

**Giselle Medeiros da Costa One**  
**Maria Luiza Souto Porto**  
(Organizadores)

**01**

# **Farmácia Interativa**



Giselle Medeiros da Costa One  
Maria Luísa Souto Porto  
(Organizadores)

# **Farmácia Interativa**

IMEA  
João Pessoa - PB  
2019

# Instituto Medeiros de Educação Avançada - IMEA

## Editor Chefe

Giselle Medeiros da Costa One

## Corpo Editorial

Beatriz Susana Ovruski de Ceballos

Giselle Medeiros da Costa One

Helder Neves de Albuquerque

Sylvana Maria Onofre Duarte Mahon

## Revisão Final

Giselle Medeiros da Costa One

## FICHA CATALOGRÁFICA

Dados de Acordo com AACR2, CDU e CUTTER

O59s One, Giselle Medeiros da Costa.  
Farmácia interativa./ Organizadores: Giselle Medeiros da Costa One.  
Maria Luísa Souto Porto. IMEA. 2019.  
1477 fls.  
Prefixo editorial: 53005  
ISBN: 978-85-53005-16-1  
Modelo de acesso: Word Wide Web  
<<http://www.cinasama.com.br>>

Instituto Medeiros de Educação Avançada – IMEA – João  
Pessoa - PB

1. Farmacologia 2. Farmácia. 3. Fármacos.. I. Giselle Medeiros da  
Costa One II. Maria Luísa Souto Porto. III Farmácia interativa  
CDU: 615

Laureno Marques Sales, Bibliotecário especialista. CRB -15/121

Direitos desta Edição reservados ao Instituto Medeiros de Educação Avançada –  
IMEA

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

**IMEA**  
**Instituto Medeiros de Educação**  
**Avançada**

Proibida a reprodução, total ou parcial, por qualquer meio ou processo, seja reprográfico, fotográfico, gráfico, microfilmagem, entre outros. Estas proibições aplicam-se também às características gráficas e/ou editoriais.

A violação dos direitos autorais é punível como Crime (Código Penal art. 184 e §§; Lei 9.895/80), com busca e apreensão e indenizações diversas (Lei 9.610/98 – Lei dos Direitos Autorais - arts. 122, 123, 124 e 126)

Todas as opiniões e textos presentes neste livro são de inteira responsabilidade de seus autores, ficando o organizador isento dos crimes de plágios e informações enganosas.

**IMEA**  
**Instituto Medeiros de Educação Avançada**

Av Senador Ruy Carneiro, 115 ANDAR: 1; CXPST: 072;  
João Pessoa - PB  
58032-100  
Impresso no Brasil

2019

*Aos participantes do CINASAMA pela  
dedicação que executam suas  
atividades e pelo amor que escrevem os  
capítulos que compõem esse livro.*

*A maioria das idéias fundamentais da ciência são  
essencialmente sensíveis e, regra geral, podem ser expressas em  
linguagem compreensível a todos.*

*Albert Einstein*

## PREFÁCIO

O CINASAMA é um evento que tem como objetivo proporcionar subsídios para que os participantes tenham acesso às novas exigências do mercado e da educação. E ao mesmo tempo, reiterar o intuito Educacional, Biológico, Nutricional e Ambiental de direcionar todos que formam a Comunidade acadêmica para uma Saúde Humana e Educação socioambiental para a Vida.

O que é saúde? O assunto foi discutido durante esse evento e aqui apresentado em forma resumida para registrar a preocupação dos profissionais envolvidos com o tema portanto, desejamos boa leitura e reflexão.

Os livros **“SAÚDE integrativa 1, 2, 3 e 4”;** **Biotecnologia interativa;** **Odontologia interativa,** **Farmácia interativa, Meio ambiente: uma visão interativa 1 e 2, e Nutrição interativa 1 e 2”** têm conteúdo interdisciplinar, contribuindo para o aprendizado e compreensão de varias temáticas dentro da área em estudo. Esta obra é uma coletânea de pesquisas de campo e bibliográfica, fruto dos trabalhos apresentados no Congresso Internacional de Saúde e Meio Ambiente realizado entre os dias 14 e 15 de dezembro de 2018 na cidade de João Pessoa-PB.

Os eixos temáticos abordados no Congresso Internacional de Saúde e Meio Ambiente e nos livros

garantem uma ampla discussão, incentivando, promovendo e apoiando a pesquisa. Os organizadores objetivaram incentivar, promover, e apoiar a pesquisa em geral para que os leitores aproveitem cada capítulo como uma leitura prazerosa e com a competência, eficiência e profissionalismo da equipe de autores que muito se dedicaram a escrever trabalhos de excelente qualidade direcionados a um público vasto.

Esta publicação pode ser destinada aos diversos leitores que se interessem pelos temas debatidos.

Espera-se que este trabalho desperte novas ações, estimule novas percepções e desenvolva novos humanos cidadãos.

Aproveitem a oportunidade e boa leitura.



# SUMÁRIO

<b>FARMÁCIA</b>	<b>19</b>
<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>20</b>
<b>ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO 2</b>	<b>39</b>
<b>ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS</b>	<b>39</b>
<b>CAPÍTULO 3</b>	<b>60</b>
<b>ANÁLISE DA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA NA UTI DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM JOÃO PESSOA-PB</b>	<b>60</b>
<b>CAPÍTULO 4</b>	<b>81</b>
<b>ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES POR IDOSOS NA UNIVERSIDADE ABERTA À MATURIDADE (UAMA) DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB), CAMPINA GRANDE, PB. 2018.</b>	<b>81</b>
<b>CAPÍTULO 5</b>	<b>103</b>
<b>ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR Sonda ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA, PARAÍBA</b>	<b>103</b>
<b>CAPÍTULO 6</b>	<b>124</b>

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO, DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO _____	124
CAPÍTULO 7 _____	144
ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTITUMORAL DOS FLAVONOIDES: UMA REVISÃO _____	144
CAPÍTULO 8 _____	163
ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE <i>ZORNIA BRASILIENSIS</i> VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO _____	163
CAPÍTULO 9 _____	186
ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE <i>CARYOCAR BRASILIENSE</i> , UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO _____	186
CAPÍTULO 10 _____	204
ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA _____	204
CAPÍTULO 11 _____	223
ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB _____	223
CAPÍTULO 12 _____	245
AVALIAÇÃO DA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL QUANTO À PARÂMETROS DE ANSIEDADE _____	245
CAPÍTULO 13 _____	264
AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE <i>JATROPHA MOLLISSIMA</i> (POHL) BAILL _____	264

<b>CAPÍTULO 14</b>	<b>282</b>
<b>AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES B-ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO <i>IN SILICO</i></b>	<b>282</b>
<b>CAPÍTULO 15</b>	<b>303</b>
<b>AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB</b>	<b>303</b>
<b>CAPÍTULO 16</b>	<b>323</b>
<b>AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS <i>OFF LABEL</i> NA CLÍNICA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO</b>	<b>323</b>
<b>CAPÍTULO 17</b>	<b>347</b>
<b>AVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO [<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)</b>	<b>347</b>
<b>CAPÍTULO 18</b>	<b>365</b>
<b>AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA</b>	<b>365</b>
<b>CAPÍTULO 19</b>	<b>382</b>
<b>AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS</b>	<b>382</b>
<b>CAPÍTULO 20</b>	<b>402</b>
<b>AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB</b>	<b>402</b>
<b>CAPÍTULO 21</b>	<b>419</b>
<b>AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA AGENTES ANTIFÚNGICOS</b>	<b>419</b>

<b>CAPÍTULO 22</b>	<b>446</b>
<b>CANNABIS SATIVA USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018</b>	<b>446</b>
<b>CAPÍTULO 23</b>	<b>466</b>
<b>CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB</b>	<b>466</b>
<b>CAPÍTULO 24</b>	<b>484</b>
<b>CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB</b>	<b>484</b>
<b>CAPÍTULO 25</b>	<b>508</b>
<b>COMPARAÇÃO DE MÉTODOS DE DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE QUITOSANA/INDOMETACINA E DETERMINAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DO FÁRMACO POR MÉTODOS CLÁSSICOS</b>	<b>508</b>
<b>CAPÍTULO 26</b>	<b>525</b>
<b>CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA EM PACIENTES DA CLÍNICA CIRÚRGICA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO</b>	<b>525</b>
<b>CAPÍTULO 27</b>	<b>547</b>
<b>CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS</b>	<b>547</b>
<b>CAPÍTULO 28</b>	<b>565</b>
<b>CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ</b>	<b>565</b>

<b>CAPÍTULO 29</b>	<b>583</b>
<b>CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE</b>	<b>583</b>
<b>CAPÍTULO 30</b>	<b>603</b>
<b>DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS</b>	<b>603</b>
<b>CAPÍTULO 31</b>	<b>626</b>
<b>DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA</b>	<b>626</b>
<b>CAPÍTULO 32</b>	<b>644</b>
<b>DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA</b>	<b>644</b>
<b>OTIMIZAÇÃO DA EXTRAÇÃO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS</b>	<b>648</b>
<b>CAPÍTULO 33</b>	<b>663</b>
<b>DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA</b>	<b>663</b>
<b>CONTENDO PARACETAMOL</b>	<b>663</b>
<b>CAPÍTULO 34</b>	<b>683</b>
<b>DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO</b>	<b>683</b>
<b>CONTENDO CORANTE NATURAL</b>	<b>683</b>
<b>CAPÍTULO 35</b>	<b>705</b>
<b>DOENÇA DE CHAGAS: UM MAL NEGLIGENCIADO</b>	<b>705</b>
<b>CAPÍTULO 36</b>	<b>726</b>
<b>ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR Sonda ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA</b>	<b>726</b>

<b>CAPÍTULO 37</b>	<b>750</b>
<b>ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO <sup>18</sup>F-FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO</b>	<b>750</b>
<b>CAPÍTULO 38</b>	<b>769</b>
<b>ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS <i>IN VIVO</i></b>	<b>769</b>
<b>CAPÍTULO 39</b>	<b>786</b>
<b>ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE ESTABILIZANTE</b>	<b>786</b>
<b>CAPÍTULO 40</b>	<b>802</b>
<b>FARMACOTERAPIA ATUAL, PROSPECÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS E TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ASMA BRÔNQUICA</b>	<b>802</b>
<b>CAPÍTULO 41</b>	<b>824</b>
<b>FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA</b>	<b>824</b>
<b>CAPÍTULO 42</b>	<b>842</b>
<b>FLAVONOIDES COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL</b>	<b>842</b>
<b>CAPÍTULO 43</b>	<b>862</b>
<b>FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO MUNICÍPIO DO PILAR-AL</b>	<b>862</b>
<b>CAPÍTULO 44</b>	<b>876</b>

GESTAÇÃO NA ADOLESCÊNCIA: RISCOS DE UMA PROBLEMÁTICA EMERGENTE DO SÉCULO XXI _____	876
CAPÍTULO 45 _____	894
IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO: UMA <i>OVERVIEW</i> DE REVISÕES SISTEMÁTICAS _____	894
CAPÍTULO 46 _____	911
IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES <i>MELLITUS</i> : UMA <i>OVERVIEW</i> DE REVISÕES SISTEMÁTICAS _____	911
CAPÍTULO 47 _____	928
INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE _____	928
CAPÍTULO 48 _____	953
INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA _____	953
CAPÍTULO 49 _____	970
INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO _____	970
CAPÍTULO 50 _____	990
ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE <i>VARRONIA DARDANI</i> (TARODA) J.S. MILL (BORAGINACEAE) _____	990
CAPÍTULO 51 _____	1008
MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPSIA _____	1008
CAPÍTULO 52 _____	1028
MANEJO TERAPÊUTICO DIFERENCIADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS DE ETNIA NEGRA _____	1028

