LHPM-GO), no período de janeiro de 2018 a maio de 2019, traçando uma comparação entre sexo e idade dentre os indivíduos intolerantes. Tratou-se de um estudo retrospectivo e transversal, baseado em um levantamento de dados obtidos a partir do acesso ao software Multilab® que gerencia as informações do LHPM-GO. Os testes foram realizados por meio da dosagem de glicose dos pacientes em diferentes momentos sendo a primeira dosagem com pelo menos 8 horas de jejum, a segunda 30 minutos após ingestão da lactose dissolvida em água e a terceira 60 minutos após a ingestão. Os resultados demonstraram 64,1% de prevalência de casos, sendo 69% de mulheres e a faixa etária mais afetada foi de 50 a 59 anos, (22% dos pacientes de ambos os sexos). Conclui-se que por ser uma patologia que afeta uma parcela significativa da população notou-se a necessidade de mais estudos sobre o assunto.

Palavras-Chave: Dosagem; Glicose; Lactose; Patologia; Prevalência.

Abstract

The present work aims to analyze the results of the Oral Lactose Tolerance Test in 92 patients attended at the Laboratory of the Hospital do Policial Militar de Goiás (LHPM-GO), from January 2018 to May 2019, drawing a comparison between gender and age among intolerant individuals. It was a retrospective and cross-sectional study, based on a survey of data obtained from access to the Multilab® software that manages information from the LHPM-GO. The tests were performed by measuring the patients' glucose levels at different times, with the first dose after at least 8 hours of fasting, the second 30 minutes after ingestion of lactose dissolved in water, and the third 60 minutes after ingestion. The results showed a 64.1% prevalence of cases, 69% of which were women, and the most affected age group was 50 to 59 years old (22% of patients of both sexes). It is concluded that as it is a pathology that affects a significant portion of the population, the need for further studies on the subject was noted.

Keywords: *Pathology; Dosage; Blood Glucose; Lactose; Prevalence.*

Contato para correspondência:
Gabriela Santos Silva

E-mail:
santosgabi85@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos próprios

Recebido: 02/12/2022
Aprovado: 20/12/2022

CC BY NC ND

Introdução

A lactose é o principal carboidrato encontrado no leite, sendo um dissacarídeo formado pela ligação de monossacarídeos de glicose e galactose. Possui a especial função de fornecer energia aos mamíferos durante o período neonatal. Sua metabolização se dá pela ação da enzima β-galactosidase, mais conhecida como lactase cuja atividade é maior no pós-parto e diminui com o desmame[1].

Compreende-se por intolerância à lactose (IL) a má digestão e absorção de lactose resultante da diminuição da atividade enzimática da lactase, podendo ser classificada em congênita quando herdada e rara; primária quando sucede da baixa produção enzimática decorrente da idade, sendo o tipo mais comum e irreversível; ou IL secundária ou adquirida quando resultante de lesões intestinais provocadas por cirurgias, doenças ou infecções[2].

Ao ser armazenado no lúmen intestinal, o dissacarídeo não hidrolisado é fermentado pelos microrganismos da microbiota intestinal produzindo ácidos graxos de cadeia curta e gases responsáveis pelo desconforto, cólica, flatulência, diarreia e distensão abdominal caracteristicamente relatados. O diagnóstico é clínico confirmado por exame de urina, fezes, técnica do hidrogênio expirado ou Teste Oral de Tolerância à Lactose (TOTL)[3-4].

O TOTL consiste na dosagem de glicose dos pacientes em jejum, e períodos estabelecidos após ingestão de lactose. A interpretação do resultado tem como base a variação dos níveis de glicose após ingestão de lactose: Em pacientes tolerantes à lactose observa-se aumento da glicose em 20mg/dL ou mais em pelo menos um dos intervalos medidos no teste e nos intolerantes uma diferença menor que 20mg/dL. Neste último caso, entende-se que a lactose ofertada no teste não foi absorvida adequadamente e, portanto, não há aumento importante de glicemia, ou seja, não houve quebra do dissacarídeo em glicose e galactose[5].

A prevalência de intolerância à lactose na população mundial está associada à aspectos culturais e à domesticação de gado, gato, cães, cavalos, coelhos dentre outros, acometendo cerca de 2-15% dos norte europeus, 60-80% dos negros e latinos e 80-100% dos índios americanos e asiáticos. Em estudo realizado no Brasil, que buscou analisar a prevalência de IL primária, apontou que em uma amostra de 567 indivíduos o predomínio foi de 57% brancos e mulatos, 80% negros e 100% japoneses[6].