<b>CAPÍTULO 53</b>	<b>1052</b>
<b>AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE <i>SPONDIAS TUBEROSA</i> ARR. CAM.(ANACARDIACEAE)</b>	<b>1052</b>
<b>CAPÍTULO 54</b>	<b>1072</b>
<b><i>MUSA PARADISIACA</i>: CARACTERÍSTICAS, USO POPULAR E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS</b>	<b>1072</b>
<b>CAPÍTULO 55</b>	<b>1091</b>
<b>NOVAS PERSPECTIVAS NO MANEJO TERAPÊUTICO DO DIABETES <i>MELLITUS</i> GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>1091</b>
<b>CAPÍTULO 56</b>	<b>1110</b>
<b>OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOME, 25C-NBOME E 25I-NBOME EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)</b>	<b>1110</b>
<b>CAPÍTULO 57</b>	<b>1131</b>
<b>PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO</b>	<b>1131</b>
<b>CAPÍTULO 58</b>	<b>1148</b>
<b>PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB</b>	<b>1148</b>
<b>CAPÍTULO 59</b>	<b>1174</b>
<b>PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS</b>	<b>1174</b>
<b>CAPÍTULO 60</b>	<b>1192</b>



PERFIL FARMACOLÓGICO E NÃO FARMACOLÓGICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB _____	1192
CAPÍTULO 61 _____	1215
PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA __	1215
CAPÍTULO 62 _____	1236
PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB _____	1236
CAPÍTULO 63 _____	1258
POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA _____	1258
CAPÍTULO 64 _____	1276
PRINCIPAIS INFECÇÕES SANGUÍNEAS DIAGNOSTICADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE ENTRE OS ANOS DE 2015 E 2017 _____	1276
CAPÍTULO 65 _____	1294
QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL INDUZIDA POR OVALBUMINA _____	1294
CAPÍTULO 66 _____	1312
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N'-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH _____	1312
CAPÍTULO 67 _____	1332

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL	1332
CAPÍTULO 68	1355
TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS FRUTOS DE <i>XYLOPIA LANGSDORFFIANA</i>	1355
CAPÍTULO 69	1379
TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA	1379
CAPÍTULO 70	1399
USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE SÍNDROMES DOLOROSAS	1399
CAPÍTULO 71	1420
USO DO IPÊ ROXO ( <i>TABEBUIA AVELLANEDAE</i> ) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA	1420
CAPÍTULO 72	1437
USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU INFERIOR	1437
CAPÍTULO 73	1456
UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA	1456



**FARMÁCIA**

## CAPÍTULO 1

# ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

Talissa Mozzini MONTEIRO <sup>1</sup>

Laércia Karla Diega PAIVA FERREIRA <sup>1</sup>

Larissa Adilis Maria PAIVA FERREIRA <sup>2</sup>

Grasiela Costa BEZERRA <sup>2</sup>

Marcia Regina PIUVEZAM <sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Alunas do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/UFPB  
(<sup>1</sup> doutoranda, <sup>2</sup> mestranda); talissa\_muccini@hotmail.com

<sup>3</sup> Orientadora/Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia/UFPB/ João Pessoa, PB,  
Brasil, mrpiuvezam@lff.ufpb.br .

**RESUMO:** A asma alérgica é uma doença com elevada prevalência mundial. As alterações estruturais nas vias aéreas de asmáticos envolvem hiperplasia e hipertrofia das células caliciformes e musculatura lisa, espessamento da lâmina subepitelial brônquica, alteração no depósito/degradação dos componentes da matriz extracelular, aumento de glândulas e neoformação vascular e nervosa. Objetivamos analisar as alterações teciduais provocadas pelo processo fisiopatológico de asma alérgica. Para isso, a sensibilização de camundongos BALB/c fêmeas via a injeção intraperitoneal (i.p.) de uma suspensão contendo 10 µg de OVA (grade V e 0,2 g de hidróxido de alumínio, ocorreu nos dias 0, 7 e 14, nos dias 19 a 22 os animais foram desafiados com aerossol de OVA 5% durante 30 minutos. No 23º dia foi obtido os pulmões para análise histológica. Utilizando hematoxilina-eosina (H&E), ácido periódico de Shiff (PAS), azul de toluidina (AT) e tricômico de gomori (TG) observamos que nos tecidos pulmonares dos animais do grupo Controle (+) houve um aumento significativo

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

no infiltrado celular pulmonar com edema, na produção de muco, aumento no número de mastócitos e deposição de fibras colágenas ( $p < 0,0001$ ), quando comparados ao grupo Controle (-). O presente estudo demonstrou o quadro histopatológico de resposta tipo  $T_H2$  preponderante em modelo experimental de asma alérgica, marcada por um remodelamento da arquitetura tecidual pulmonar.

**Palavras-chave:** Asma. Histopatologia. Inflamação tecidual.

### 1 INTRODUÇÃO

A asma alérgica é uma doença que apresenta elevada prevalência em todo o mundo e é de grande preocupação por representar um problema sério de saúde pública (KOATZ et al., 2016). Os pacientes asmáticos apresentam respostas exacerbadas do sistema imunológico, ocorrendo um predomínio do perfil  $T_H2$ , com altos níveis da imunoglobulina E (IgE) (CHEN et al., 2013; KOATZ et al., 2016).

Na asma, o aumento dos níveis de gravidade do processo inflamatório das vias aéreas é um dos principais fatores associados ao desenvolvimento do processo de remodelamento pulmonar (HOLGATE et al., 2015). Esse processo é dinâmico, ocorrendo à associação dos eventos de lesão inflamatória e reparo tecidual.

As principais alterações estruturais ocorridas nas vias aéreas de asmáticos envolvem hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas, espessamento da lâmina subepitelial brônquica (camada reticular), alteração no depósito/degradação dos componentes da matriz extracelular, hiperplasia das células caliciformes, aumento de glândulas e

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

neoformação vascular e nervosa (CAMPOS, 2007; HOLGATE et al., 2015).

Ao conjunto dessas alterações dá-se o nome de remodelamento pulmonar, que representa as mudanças na composição, na quantidade e organização dos componentes celulares e moleculares das vias aéreas de asmáticos (BAI; KNIGHT, 2005). Todas estas alterações estruturais ocorrem devido à ativação e desregulação da atividade normal da chamada unidade trófica epitelial-mesenquimal, representada pelo epitélio brônquico, os miofibroblastos da camada subepitelial e o músculo liso brônquico.

Estudos mostram que o remodelamento está associado com a persistência dos mecanismos crônicos de reparação, que determinam as várias alterações ligadas ao processo (JAMES, 2017), e representa um determinante da gravidade e da irreversibilidade da redução da luz brônquica. Além disso, as alterações ocorridas no músculo liso das vias aéreas, na mucosa e no parênquima pulmonar, podem modificar e contribuir para o processo de hiperresponsividade brônquica, bem como com a persistência dos sintomas (HOLGATE et al., 2015; PAZHOOHAN et al., 2017).

Inicialmente, o remodelamento pulmonar foi associado como resultado das lesões teciduais decorrentes do processo inflamatório crônico nas vias aéreas asmáticas. Com evolução das pesquisas, entretanto, observou-se que esse processo é também resultado dos determinantes genéticos da asma (IJAZ et al., 2014).

O gene ADAM33 apresenta papel importante no remodelamento pulmonar da asma crônica, pois se apresenta potencialmente expresso nos fibroblastos das vias aéreas e nas células do músculo liso, resultando em mudanças estruturais no

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

epitélio, na matriz extracelular e transformação dos fibroblastos em miofibroblasto (IJAZ et al., 2014).

Os fenômenos de hiperplasia e hipertrofia da musculatura lisa pulmonar estão correlacionadas à liberação de mediadores inflamatórios, fatores de crescimento e citocinas (HOLGATE et al., 2015). Os eosinófilos têm papel fundamental no processo de remodelamento, uma vez que são capazes de produzir IL-4, IL-13 e TGF- $\beta$ 1 que estão associados à transformação de fibroblastos em miofibroblastos (SIVAPALAN et al., 2014).

O grau de deposição subepitelial de colágeno é decorrente da proliferação de miofibroblastos que apresentam maior atividade na síntese de colágeno, do que os próprios fibroblastos (CHOY et al., 2015; SAKAI et al., 2014). Diante disso, os miofibroblastos são essenciais no processo de reparo tecidual.

Além disso, os macrófagos M2 induzidos por IL-4 e IL-13 são importantes reparadores teciduais, os quais expressam altos níveis de TGF- $\beta$ , um potente ativador da produção de colágeno e aumento da proliferação de fibroblastos. Pacientes com asma crônica e moderada ocorre um aumento na deposição de colágeno tipo I e III, além de maior expressão de fator de transformador tecidual (TGF- $\beta$ ), do que pacientes com asma leve e controlada (FIRSZT et al., 2014).

O aumento das células caliciformes epiteliais resulta da ação das interleucinas IL-4 e IL-13, originadas da reposta inflamatória mediada via T<sub>H</sub>2. As células caliciformes alteradas começam a produzir muco espesso contendo as mucinas MUC5AC e MUC5B, que obstruem o lúmen das vias aéreas (BAO; REINHARDT, 2015; TSILOGIANNI et al., 2016). Em adição, os linfócitos contribuem para o remodelamento através

## **ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA**

do efeito regulatório sobre a fibrose e inflamação com a produção de citocinas como interleucina 3 (IL-3), interleucina 5 (IL-5), fator estimulante de colônia de macrófagos e granulócitos (GM-CSF).

Foi visto que em indivíduos asmáticos em que a IL-5 foi bloqueada houve uma redução significativa na deposição de componentes da matriz extracelular (tenascin, lumican e procollageno III), possivelmente levando a uma diminuição do remodelamento das vias aéreas (CARR et al., 2016). Já os macrófagos produzem citocinas, elastase e metaloproteases, que podem degradar os componentes da matriz extracelular (FAJT; WENZEL, 2015).

O remodelamento pulmonar observado na asma é resultado, também, da interação entre o TIMP (inibidores teciduais de metaloproteinases) e a MMP (metaloproteinases). As MMPs participam do processo de expressão das proteases e antiproteases e fazem parte da família de proteinases neutras, reconhecidas como coadjuvantes importantes em processos patológicos pulmonares, que têm a capacidade de clivar proteínas estruturais como as das fibras colágenas e elásticas (ATKINSON; SENIOR, 2003). Nos tecidos, seus inibidores são os TIMPs. O equilíbrio entre as MMPs e seus inibidores controla a deposição de colágeno nos tecidos, dessa forma, quantidades reduzidas de MMPs ou aumentadas de TIMPs podem contribuir para a fibrose excessiva (ATKINSON; SENIOR, 2003; BAGNASCO et al., 2016).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi analisar as alterações teciduais provocadas pelo processo de sensibilização e desafio com o alérgeno Ovalbumina em animais isogênicos, submetidos ao protocolo experimental de asma alérgica.



## 2 MATERIAL E MÉTODO

**Animais.** Camundongos isogênicos da linhagem BALB/c fêmeas, com idade entre 6-8 semanas (20-25g) foram fornecidos pelo biotério Prof. Dr. Thomas George no Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais da Universidade Federal da Paraíba, Brasil. Os animais foram mantidos em condições adequadas de temperatura e alimentação. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), além de observar as exigências dispostas na Lei nº11794/2008. A eutanásia dos animais foi realizada pela administração intra-muscular (i.m.) de 150 µL de uma solução anestésica contendo 29 mg/mL de ketamina e 1,91 mg/mL de xilasina em solução salina (NaCl 0,9 %). Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA/UFPB) sob o protocolo de número 35/16.

**Grupos experimentais.** Os animais foram divididos nos grupos (n=6): Controle negativo (-), que consistiram nos animais não sensibilizados e desafiados com OVA, e Controle positivo (+), animais sensibilizados e desafiados com OVA.

**Protocolo de asma alérgica induzida por Ovalbumina.** Nos dias 0, 7 e 14, os camundongos foram sensibilizados com a injeção de 10 µL/g do animal, intraperitoneal (i.p.) de uma suspensão contendo 50 µg/mL de OVA grade V (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) e 10 mg/mL de Al(OH)<sub>3</sub> (VETEC, Rio de Janeiro, RJ) em solução salina. Entre os dias 19 a 22 os animais foram desafiados com aerossol de OVA grade II (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) a 5% em solução salina. Os desafios foram realizados durante 30 minutos diários em uma

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

câmara fechada, sob um fluxo contínuo de aerossol, com o auxílio de um nebulizador ultra-sônico (LI et al., 2018).

**Coleta do Pulmão para análise histológica.** A coleta do tecido pulmonar realizou-se da seguinte maneira: os camundongos foram eutanasiados e, em seguida, no limite das costelas com o diafragma, a cavidade torácica do animal foi aberta e o pulmão foi coletado. Imediatamente após a coleta do material biológico, esses foram submetidas à fixação em formalina tamponada por no mínimo 24 h e em seguida lavadas em água corrente. A fixação garante a manutenção da integridade do tecido, evitando a sua degradação por enzimas presentes no interior das células (autólise) ou por bactérias, além de preservar a estrutura e a composição celular. Após a coleta, o material foi registrado no livro de protocolo. Por meio desse registro, o material foi identificado por um número, tipo de experimento, datas, órgãos que o acompanhou durante todos os procedimentos da técnica histológica. Cada órgão foi inserido em um cassete devidamente identificado para facilitar o manuseio durante o processo evitando possíveis trocas. O material histológico foi então desidratado por imersões de 1 hora numa série crescente de álcool etílico a 70, 80, 90 e 100%. Em seguida, foi feita a diafanização, na qual o material foi imerso duas vezes em xilol com duração de 1 h cada imersão, seguido do processamento em parafina. Na impregnação, as amostras foram submetidas a dois banhos sucessivos em parafina, cada banho com duração de 1 h. Após impregnação, o material histológico foi emblocado em formas de parafina. Quando o material foi totalmente imerso, cada fôrma foi deixada ao ar livre para solidificação da parafina. Os blocos formados foram retirados das fôrmas e, em seguida, foram realizados os cortes histológicos no micrótomo.

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

Os cortes histológicos foram realizados com espessura de 5 µm. Após a microtomia, as fitas de parafina obtidas foram colocadas em banho-maria (38 – 40 °C). Com auxílio das lâminas, os cortes foram —pescadosll do banho-maria. Em seguida, as lâminas foram reservadas para secagem e coradas com hematoxilina-eosina (H&E), ácido periódico de Shiff (PAS), azul de toluidina (AT) e tricômico de gomori (TG). As fotografias digitais foram capturadas pela câmera Moticam 5.0 MP acoplada a um microscópio óptico. As imagens foram calibradas no programa MOTIC PLUS em definições específicas conforme a objetiva utilizada: 10x ou 40x. As imagens foram analisadas pelo software Image J que analisa a quantidade de pixels e em seguida, gera os histogramas das áreas mensuradas previamente, comparando os grupos em questão.

Os dados das análises histológicas foram analisados em score histológico, onde foram avaliados: infiltração celular, produção de muco, quantidade de fibras colágenas e número de mastócitos, conforme as colorações utilizadas (Tabela 1).

<b>Score</b>	<b>Infiltrado, muco e fibras colágenas</b>
0	Ausência de alterações histológicas
1	Grau leve: menos de 25% do campo microscópico
2	Grau moderado: de 25 a 49% do campo microscópico
3	Grau acentuado: de 50 a 75% do campo microscópico
4	Grau muito acentuado: mais de 75% do campo microscópico

<b>Score</b>	<b>Mastócitos</b>
0	Menos de 5 células por campo

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

1	De 5 a 15 células por campo microscópico
2	De 16 a 25 células por campo microscópico
3	De 26 a 35 células por campo microscópico
4	Mais de 35 células por campo microscópico

Fonte: adaptado (BARHAM et al., 2015).

**Análise estatística.** Os resultados obtidos foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média, e analisados estatisticamente utilizando o Teste t-student, onde os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Todos os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism versão 7.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, U.S.A.).

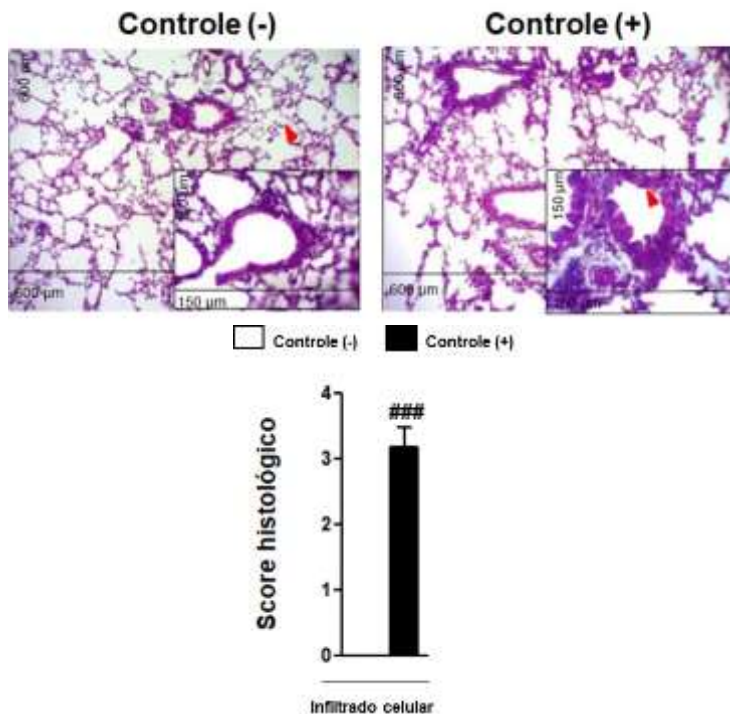
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após 24 h do último desafio com OVA, os animais foram eutanasiados e retirados os pulmões para análise histológica. Na coloração H&E observa-se as células que migraram para a cavidade pulmonar. Assim temos que os animais do grupo Controle (+) apresentaram aumento significativo (score): no infiltrado celular nas regiões peribroncoalveolar e perivascular no tecido pulmonar ( $3,167 \pm 0,7528$  vs  $0,0 \pm 0,0$ ;  $p < 0,0001$ ; respectivamente), quando comparados ao grupo Controle (-), indicados pela seta vermelha (Figura 1).

A inflamação das vias aéreas inferiores é uma característica eminente da fisiopatologia da asma alérgica. O recrutamento de leucócitos para as vias aéreas inferiores é propriedade marcante para o desenvolvimento do processo inflamatório (HOLGATE et al., 2015; TREJO BITTAR; YOUSEM; WENZEL, 2015).

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

**Figura 1** – Análise do infiltrado celular para cavidade pulmonar em modelo experimental de asma alérgica induzida por OVA.



Fonte: Pesquisa direta. 2018

Os resultados desse trabalho demonstraram que a sensibilização e desafios por aerossol de OVA nos animais do grupo Controle (+) foi capaz de promover uma intensa migração de células inflamatórias para a cavidade pulmonar quando comparados aos animais do grupo Controle (-), indicando um parâmetro essencial no processo inflamatório do modelo experimental de asma alérgica.

A inflamação crônica pulmonar na asma é caracterizada pela presença de infiltrado celular, composto por eosinófilos,

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

mastócitos, linfócitos T e células da linhagem monocítica, tanto em pacientes humanos como em animais (BEL et al., 2014; JOHANSSON, 2014; PELAIA et al., 2017).

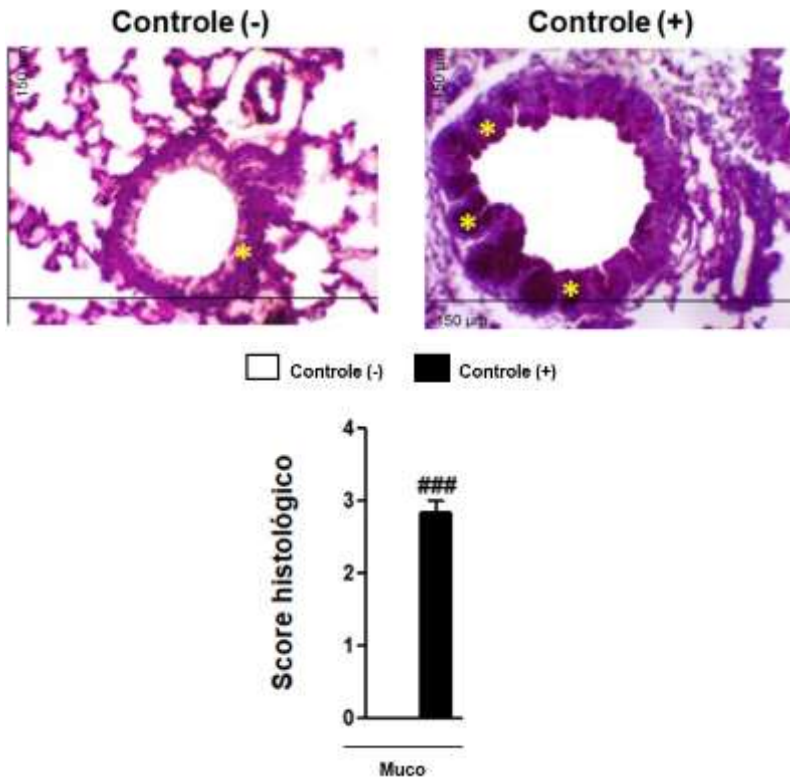
Uma das características relevantes para o estabelecimento da inflamação pulmonar na asma alérgica é a marcada migração dos eosinófilos para os pulmões (CUNHA et al., 2014; FIRSZT et al., 2014; PHAM et al., 2017). O influxo elevado de leucócitos nas vias aéreas dos camundongos apresenta um predomínio significativo de eosinófilos. O número de eosinófilos no fluido do lavado broncoalveolar atinge números entre 40-60% das células inflamatórias (AUN et al., 2017; BAKER et al., 2017; DEBEUF et al., 2016; FOSTER et al., 2017; HASPELAGH et al., 2017).

Proteínas granulares derivadas de eosinófilos e mediadores pró-inflamatórios promovem inflamação persistente, e têm sido associadas ao aumento das exacerbações e declínio da função pulmonar (AZIZ-UR-REHMAN et al., 2017; POSSA et al., 2013).

A figura (2) representa o tecido pulmonar corado com o PAS, sendo visualizado o aumento da produção de muco pelas células caliciformes na região bronquiolar do grupo Controle (+) com comparação com o grupo Controle (-), ( $2,833 \pm 0,4082$  vs  $0,0 \pm 0,0$ ;  $p < 0,0001$ ; respectivamente), indicado pela estrela amarela.