O presente trabalho objetivou analisar os resultados do TOTL em pacientes atendidos no Laboratório do Hospital do Policial Militar de Goiás, no período de janeiro de 2018 a maio de 2019, para identificar os casos de intolerância à lactose, além de uma análise comparativa utilizando os parâmetros de sexo e idade.

Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo e transversal, baseado em um levantamento de dados realizados a partir de indivíduos atendidos no Laboratório do Hospital do Policial Militar do Estado de Goiás (LHPM-GO), localizado na cidade de Goiânia-Goiás, no período de janeiro de 2018 a maio de 2019. Os dados foram obtidos a partir do acesso ao software Multilab®, que gerencia as informações do LHPM-GO. Por utilizar-se dados secundários, vale ressaltar a possibilidade de super estimulação dos resultados devido a este critério.

Um total de resultados de 92 indivíduos que realizaram o Teste Oral de Tolerância à Lactose forma captados, além de dados de sexo e idade, nesse período. O TOTL foi realizado por meio da dosagem da glicemia do paciente em diferentes momentos: glicemia basal após jejum de pelo menos 8 horas e glicemia 30 e 60 minutos após a administração, por via oral, de lactose dissolvida em água – 50 g em adultos e 2 g/kg no caso das crianças.

Nas amostras coletadas foram realizadas as dosagens de glicemia (Jejum, 30 e 60 minutos após sobrecarga de lactose) pelo método enzimático, glicose oxidase, em equipamento BS200E da marca Mindray®.

Considerou-se como intolerantes quando a diferença da glicose entre os 30 e 60 minutos após a ingesta de lactose for inferior a 20 mg/dL e tolerantes aqueles cujos resultados de glicemia tiveram diferença superior a 20 mg/dL após a sobrecarga em qualquer uma das dosagens.

Os resultados foram tabulados por meio do software Excel 365 e analisados no software Past.4.03, com cálculos das médias e desvios padrão dos valores das glicemias de jejum e após sobrecarga de lactose, sendo que o teste de normalidade foi calculado por meio do teste de Shapiro-Wilk.

O presente estudo faz parte de um projeto que foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás sob o nº 235.376/2013.

Resultados

Foram analisados dados de 92 Testes Oral de Tolerância à Lactose, dos quais 64,1% (n=59/92) deles foram classificados como intolerantes, desses 69,5% (41/59) são de indivíduos do sexo feminino e 30,5% (18/59) do sexo masculino.

Com base nos dados apresentados na Tabela 1 podemos deduzir que a prevalência de intolerância à lactose é maior entre os indivíduos de 50 a 59 anos, o que corresponde a 22% (13/59) dos pacientes.

Variável	Resultados		
Idade	N	%	p*
De 0 a 4	2	3	0,3217
De 5 a 9	3	5	
De 10 a 19	6	10	
De 20 a 29	10	17	
De 30 a 39	9	15	
De 40 a 49	12	20	
De 50 a 59	13	20	
De 60 a 69	3	5	
70 ou mais	1	2	
Total	59	100	

TABELA 1. Distribuição dos pacientes intolerantes por faixa etária

Em relação a variável sexo, foram elaborados os gráficos 2 e 3, apresentados a seguir.

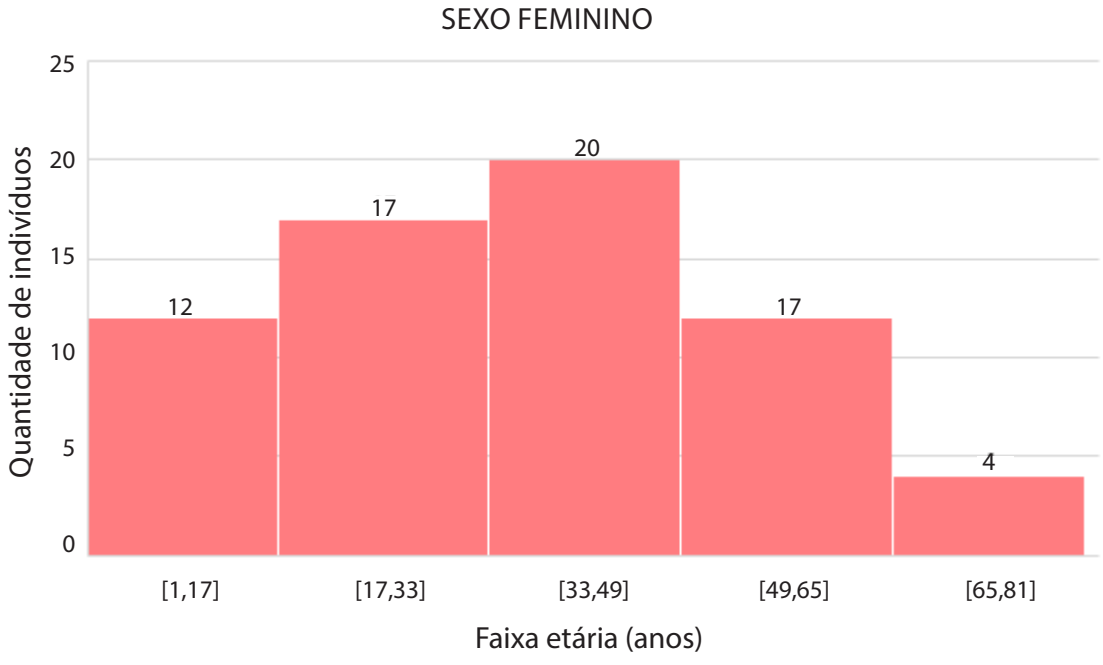


FIGURA 1. Distribuição dos pacientes do sexo feminino por faixa etária

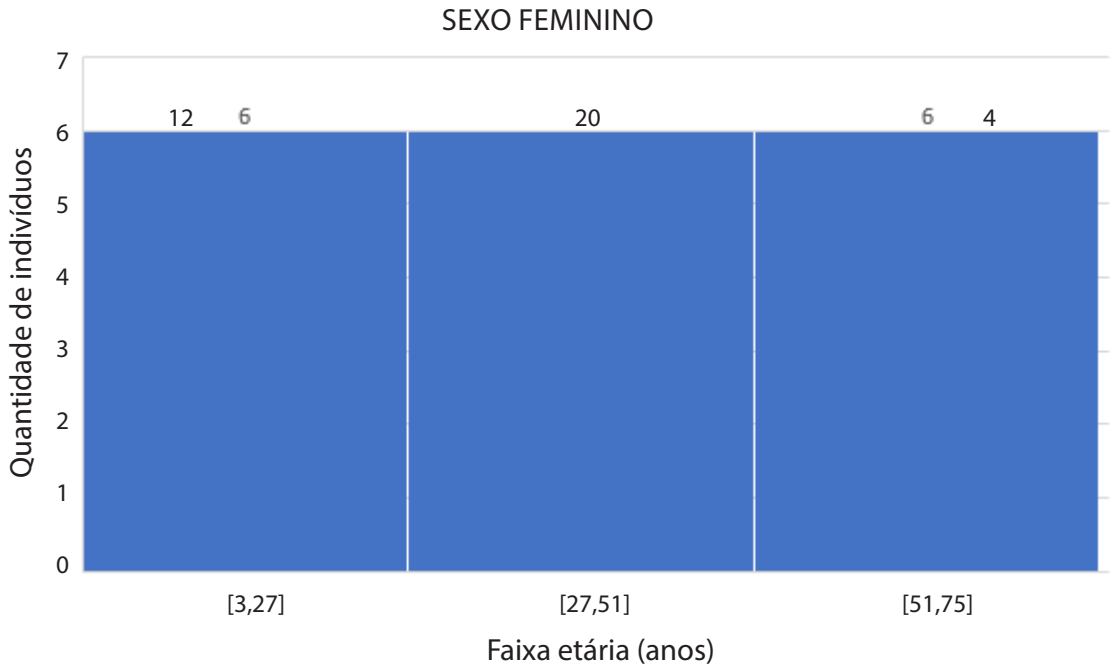


FIGURA 2. Distribuição dos pacientes do sexo masculino por faixa etária

No grupo de tolerantes à lactose os valores médios e desvios-padrão das glicemias foram os seguintes: 0 min = 91,6 mg/dL (± 10,7); 30 min = 124,7 mg/dL (± 22,1); 60 min = 114,1 (± 25,9), enquanto no grupo de intolerantes foram encontrados: 0 min = 87,1 mg/dL (± 9,3); 30 min = 95,7 mg/dL (± 10,1); 60 min = 96,8 (± 13,1). Em relação à dosagem de glicose obteve-se o mínimo de 71, 69 e 58 para os tempos de 0, 30 e 60 minutos, respectivamente, enquanto o máximo foi de 125 em 0 minutos, 124 aos 30 minutos e 138 aos 60 minutos entre os intolerantes. Os gráficos a seguir expõem os resultados obtidos das dosagens de glicose em jejum, os tempos de 30 e 60 minutos para tolerantes e intolerantes à lactose.