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM  
MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

**Figura 2** – Análise da produção de muco pelas células caliciformes na cavidade pulmonar em modelo experimental de asma alérgica induzida por OVA.



Fonte: Pesquisa direta. 2018

A coloração com o Ácido Periódico de Schiff (PAS) dos tecidos pulmonares dos animais provenientes dos diferentes grupos animais em estudo, permitiu a observação de um aumento no número de células caliciformes (hiperplasia) e aumento na quantidade de muco (hipertrofia) nos animais do

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

grupo Controle (+), sensibilizados e desafiados com o alérgeno Ovalbumina.

A hipersecreção de muco, no contexto de inflamação alérgica, é um processo complexo ainda não totalmente explicado. Foi demonstrado que a metaplasia das células produtoras de muco envolve a indução de genes de mucina (MUC5AC), armazenamento nos grânulos pré-formados, liberação dos grânulos para o interior do lúmen das vias aéreas e, alterações na viscosidade do muco (BAI; KNIGHT, 2005; GOLD et al., 2014; GOUR; WILLS-KARP, 2015; HAMMAD; LAMBRECHT, 2015; LAMBRECHT; HAMMAD, 2014, 2015). Sabe-se ainda, que o processo de produção da IL-13 no epitélio das vias aéreas exerce importância fundamental na hiper-responsividade (ARTIS; SPITS, 2015; GOUR; WILLS-KARP, 2015).

Inicialmente, as células sofrem uma transição fenotípica para células caliciformes pelas ações de vários fatores de transcrição incluindo Spdef (ETS) e Foxa2. A IL-13 induz a expressão do Fator de transcrição do epitélio ETS (Spdef), mediado por STAT6 (RAJAVELU et al., 2015). O fator Spdef, por sua vez, inibe a transcrição de Foxa2, que é necessário para a manutenção da diferenciação do epitélio das vias aéreas dentro da normalidade (BOULET, 2018; RAJAVELU et al., 2015). A inibição de Foxa2 acarreta a metaplasia de células caliciformes e a produção de mucinas e outros fatores necessários para função (ALEVY et al., 2012).

Recentemente foi demonstrado também que a deficiência no gene MUC5AC cessa a hiper-responsividade das vias aéreas (AHR) em modelo alérgico experimental, apresentando uma redução de 74% na obstrução pelo muco, sugerindo que a obstrução mediada por MUC5AC das vias



### ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

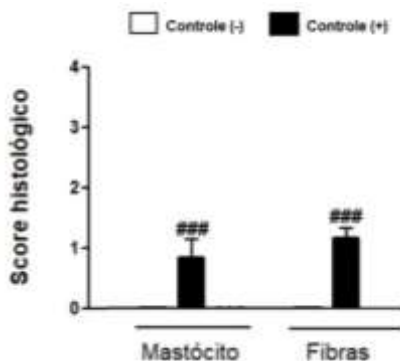
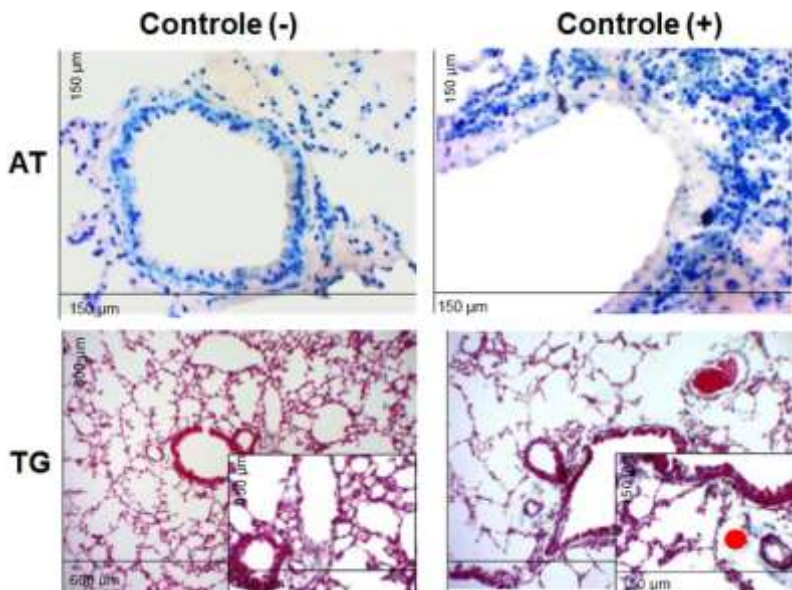
aéreas é uma mecanismo de indução da AHR (EVANS et al., 2015).

A figura (3) demonstra os tecidos pulmonares dos animais corados pela coloração Azul de Toluidina (AT), na qual evidencia a presença de mastócitos e na coloração Tricomio de Gomori (TG), evidencia a deposição de fibras colágenas no espaço bronquiolar. O grupo sensibilizado e desafiado com Ovalbumina quando comprado ao grupo experimental que não teve contato com o alérgeno, apresentou um aumento significativo da presença de mastócitos no tecido pulmonar ( $0,8333\pm 0,7528$  vs  $0,0\pm 0,0$ ;  $p<0,0001$ ; respectivamente) e na deposição de fibras colágenas ( $1,167\pm 0,4082$  vs  $0,0\pm 0,0$ ;  $p<0,0001$ ; respectivamente), indicado pelo círculo vermelho.

Outros aspectos avaliados nesse estudo foram as análises histológicas com colorações para visualização da presença de mastócitos e para a deposição de fibras colágenas. O remodelamento pulmonar é definido como uma mudança inapropriada na estrutura tecidual no intuito de manter a função normal das vias aéreas. É descrito que modelos asmáticos apresentam sinais característicos de depósito de colágeno na via aérea, semelhante a um dos aspectos do remodelamento brônquico (HASPESLAGH et al., 2017; KANG et al., 2012; LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM  
MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

**Figura 3** – Análise do número de mastócitos e deposição de fibras colágenas na cavidade pulmonar em modelo experimental de asma alérgica induzida por OVA.



Fonte: Pesquisa direta. 2018

## 4 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou o quadro histopatológico de resposta tipo T<sub>H</sub>2 em modelo experimental de asma alérgica, associada ao processo de sensibilização e desafio com alérgeno Ovalbumina. O tecido pulmonar dos animais doentes apresentaram remodelamento da arquitetura tecidual decorrente dos processos inflamatórios, com deposição de leucócitos, hiperprodução de muco, ativação mastocitária e deposição de fibras colágenas. Todos esses processos culminam na perda da função tecidual, promovendo a gravidade da asma. Portanto, o conhecimento dos mecanismos e da modulação desses parâmetros se tornam condições importantes afim de promover a melhora clínica dos pacientes asmáticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEVY, Y. G. et al. IL-13-induced airway mucus production is attenuated by MAPK13 inhibition. **The Journal of clinical investigation**, v. 122, n. 12, p. 4555–68, 3 dez. 2012.
- ARTIS, D.; SPITS, H. The biology of innate lymphoid cells. **Nature**, v. 517, n. 7534, p. 293–301, 15 jan. 2015.
- ATKINSON, J. J.; SENIOR, R. M. Matrix Metalloproteinase-9 in Lung Remodeling. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 28, n. 1, p. 12–24, jan. 2003.
- AUN, M. V. et al. Animal models of asthma: utility and limitations. **Journal of asthma and allergy**, v. 10, p. 293–301, 2017.
- AZIZ-UR-REHMAN, A. et al. Sputum cell counts to manage prednisone-dependent asthma: effects on FEV1 and eosinophilic exacerbations. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 13, n. 1, p. 17, 4 dez. 2017.
- BAGNASCO, D. et al. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 170, n. 2, p. 122–131, 2016.

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

- BAI, T. R.; KNIGHT, D. A. Structural changes in the airways in asthma: observations and consequences. **Clinical Science**, v. 108, n. 6, p. 463–477, 1 jun. 2005.
- BAKER, K. et al. Characterisation of a murine model of the late asthmatic response. **Respiratory Research**, v. 18, n. 1, p. 55, 11 dez. 2017.
- BAO, K.; REINHARDT, R. L. The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. **Cytokine**, v. 75, n. 1, p. 25–37, set. 2015.
- BARHAM, H. P. et al. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 5, n. 7, p. 565–572, jul. 2015.
- BEL, E. H. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 13, p. 1189–1197, set. 2014.
- BOULET, L.-P. Airway remodeling in asthma. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 1, p. 56–62, jan. 2018.
- CAMPOS, H. S. **Asma: suas origens, seus mecanismos inflamatórios e o papel do corticosteróide Asthma: its origins, inflammatory mechanisms and the role of the corticosteroid** *Rev Bras Pneumol Sanit.* [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://scielo.iec.gov.br/pdf/rbps/v15n1/v15n1a07.pdf>>. Acesso em: 14 out. 2018.
- CARR, T. F. et al. Eosinophilic bioactivities in severe asthma. **World Allergy Organization Journal**, v. 9, n. 1, p. 21, 27 dez. 2016.
- CHEN, C. et al. Decreased concentration of IL-35 in plasma of patients with asthma and COPD. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 32, n. 3, p. 211–7, 15 nov. 2013.
- CHOY, D. F. et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. **Science Translational Medicine**, v. 7, n. 301, p. 301ra129-301ra129, 19 ago. 2015.
- CUNHA, A. A. et al. Extracellular DNA traps in bronchoalveolar fluid from a murine eosinophilic pulmonary response. **Allergy**, v. 69, n. 12, p. 1696–1700, dez. 2014.
- DEBEUF, N. et al. Mouse Models of Asthma. In: **Current Protocols in Mouse Biology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2016. v. 6p. 169–184.
- EVANS, C. M. et al. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity. **Nature Communications**, v. 6, n. 1, p. 6281, 17 dez. 2015.
- FAJT, M. L.; WENZEL, S. E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 2, p. 299–310, fev. 2015.

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA

- FIRSZT, R. et al. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- 1 in airway fibroblasts in asthma. **European Respiratory Journal**, v. 43, n. 2, p. 464–473, 1 fev. 2014.
- FOSTER, P. S. et al. Modeling TH2 responses and airway inflammation to understand fundamental mechanisms regulating the pathogenesis of asthma. **Immunological Reviews**, v. 278, n. 1, p. 20–40, jul. 2017.
- GOLD, M. J. et al. Group 2 innate lymphoid cells facilitate sensitization to local, but not systemic, TH2-inducing allergen exposures. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 4, p. 1142–1148.e5, abr. 2014.
- GOUR, N.; WILLS-KARP, M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. **Cytokine**, v. 75, n. 1, p. 68–78, set. 2015.
- HAMMAD, H.; LAMBRECHT, B. N. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. **Immunity**, v. 43, n. 1, p. 29–40, 21 jul. 2015.
- HASPELAGH, E. et al. Murine Models of Allergic Asthma. In: **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**. [s.l: s.n.]. v. 1559p. 121–136.
- HOLGATE, S. T. et al. Asthma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 15025, 10 set. 2015.
- IJAZ, T. et al. Systems biology approaches to understanding Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in mucosal remodeling and signaling in asthma. **The World Allergy Organization journal**, v. 7, n. 1, p. 13, 2014.
- JAMES, A. Airway Remodeling in Asthma: Is it Fixed or Variable? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 8, p. 968–970, 15 abr. 2017.
- JOHANSSON, M. W. Activation states of blood eosinophils in asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 44, n. 4, p. 482–498, 2014.
- KANG, Z. et al. Epithelial cell-specific Act1 adaptor mediates interleukin-25-dependent helminth expulsion through expansion of Lin(-)c-Kit(+) innate cell population. **Immunity**, v. 36, n. 5, p. 821–33, maio 2012.
- KOATZ, A. M. et al. Clinical and Immunological Benefits of OM-85 Bacterial Lysate in Patients with Allergic Rhinitis, Asthma, and COPD and Recurrent Respiratory Infections. **Lung**, v. 194, n. 4, p. 687–697, 27 ago. 2016.
- LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. Allergens and the airway epithelium response: Gateway to allergic sensitization. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 3, p. 499–507, set. 2014.
- LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nature Immunology**, v. 16, n. 1, p. 45–56, 2015.
- LI, H. TAO et al. CpG-ODNs and Budesonide Act Synergistically to Improve Allergic Responses in Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome Induced by Chronic Exposure to Ovalbumin by Modulating the TSLP-DC-OX40L Axis. **Inflammation**, p. 1–17, 2018.
- PAZHOOHAN, S. et al. Effect of Rho-kinase inhibition on complexity of

**ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS PELO DESAFIO COM OVALBUMINA EM  
MODELO MURINO DE ASMA ALÉRGICA**

breathing pattern in a guinea pig model of asthma. **PLOS ONE**, v. 12, n. 10, p. e0187249, 31 out. 2017.

PELAIÁ, C. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. **Drug design, development and therapy**, v. 11, p. 3137–3144, 2017.

PHAM, D. L. et al. Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 47, n. 1, p. 57–70, jan. 2017.

POSSA, S. S. et al. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. **Frontiers in pharmacology**, v. 4, p. 46, 2013.

RAJAVELU, P. et al. Airway epithelial SPDEF integrates goblet cell differentiation and pulmonary Th2 inflammation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 5, p. 2021–2031, 1 maio 2015.

SAKAI, E. et al. Variabines A and B: new  $\beta$ -carboline alkaloids from the marine sponge *Luffariella variabilis*. **Journal of Natural Medicines**, v. 68, n. 1, p. 215–219, jan. 2014.

SIVAPALAN, N. et al. Lung-Homing of Endothelial Progenitor Cells and Airway Vascularization Is Only Partially Dependant on Eosinophils in a House Dust Mite-Exposed Mouse Model of Allergic Asthma. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e109991, 3 out. 2014.

TREJO BITTAR, H. E.; YOUSEM, S. A.; WENZEL, S. E. Pathobiology of Severe Asthma. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 10, n. 1, p. 511–545, 2015.

TSILOGIANNI, Z. et al. Sputum interleukin-13 as a biomarker for the evaluation of asthma control. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 46, n. 7, p. 923–931, jul. 2016.

## CAPÍTULO 2

# ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS

Jayne Almeida Da Paixão SANTOS<sup>1</sup>

Heronides dos Santos PEREIRA<sup>2</sup>

Juliana Trajano SENA<sup>1</sup>

Angélica Silva AGRA<sup>1</sup>

Karolayne da Silva Barbosa ALVES<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UEPB; <sup>2</sup> Orientador/Professor Doutor do DF/UEPB;  
Jaynealmeida1996@gmail.com.br

**RESUMO:** A Proteína C Reativa (PCR) é produzida principalmente no tecido hepático, sendo responsável pela ativação da cascata do complemento que regula os processos inflamatórios. Um resultado com proteína C reativa alta indica maiores chances de "derrames" e ataque cardíaco, isso depende de cada caso. Portanto, a PCR é responsável não somente pela presença da resposta inflamatória, mas também reflete a gravidade do quadro ou uma evolução favorável ou não. Sua função fisiológica é ligar-se à fosfocolina expressa na superfície de células mortas ou lesionadas e alguns tipos de bactérias para iniciar sua eliminação ao ativar o sistema complemento e células que fazem fagocitose, funcionando como uma opsonina. No sangue circulam três tipos de células produzidas na medula óssea. São estas células analisadas através do hemograma, as hemácias, leucócitos e as plaquetas. Esta pesquisa busca estudar os casos confirmados com

Proteína C Reativa positiva em pacientes com infecções agudas, obtidas através de exames laboratoriais imunológicos para a proteína e analisando o hemograma, e relacioná-la a dados climatológicos específicos da cidade de Campina Grande-PB como temperatura máxima, média e mínima, precipitação e umidade relativa do ar. Trata-se de um estudo do tipo agregado-observacional, de referência temporal-longitudinal, visto que uma mesma área foi investigada em momentos distintos.

**Palavras-chave:** Proteína C Reativa. Infecções Agudas. Variações Climáticas.

## 1. INTRODUÇÃO

A resposta de fase aguda é um mecanismo fisiopatológico de defesa associado a estados inflamatórios que, apesar do nome já consagrado, ocorre tanto na inflamação aguda quanto na crônica. Caracteriza-se pelo aumento (APPs positivos) ou diminuição (APPs negativos) da concentração sérica de determinadas proteínas em decorrência de algum estímulo que ocasione injúria tecidual (NETO, 2009), apresentando características clássicas como dor, calor, rubor e tumor (FAINTUCH, 2006).

Diversos são os estímulos que podem levar à essa resposta, visando o combate e/ou a eliminação do agente infeccioso e auxiliando no reparo do dano ou morte celular, para isto, há a liberação de citocinas e outros mediadores que iniciam alterações sistêmicas e localizadas além de alterações na concentração de algumas proteínas plasmáticas, também chamadas proteínas de fase aguda (APPs) (SONAGLIO, 2013). Bem como, afeta diretamente o sistema imunológico e seus



ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C  
REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS

componentes leucocitários, como polimorfonucleares (neutrófilos), linfócitos, entre outros, caracterizando piamente o quadro de infecção.

Dentre estas proteínas, pode haver a sua diminuição (APPs negativas) como a albumina, globulina e transferrina, etc, ou um aumento (APPs positiva), como a proteína C-reativa (PCR), proteína amilóide sérica (PAS), haptoglobina,  $\alpha$ -1 glicoproteína-ácida, ceruloplasmina, fibrinogênio, proteína ligante de manose (PLM), e  $\alpha$ -1-antitripsina. As PFAs positivas são principalmente a PCR, a PAS e a haptoglobina que são liberadas pelos hepatócitos após a estimulação pelas citocinas. Estas glicoproteínas são sintetizadas principalmente pelos hepatócitos a partir do estímulo de citocinas pró-inflamatórias liberadas para a corrente sanguínea (SONAGLIO, 2013).

A PCR é considerada como marcador padrão-ouro para a inflamação, pois possui uma meia-vida plasmática de 19 horas e é responsável por amplificar a resposta imune, aumentando a lesão tecidual e participando da ativação do complemento (DENARDI, 2008).

Em condições inflamatórias agudas, a PCR apresenta uma elevação dos níveis nas 6 a 8 horas iniciais, podendo atingir valores de até 300 mg/L em 48 horas. Essas características fazem da PCR um marcador clínico importante pelas suas características de boa estabilidade, alta sensibilidade, boa reprodutibilidade e precisão (JUNIOR, 2005).

Os níveis de PCR são influenciados pela genética, fatores de estilo de vida, alimentação e toxinas ambientais decorrentes de poluição do ar e sua umidade, as oscilações de temperatura e até mesmo a precipitação. Para que haja um controle desses níveis, diminuindo-os, é preciso arcar com medidas que sirvam como prevenção para possíveis aumentos

dos mesmos, o que resultará na diminuição dos níveis da proteína-C-reativa.

As variações climáticas têm impactos diretos na saúde pública e são apontadas por diversos estudiosos desde a antiguidade clássica no tempo de Hipócrates, no livro Ares, Águas e Lugares, de cerca de 400 a.C., relacionando saúde e doenças humanas a diferentes condições atmosféricas. É importante ressaltar, no entanto, que a origem dos problemas de saúde associados às mudanças climáticas é multicausal e não, necessariamente, resultados das alterações climáticas.

A relação entre tempo e clima com a saúde é abarcada pela biometeorologia humana, que consiste em avaliar o impacto das influências atmosféricas sobre o homem e que tem como um dos maiores problemas a identificação de significantes reações meteorotrópicas numa dada população (SANTOS, 2015).

O clima, entre outros fatores, pode suscitar a manifestação de determinadas doenças à saúde através de seus atributos (a temperatura e umidade do ar, precipitação pluviométrica, pressão atmosférica e ventos), que interferem no bem-estar das pessoas (SANTOS, 2015).

O organismo humano necessita se readaptar constantemente às mudanças climáticas no meio ao qual está inserido, visto que, a saúde é oriunda do equilíbrio entre os fatores ambientais juntamente com diversos fatores inerentes ao ser humano, tais como alimentação, sedentarismo e resposta imunológica.

A análise das relações entre as variáveis climáticas e a morbimortalidade por doenças crônicas como por exemplo, as doenças cardiovasculares (DCV) e respiratórias, tem sido uma pauta de investigação nos grandes centros de pesquisa do

mundo em espaços urbanos, uma vez que fatores como temperatura e umidade do ar afetam diretamente a população, causando sensação de desconforto térmico e agravando algumas doenças pré-existentes através de variações fisiológicas consideráveis (CAVALCANTE, 2006).

De acordo com a classificação de Köppen, o tipo de clima encontrado em Campina Grande, PB é As' (quente e úmido com chuva de outono-inverno). Caracteriza-se por apresentar chuvas de outono - inverno e um período de estiagem de cinco a seis meses. O período seco começa em setembro e prolonga-se até fevereiro, sendo mais acentuado no trimestre da primavera, salientando-se o mês de novembro como o mais seco. Já a estação chuvosa começa em março/abril e encerra em agosto. As temperaturas do ar variam entre a máxima anual de 28,6 °C e a mínima 19,5 °C e a umidade relativa é bastante uniforme em toda a região, com médias em torno de 80% LMRS/PB (2007) (CUNHA, 2009).

É evidente que, o estudo da Proteína C reativa em relação às condições climáticas torna-se importante quando levada em consideração a extensão territorial e diversidade de climas no Brasil. Dentre as proteínas plasmáticas, aquelas consideradas “de fase aguda positiva” estão sendo bastante utilizadas no auxílio no diagnóstico de diversas doenças inflamatórias e infecciosas. A PCR é bastante utilizada no diagnóstico laboratorial de infecções em humanos.

Portanto, a presente pesquisa pode auxiliar e alertar sobre os riscos das infecções agudas com os elevados resultados da PCR, como também o controle e prevenção. Além disso, promover mudanças de hábitos e melhoria na qualidade de vida.

## 2. MATERIAIS E MÉTODO

Foram coletados dados referentes aos exames laboratoriais bioquímicos envolvendo Proteína C reativa (PCR) através do método turbidimétrico e do hemograma a partir do mês de Outubro do ano de 2017 até Setembro de 2018 no Hemoclin – Centro de Hematologia e Laboratório de Análises Clínicas - LTDA, localizado na cidade de Campina Grande – PB.

Quanto aos dados meteorológicos (precipitação, temperaturas e umidade relativa do ar), foram fornecidos através do INMET, (Instituto Nacional de Meteorologia) fornecidos através da EMBRAPA, situada na cidade de Campina Grande – PB.