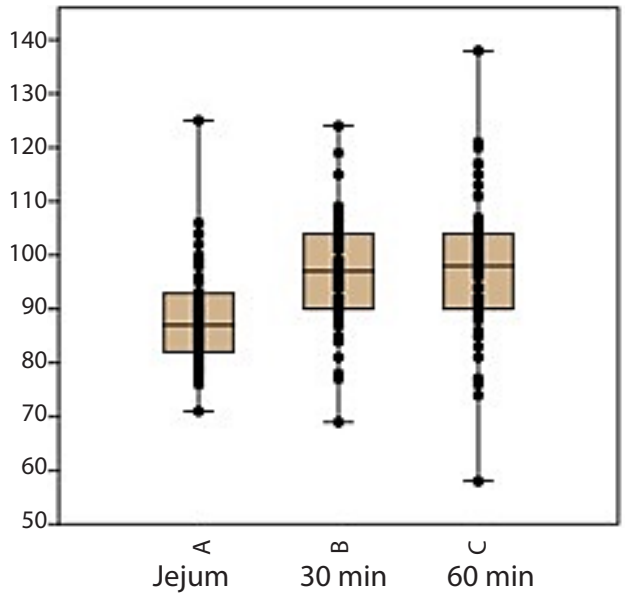


FIGURA 3. Distribuição dos resultados do TOTL em pacientes intolerantes

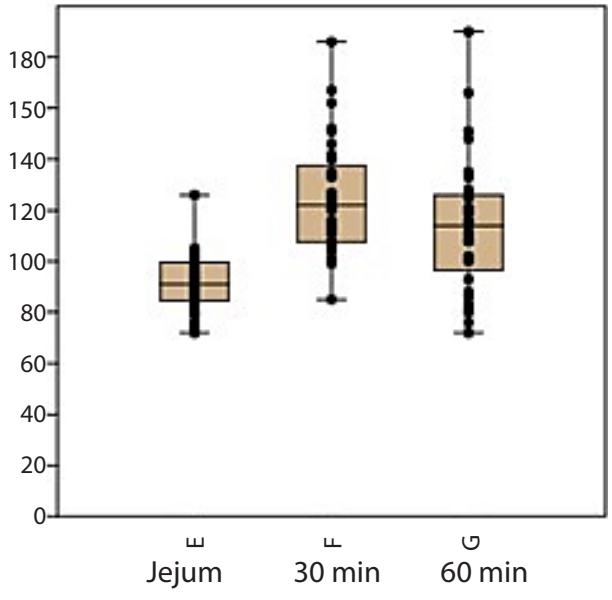


FIGURA 4. Distribuição dos resultados do TOTL em pacientes tolerantes

Discussão

Apesar de acometer uma grande parcela da população e não ser uma patologia recente, pouco há de estudo no campo nacionalmente e internacionalmente. A principal causa da intolerância à lactose é a redução fisiológica pós-período de amamentação da produção e atividade da enzima lactase, acometendo principalmente adultos.

Segundo análises epidemiológicas, a IL está ligada a fatores culturais, como o costume de consumir leite pós desmame e de etnia, sendo descendentes de negros e asiáticos mais afetados. Conforme dados de 2020 do Instituto Brasileira de Geografia e Estatística (IBGE), Goiás encontra-se em segundo lugar em número de cabeças de gado, fato que está em consenso com os resultados encontrados[7].

No presente estudo obteve-se um total de 64% de TOTL positivo. Internacionalmente, estima-se que mais de 50% dos adultos sejam intolerantes à lactose fato este que está em concordância com a elevada quantidade de casos positivos encontradas neste trabalho. O que pode ser explicado pela redução da capacidade fisiológica de produção da enzima lactase após desmame. Em estudo realizado em Maringá (2020) constatou-se que 54,8% do total de Teste Oral de Tolerância à Lactose realizados foram classificados como intolerantes[6-10].

Observou-se no presente estudo que dos 59 pacientes com IL 69,5% eram mulheres e 30,5% homens. Esse resultado corrobora com a análise realizada com dados laboratoriais em São Paulo, do total de 611 indivíduos analisados 65,66% (n= 283) eram do sexo feminino contrastando com 180 homens (29,46%). E com o estudo realizado em Maringá, onde houve 248 mais mulheres que homens com IL conforme[9-10].

Infere-se que a maior quantidade de mulheres em detrimento de homens devido a fatores fisiológicos (hormônios) ou comportamentais (conhecimento do corpo; buscar por auxílio médico constante), entretanto, estudos posteriores precisam ser realizados para verificação.