Antes, o resultado da PCR era fornecido somente como positivo ou negativo, pois apenas detectava a presença ou não de PCR no sangue. Atualmente, com a modernização das técnicas, pode-se efetivamente dosar a quantidade de PCR circulante. Os valores de referência para PCR, e quais as possíveis gravidades com base nos resultados, são mostrados na tabela abaixo (Tabela 1).

**Tabela 1.** Valores da PCR e possíveis diagnósticos

<b>Valores de PCR (mg/L)</b>	<b>Diagnóstico</b>
<b><math>\leq 8</math></b>	Normal
<b>3 à 10</b>	Alguma infecção rápida (por exemplo, gripe).
<b>10 à 40</b>	Sinal de infecção grave (catapora, por exemplo).

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS

<b>&gt;40</b>	Normalmente a presença de alguma infecção bacteriana.
<b>&gt;200</b>	Quando a preocupação e cuidado deve ser ao máximo, isso porque esse valor pode significar alguma situação grave e que chega a risco de vida, como septicemia.

Dados: FAINTUCH, 2006

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A saúde humana é vigorosamente influenciada pelo clima, as condições da umidade do ar e temperatura, apresentando assim alterações celulares que exercem influência sobre as manifestações de muitas doenças, epidemias e endemias humanas.

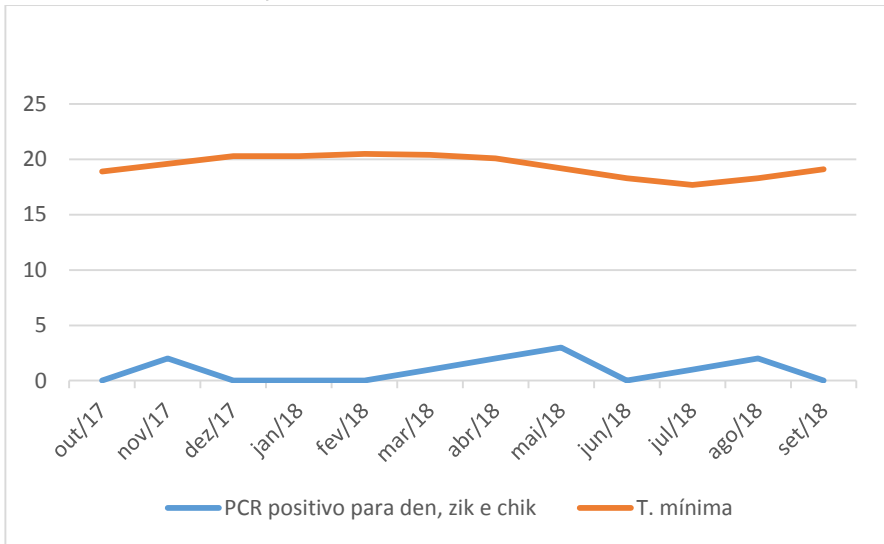
Foram analisados dados de 131 pessoas, de ambos os sexos, desde o período de outubro de 2017 até setembro de 2018, relatando cerca de 11 pacientes com o PCR positivo.

Avaliando as PCRs positivos em relação a temperatura mínima (Gráfico 1), constatou-se que no mês de maio/2018 teve um pico mais elevado. A temperatura mais elevada teve início de dezembro/2017 até abril/2018, na qual no mês de março teve 1 caso e em abril 2 casos de PCR positivo.

Em contrapartida, a temperatura começa a baixar a partir do mês de maio/2018 apontando três casos, em junho e setembro/2018 não teve relatos de PCR positivo, em julho/2018 aponta 1 caso, sendo o mês em que apresenta a temperatura mais baixa em relação aos demais meses analisados. Logo, no mês de agosto apresentou dois casos e em setembro/2018 nenhum caso foi constatado de PCR positivo.

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C  
REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS

**Gráfico 1.** Correlação da PCR com a temperatura mínima.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

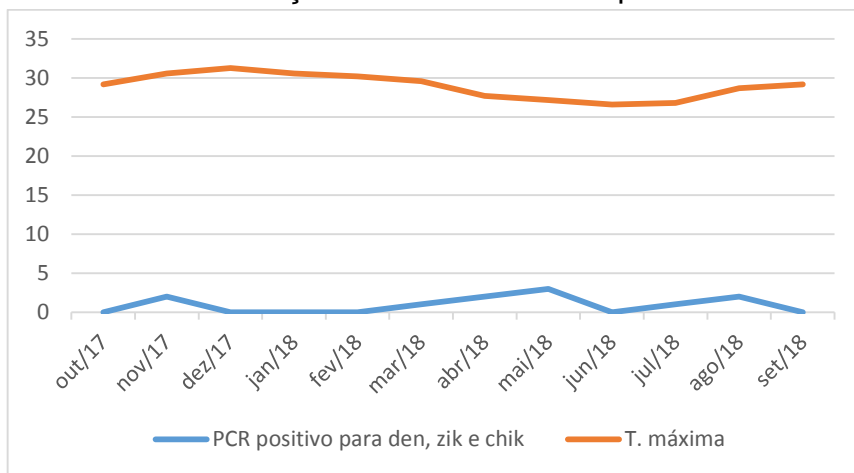
A relação entre a temperatura mínima e a PCR mostraram está inversamente proporcional no mês de maio, onde com a diminuição da temperatura quando comparado ao mês de abril, o mesmo apresentou o maior número de casos de PCR positivo.

Para manter-se em condições saudáveis, o corpo humano precisa estar com uma temperatura interna em torno de 37°C e com a temperatura da pele entre 31 a 34°C. Nos casos em que a temperatura interna do corpo ultrapassa os limites desejados para mais ou para menos, o indivíduo entra em estado de hipertermia ou hipotermia. (VASCONCELOS et al., 2012). Com esta variação de temperatura o organismo do indivíduo não se adapte rapidamente, poderá sofrer alterações em seu sistema imune estando com isto, mais susceptível a

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS  
infecções, viroses e outras patologias que possam vir a acometê-lo.

O Gráfico (2) mostra que nos meses de novembro e dezembro do ano de 2017, apontaram as temperaturas mais altas, comparadas com os demais meses analisados. Estudos realizados por Trovão et al, 2004 onde apresenta as taxas de precipitação pluviométricas nos dois períodos, em que no inicial, novembro de 2003 o solo se apresentava bastante seco, característico do ambiente e resultante da baixa quantidade de chuvas nos meses anteriores.

**Gráfico 2** – Correlação da PCR com a temperatura máxima.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

Baseado nesta informação, o mês de novembro apresentou dois pacientes com PCR positivo, enquanto que dezembro não apresentou nenhum PCR positivo, mostrando a correlação inversa entre as duas variáveis.

Segundo a pesquisa de Portela, 2013 que fala sobre o comportamento das doenças diarreicas nas mudanças sazonais em Campina Grande, apresentando que as maiores

incidências de casos de diarreia mensal estavam inversamente ligados a precipitação daquele período, onde os meses que apresentaram maior pluviosidade não relataram a maior incidência de casos de diarreia.

No entanto, comparando a pesquisa atual com as demais pode-se observar que teve mudanças de meses com apresentação de maiores índices pluviométricos. E, o aumento de temperatura máxima é decorrente do aumento da urbanização, desmatamento e entre outros fatores.

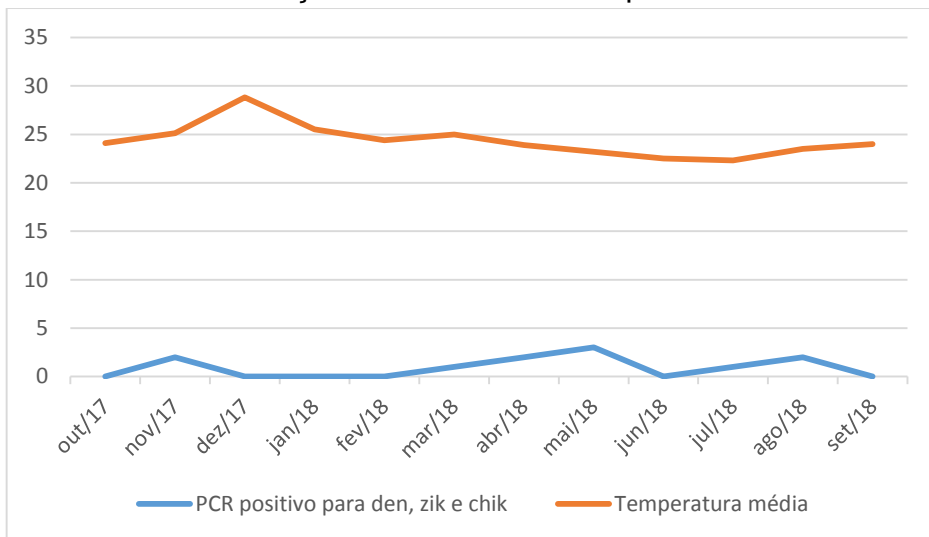
No estudo realizado por Neves, 2011 mostra que a temperatura média mensal mais alta ocorre no mês de outubro ( $28,01^{\circ}$  C) e as temperaturas médias mensais mais baixas ocorrem nos meses de junho e julho,  $23,39$  e  $23,36^{\circ}$  C.

O Gráfico (3) apresenta a relação da temperatura média com os casos de PCR positivo, observa-se que o mês de dezembro/2017 foi o único mês que apresentou um pico elevado de temperatura média, mas não foi constatado nenhum caso de PCR positivo, e o pico mais baixo que apresentou a temperatura mês foi no mês de julho/2018, onde apresentou 1 caso de PCR positivo.

Comparando o estudo realizado por Neves, 2011 com a presente pesquisa, só apresentaram evidências nos picos de temperatura média mais baixa, que coincidiram os meses, enquanto que a temperatura média alta teve mudança.



**Gráfico 3 – Correlação da PCR com a temperatura média**



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

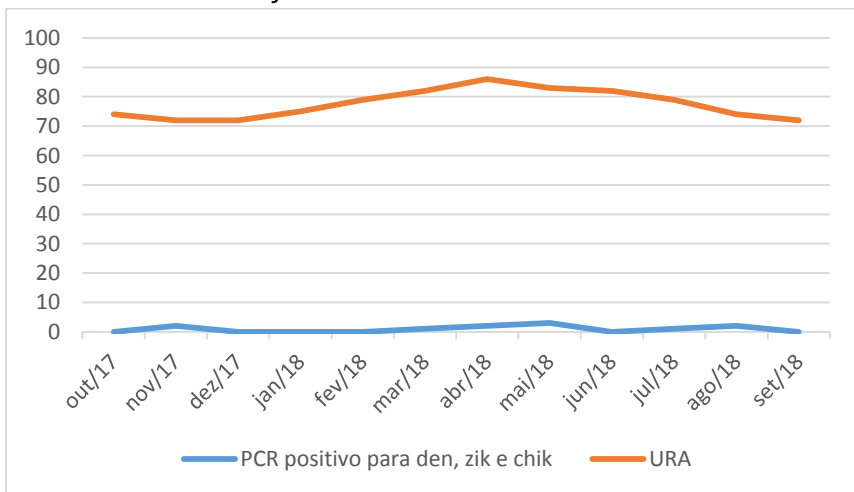
A temperatura média anual de Campina Grande oscila em torno dos 22 graus centígrados, podendo atingir 30°C nos dias mais quentes e 15°C nas noites mais frias do ano. Na pesquisa de Silva, et al., 2003, a entropia da temperatura média do ar em Campina Grande apresenta-se constante, com valor máximo em torno de 8,53 bits, ao longo de todo o período estudado. Isso ocorreu pelo fato de que a variação da temperatura do ar é muito pequena, ao contrário de outras variáveis climatológicas, como a precipitação pluvial, e a teoria da entropia expressa o grau de contrastes da série temporal dos dados. Pelo mesmo motivo, a entropia intra-anual da temperatura apresenta baixa variabilidade, com mínimo nos meses frios, de julho a agosto, e máximo nos meses mais quentes do ano.