No quesito idade, a faixa etária de maior prevalência encontrada foi de 50 a 59 anos, ao passo que estudos demonstraram prevalência superior no intervalo de 20 a 39 anos. Dentre as mulheres o maior índice está na faixa de 31 a 40 anos, e entre os homens de 41 a 50 anos, o que está em conformidade com o encontrado[8-9].

Soma-se que, por questões fisiológicas, mulheres mais velhas (período de menopausa) recorrem aos laticínios buscando complementar a necessidade orgânica de Cálcio, todavia, dentre indivíduos mais jovens (aproximadamente 20 anos) há uma demanda por acompanhamento nutricional devido à padrões estéticos, contudo, pesquisas anteriores devem ser realizadas.

Ao analisar os gráficos podemos deduzir que dentre as mulheres a incidência de casos tende a atingir um pico dentre 37 e 55 anos e após essa idade decrescer. Quanto aos homens a incidência tende a ser constante em qualquer faixa etária.

Considerando os principais sintomas da IL, distensão abdominal, flatulência, dor abdominal, diarreia e em raras ocasiões desnutrição a realização de testes clínicos e laboratoriais são de extrema importância para diagnóstico dos casos. Pacientes cujo exame consta indícios de intolerância à lactose, devem ser orientados quanto a substituição de alimentos objetivando-se manter os níveis nutricionais adequados e minimizar os sintomas, gerando assim uma melhoria na qualidade de vida dos mesmos[8].

Conclusão

No presente estudo foi identificado uma alta taxa de portadores na população, 64% dos exames realizados no LHPM-Go no período considerado neste estudo, sendo mais prevalente nos indivíduos do sexo feminino 41/59 casos positivos e a faixa etária mais afetada foi de 50 a 59 anos, 22% dos pacientes. Observou-se que a busca por ajuda profissional e a realização de testes diagnósticos são de fundamental importância para a correta orientação dos portadores, proporcionando uma diminuição dos sintomas e contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Santos PHM. Aspectos gerais da intolerância à lactose e suas consequências: uma revisão de literatura [Trabalho de conclusão de curso on the Internet]. Governador mangabeira-ba: centro universitário maria milza; 2021.
2. Batista RAB, Assunção DCB, Penaforte FRO, Japur CC. Lactose em alimentos industrializados: avaliação da disponibilidade da informação de quantidade. Ciênc. saúde colet. 23(12):4119-28, 2018.
3. Lohmann PM. Prevalência de casos de intolerância à lactose diagnosticados em um laboratório do sul de Santa Catarina no período de 2015 a 2019 [Trabalho de conclusão de curso on the Internet]. Tubarão: universidade do sul de santa catarina; 2020.
4. Oliveira JF, Cassoli AC, Coelho EMS, Valente RR, Barbosa GHO, Silva LTC, et al. Diagnóstico e manejo da intolerância à lactose. Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research. 29(1):111-5, 2019.
5. Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul. Como é feito e como deve ser interpretado o resultado do teste de absorção da lactose? [cited 2022 Oct 29]; Available from: https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/teste-lactose/.

6. Barbosa NEA, Ferreira NCJ, Vieira TLE, Brito APSO, Garcia HCR. Intolerância a lactose: revisão sistemática. Pará Research Medical Journal. 4:(e33):1-10, 2020.
7. Canal do Boi. Mato Grosso continua na liderança com o maior rebanho bovino do país [Internet]. [place unknown]: Thalya Godoy; 2021 Sep 29. rebanho bovino; [cited 2022 Oct 31]; Available from: https://sba1.com/noticias/noticia/15523/Mato-Grosso-continua-na-lideranca=-com-o-maior-rebanho-bovino-do-pais#:~:text=O%20estado%20de%20Mato%20Grosso,com%2022%2C2%20milh%C3%B5es%20animais.
8. Barrinha CA, Prado DSV, Caputo LRG, Afonso ACB, Alves RC. Fatores desencadeantes da intolerância à lactose e a importância do tratamento nutricional. Revista Científica Online. 12(2):1-14,2020.
9. Furlan G. Prevalência de intolerância à lactose em laboratório privado da cidade De Maringá-Pr [Trabalho de conclusão de curso on the Internet]. Maringá: Universidade Cesumar - Unicesumar; 2020.
10. Morais VW, Malagutti FT, Giana EH, Beltrame N. Estudo sobre intolerância à lactose entre homens e mulheres de 20 a 60 anos [Trabalho de conclusão de curso on the Internet]. São Paulo: Universidade Paulista; 2013.

RBMC

REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS

Realização

FACULDADE DA POLÍCIA MILITAR

FUNDAÇÃO TIRADENTES

POLÍCIA MILITAR DO ESTADO DE GOIÁS