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS

A Umidade Relativa do Ar é a relação entre a quantidade de água existente no ar (umidade absoluta) e a quantidade máxima que poderia haver na mesma temperatura (ponto de saturação). No gráfico (4), o mês de abril/2018 apresentou o maior percentual de Umidade Relativa do Ar, com relatos de dois pacientes com PCR positiva, ao contrário dos meses de novembro/2017 (dois pacientes com PCR positiva), dezembro/2017 (0 pacientes com PCR positiva) e setembro/2018 (0 pessoas com PCR positiva) foram os que apresentaram menores quantidades de Umidade Relativa do Ar, comparado com os demais.

Na cidade de Campina Grande- PB a umidade relativa do ar, varia entre 75 a 83%, embora apresente clima agradável, à arborização urbana é escassa devido à ação devastadora dos habitantes, justamente por ter sido implantada sem nenhum planejamento (DANTAS, 2004).

**Gráfico 4** – Correlação da PCR com a Umidade Relativa do Ar



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C  
REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS

Diante das informações acima, pode-se observar que o mês de abril/2018 teve aproximadamente cerca de 90% da umidade relativa do ar, e nos meses de novembro de dezembro/2018 e setembro/2018 apresentou cerca de 72%.

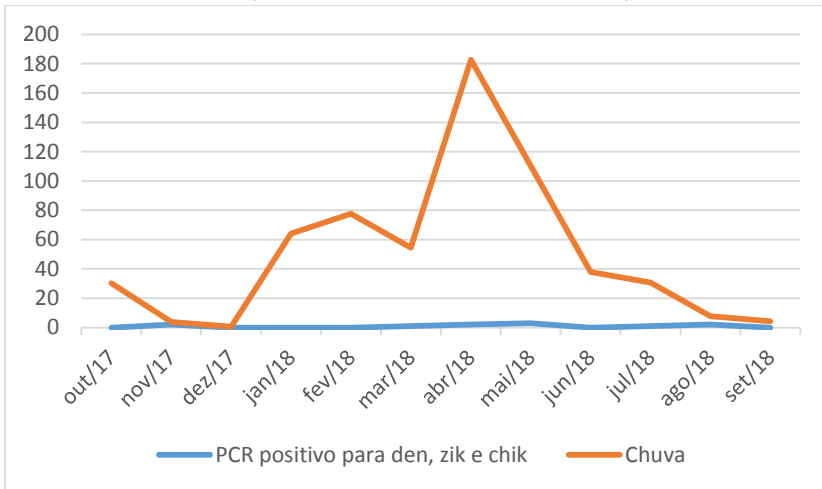
A precipitação descreve qualquer tipo de fenômeno relacionado à queda de água do céu. Sendo incluído, chuva, neve ou qualquer evento desse tipo.

O Gráfico (5) mostra que no mês de abril/2018 ocorreu uma maior precipitação, apresentando dois pacientes com PCR positiva, enquanto que, no mês de maio/2018 foi considerado o segundo com maior precipitação e apresentou três pacientes com PCR positiva. Nos meses de novembro/2017 e agosto/2018 foram relatadas dois pacientes com PCR positiva, mas houve uma menor precipitação. Estudos realizados por Cunha, 2009 a estação chuvosa começa em março/abril e encerra em agosto.

No estudo de Sasaki, 2007 os resultados corroboram tais proposições, embora somente a adiposidade abdominal tenha sido relacionada a nível aumentado de PCR, independentemente das variáveis de confundimento, enquanto o IMC não apresentou relação significativa. A avaliação da distribuição de gordura corporal pela CC (circunferência da cintura) demonstra relação mais precisa com os níveis elevados de PCR em população de indivíduos com sobrepeso.

A PCR pode agir ainda como mediadora na formação da placa aterosclerótica, através de sua participação na inibição das proteínas mediadoras do complemento. A mesma também atua como mediador de doenças devido à sua contribuição na formação de lesão, na ruptura das placas e nos mecanismos de trombose coronariana (TEXEIRA, 2014).

**Gráfico 5** – Correlação da PCR com precipitação



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

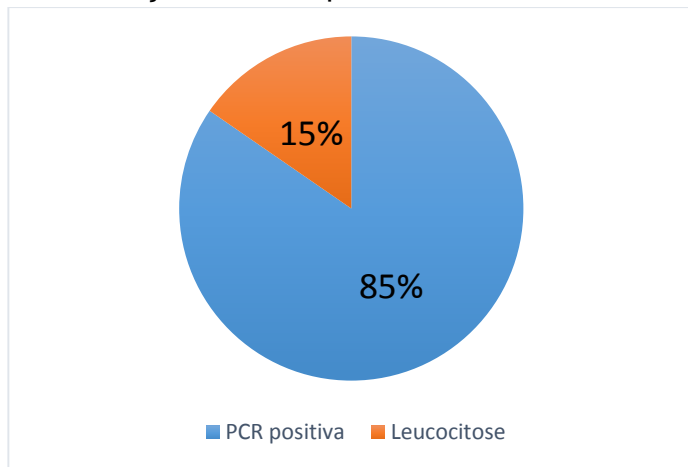
Outro fator em evidência está o caráter imunológico revelado através do hemograma (leucograma) dos pacientes em questão, dentre os quais, os que foram estudados, apresentaram uma correlação com a PCR positiva, seja em questão de leucocitose, linfocitose ou neutrofilia.

No Gráfico (6), observa-se que 15% da população com PCR positiva estudada apresentou leucocitose. Sendo os leucócitos um grupo de células do sangue que fazem parte do sistema imunológico e que estão envolvidas com a proteção do organismo contra germes invasores.

As alterações dos hemogramas podem ser afetadas por vários fatores, incluindo o estilo de vida, alimentação, etc. No estudo de CÔRREA et al, 2014 a contagem de eritrócitos no sangue é aumentada em fumantes. Esse aumento de células compensa a hababilidade prejudicada das células vermelhas em transportar oxigênio, fato decorrente do aumento na quantidade de carboxiemoglobina (que pode exceder 10% do

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS total de hemoglobina). A concentração de leucócitos no sangue é aumentada em até 30% nos fumantes.

**Gráfico 6 –** Relação da PCR positiva com os leucócitos

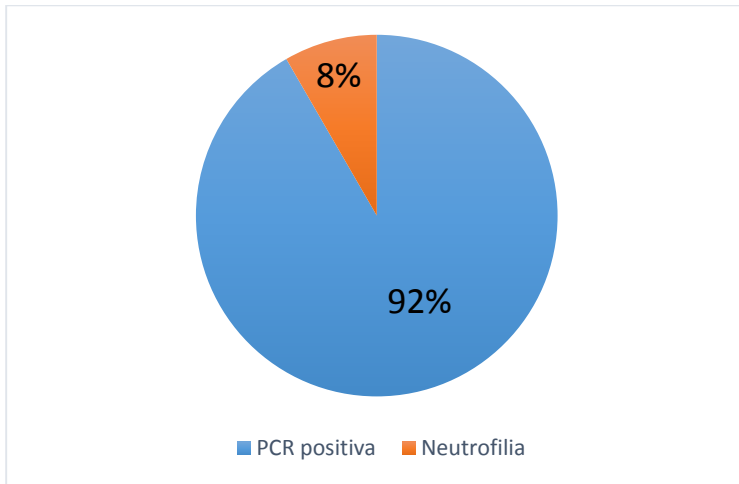


Fonte: Dados da pesquisa, 2018

O Gráfico (7), mostra que apenas 8% da população com Proteína C Reativa positiva estudada apresentou neutrofilia. Diferentemente do estudo de Malvezzi e Pasquini (1987), onde os neutrófilos apresentaram-se normais em média de 56,3%, com isso, percebe-se que na atual pesquisa foi obtido um percentual menor de neutrófilos alterados em relação à pesquisa dos referidos autores.

Os neutrófilos são componentes-chave da resposta inflamatória que moldam as respostas imunes e participam da quebra e reparo do tecido (DESAI A; GROLLEAU-JULIUS; YUNG, 2010). Ou seja, os neutrófilos são especializados no combate a bactérias, com isso, quando há uma infecção bacteriana, a medula óssea aumenta a sua produção, fazendo com que sua concentração sanguínea se eleve.

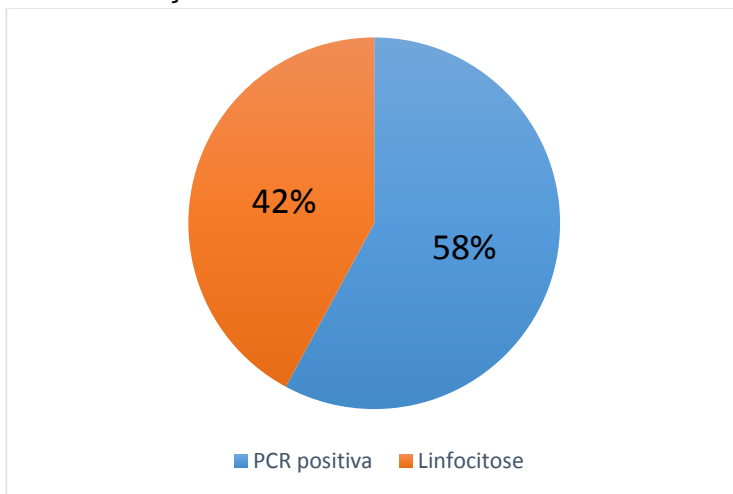
**Gráfico 7 –** Relação da Proteína C Reativa positiva com os neutrófilos



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

No Gráfico (8), constatou-se uma percentagem de 42% da população estudada com linfocitose. O estudo de Malvezzi e Pasquini (1987) obteve uma apresentação de linfócitos normais em média de 32,3%, mostrando dessa forma, que neste estudo obteve-se um maior percentual de linfócitos alterados em comparação com o trabalho realizado anteriormente. A alteração apresentada na população em estudo pode ter se dado por diversos fatores inerentes a vida do indivíduo como a prática de atividades físicas, síndromes, alterações genéticas e possíveis infecções bacterianas.

**Gráfico 8 – Relação da PCR com os linfócitos**



Fonte: Dados da pesquisa, 2018

#### 4. CONCLUSÕES

A proteína C Reativa é um reagente de fase aguda, cujos níveis aumentam drasticamente durante a infecção e/ou processos inflamatórios que ocorrem no corpo. Este aumento na PCR é devido a um aumento na concentração plasmática de IL-6, que é produzida predominantemente por macrófagos.

A presente pesquisa permitiu verificar que independentemente da temperatura climática, foram diagnosticados 11 casos de PCR positiva. Vale salientar, que no mês de maio/2018 foi o que se apresentou em maior proporção de casos, considerado o segundo mês em que apresentou o tempo mais chuvoso em comparação com os demais. Os meses em que não apresentaram nenhum relato de PCR positivo, observa-se que nos meses de dezembro/2017 até fevereiro/2018 foram os que apresentaram altos índices na

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C  
REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS

temperatura mínima e máxima, visando que no tempo de chuva o mês de dezembro/2017 foi a evidência mais baixa.

Portanto, percebe-se que no período de temperatura mínima foi relatado 1 caso no mês de julho/2018, o mesmo aconteceu em relação a temperatura média, enquanto que na temperatura máxima nenhum caso foi relatado (dezembro/2017). Com prevalência menor, da umidade relativa do ar foi exposto nos meses de novembro/dezembro de 2017 e setembro do ano de 2018, mais variando nos números de casos de PCR positivo, demonstrando que, novembro/2018 apresenta dois casos e nos meses de dezembro/2017 e setembro/2018 nenhum caso foi relatado, comparando com a maior incidência que ocorreu no mês de abril/2018, sendo constatado dois casos.

Como os mediadores da inflamação está relacionada diretamente com a PCR, pode observar que os linfócitos alterados nos pacientes com PCR positiva, obteve uma percentagem de 42%, sendo responsáveis pela defesa do organismo conta agentes infecciosos, como por exemplo, vírus, bactérias. Enquanto que, os neutrófilos apresentaram uma percentagem de 8%, que são responsáveis pelo combate a bactérias e os neutrófilos apresentou 15%. Com essas informações, observa-se que as pessoas que apresentaram PCR positiva, uma parte teve o sistema imunológico afetado.

Desta forma, o resultado de PCR positivo elevado demonstra que o paciente apresenta algum processo de inflamatório, com isso, este exame não aponta exatamente qual a inflamação ou infecção. Mas, com os valores aumentados indica que o corpo está combatendo algum agente infeccioso.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BLAIN, G. C; BRUNINI, O. **Análise Comparativa dos índices de seca de Palmer, Palmer Adaptado e índice padronizado de precipitação no estado de São Paulo.** Revista Brasileira de Meteorologia, v.22, n.1, p.105-111, 2007.
- BURIOL, G. A., et al. **Modificação da umidade relativa do ar pelo uso e manejo da estufa plástica.** Revista Brasileira de Agrometeorologia, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 11-18, 2000. Ac
- CAVALCANTE, G. P.; MOURA, M. O. **Correlações entre os atributos climáticos e a morbidade hospitalar por doenças isquêmicas do coração na cidade de João Pessoa-PB.** Vol. 2, Nº Especial, 2006.
- CORRÊA, J., et al. **Alterações laboratoriais ocasionadas pelo tabagismo.** Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ. 2014.
- CUNHA, J. E. B. L., et al. **Determinação da temperatura de superfície na cidade de Campina Grande-PB a partir de imagens do satélite Landsat 5-TM.** Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, Natal, Brasil, 25-30 abril 2009, INPE, p. 5717-5724.
- DANTAS, I. C., SOUZA, C. M. C. **Arborização urbana na cidade de Campina Grande - PB: Inventário e suas espécies.** Revista de biologia e ciências da terra. Volume 4. Número 2. 2004.
- DENARDI, CELISE ALESSANDRA SOBRAL, et al.,. **A Proteína C-Reativa na Atualidade.** Rev SOCERJ. 2008;21(5): 329-334 setembro/outubro.
- FAINTUCH, J., et al. **Propriedades antiinflamatórias da farinha de linhaça em pacientes obesos.** Rev Bras Nutr Clin 2006; 21(4):273-7.
- GREEN, K. J.; ROWBOTTOM, D. G., MACKINNON, L. T.,. **Exercise and T-lymphocyte function: a comparison of proliferation in PBMC and NK cell-depleted PBMC culture.** J Appl Physiol, v. 92, n. 6, p. 2390 – 2395, 2002.
- JUNIOR, DUMAR CARLOS REZENDE. **O Rápido Declínio da Concentração Sérica de Proteína C-Reativa na Fase Inicial da Sepsé é Preditivo de Boa Evolução.** Revista Brasileira Terapia Intensiva. São Paulo - SP, v. 17, n.1, p.104-107, 2005.
- McKEE, T. B.; DOESKEN, N. J.; KLEIST, J. **The relationship of drought frequency and duration of time scales.** Eighth Conference on

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS  
**Applied Climatology, American Meteorological Society** Jan. 17-22, Anaheim CA, p.179-186, 1993.

NETO, N. S. R., CARVALHO, J. F. **O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia.** Rev Bras Reumatol 2009; 49(4):413-30.

NEVES, S. M. A. S., et al. **Caracterização das condições climáticas de cáceres/MT Brasil, no período de 1971 a 2009: Subsídio às atividades agropecuárias e turísticas municipais.** v. 31, n. 2, p. 55-68, jul./dez. 2011.

PORTELA, R. A., et al. **Diarrheal diseases behavior in seasonal changes in Campina Grande – PB.** Hygeia 9 (17): 116 - 128, Dez/2013.

SANTOS, Débora Aparecida da Silva et al. **A relação das variáveis climáticas na prevalência de infecção respiratória aguda em crianças menores de dois anos em Rondonópolis-MT, Brasil.** *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2017, vol.22, n.11, pp.3711-3722. ISSN 1413-8123.

SANTOS, M. G., et al. **Fatores de Risco no Desenvolvimento da Aterosclerose na Infância e Adolescência.** Universidade Federal do Paraná - UFPR, Instituto de Investigação Científica do Paraná - IICP, Curitiba, Cascavel, PR – Brasil, 2007.

SASAKI, J. E., et al. **Influência da Adiposidade Global e da Adiposidade Abdominal nos Níveis de Proteína C-Reativa em Mulheres Idosas.** Arq Bras Cardiol 2007; 89(4): 231-236.

SILVA, Ítala Cristine. **NEUTRÓFILOS: ASPECTOS CLÁSSICOS, PLASTICIDADE E NOVAS FUNÇÕES IMUNORREGULATÓRIAS.** Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais, v. 7, n. único, p. 35-46, 2015.

SILVA, V. P. R., et al. **Análises da precipitação pluvial no Est pluvial no Estado da Paraíba com base na teoria da entropia.** Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, v.7, n.2, p.269-274, 2003.

SONAGLIO, Franciele. **Indicadores bioquímicos da inflamação.** Seminário. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.

TEIXEIRA, DANILO AUGUSTO, et al. **Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós-infarto agudo do miocárdio em idosos.** Rev Bras Clin Med. Goiânia, GO., 2009. p. 24-26.

TEXEIRA, B. C., et al. **Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares.** J Vasc Bras. 2014 Abr.-Jun.; 13(2):108-115.

ANÁLISE ASSOCIATIVA ENTRE VARIÁVEIS CLIMÁTICAS E PROTEÍNA C  
REATIVA DE PACIENTES COM INFECÇÕES AGUDAS  
TROVÃO, D. M. B., et al. **Variações sazonais de aspectos fisiológicos de espécies da Caatinga.** Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, v.11, n.3, p.307–311, 2007.  
VASCONCELOS, João. **Bioclima, saúde e qualidade da habitação em Portugal: Papel da exposição ao Frio na incidência de doenças coronárias agudas.** Tese de doutorado. Universidade Nova de Lisboa: Lisboa, 2012.

## CAPÍTULO 3

# ANÁLISE DA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA NA UTI DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM JOÃO PESSOA-PB

Fernanda de Lacerda DOMICIANO<sup>1</sup>

Ana Luiza DOS SANTOS<sup>1</sup>

Rosa Aguida Donosora de Melo SOUTO<sup>2</sup>

Luciana Lucena Aranha DE MACEDO<sup>3</sup>

Celidarque da Silva DIAS<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Graduada em Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Coordenadora da Farmácia Clínica do HULW/EBSERH; <sup>3</sup> Professora do DCF/UFPB; <sup>4</sup> Orientadora/Professora do DCF/UFPB.  
fernandalacerda\_08@hotmail.com

**RESUMO:** A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) oferece cuidados especiais aos pacientes críticos, que são expostos a regimes medicamentosos complexos. A conciliação medicamentosa (CM) é uma ferramenta importante pois garante que os pacientes continuem a utilizar os seus medicamentos de uso prévio com segurança. O objetivo deste trabalho consiste em analisar a conciliação medicamentosa na UTI adulta de um Hospital Universitário, no município de João Pessoa-PB. Trata-se de uma pesquisa transversal, retrospectiva, descritiva, quantitativa, e documental. Para análise estatística foi utilizado o software *Statistical Program for Social Science* (SPSS) versão 23.0. A partir da avaliação de 155 fichas, verificou-se que 155 usuários tiveram a sua farmacoterapia conciliada. Foi constatado que o perfil dos pacientes da UTI adulta caracteriza-se por mulheres, idosas. Ao longo do segundo semestre de 2017 um total de 1249 fármacos foram conciliados, destes 42,0% estavam envolvidos nas

discrepâncias. Dos pacientes que participaram da CM, 81,9% apresentaram discrepâncias, sendo 89,8% do tipo intencional. Ao todo foram contabilizadas 526 discrepâncias, e a principal causa destas foi a não prescrição de medicamentos de uso prévio. Diante do exposto, pode-se concluir que ao ser realizada a conciliação medicamentosa na UTI, o farmacêutico clínico assegura que os usuários deste setor continuem a utilizar os seus medicamentos de uso prévio de forma racional.

**Palavras-chave:** Unidade de Terapia Intensiva. Conciliação Medicamentosa. Discrepâncias.

## 1. INTRODUÇÃO

O farmacêutico é o detentor técnico dos conhecimentos sobre medicamentos, e entre as inúmeras competências que podem ser desempenhadas por este profissional, destaca-se a atuação clínica. O farmacêutico clínico pode realizar atividades de atendimento ambulatorial, solicitação e avaliação de exames complementares, e revisão de prescrições médicas (SOUZA et al., 2016; CHEN et al., 2016; ARAÚJO et al., 2017). Sendo esta última, responsável por garantir o uso racional dos fármacos (AL HAMID et al., 2014; BERNARDI et al., 2014; BRANDÃO, 2017).

As atribuições clínicas do farmacêutico estão abrindo horizontes para o fortalecimento da farmácia clínica em vários setores do hospital, inclusive na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), os pacientes internados nesta área são classificados como de alto risco, necessitando de monitoramento constante (PILAU et al., 2014; FIDELIS et al., 2015). Devido a elevada complexidade do estado de saúde, estes pacientes são expostos a regimes medicamentosos complexos, fato que facilita a polifarmacoterapia, e conseqüentemente o desenvolvimento e agravamento de

Reações Adversas a Medicamentos (RAM), Interações Medicamentosas (IM) e casos de intoxicação (MAHER et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2017).

Nesse cenário, a Conciliação Medicamentosa (CM), apresenta-se como uma aliada imprescindível, em razão de ser um processo que consiste em comparar a relação dos medicamentos de uso habitual do paciente, com os medicamentos prescritos em todas as fases de transição do cuidado, permeando desde a admissão, até a alta hospitalar, com o intuito de identificar eventuais discrepâncias (CAMPOS et al., 2013; FUJI; ABBOTT, 2014). Estudos como o de Becerril Moreno et al. (2013) e Wills et al. (2016) avaliaram a implantação da CM em uma unidade de terapia intensiva, e observaram que é possível assegurar uma maior confiança a terapia medicamentosa oferecida aos pacientes deste setor. Apesar de a conciliação medicamentosa ser uma atividade importante e benéfica, para os pacientes de UTI, a mesma não tem sido extensamente estudada neste público.

O presente estudo teve por objetivo analisar a conciliação medicamentosa em pacientes da UTI de um hospital universitário no município de João Pessoa/PB. Com o cumprimento desse objetivo, buscou-se verificar a importância do farmacêutico clínico na melhoria do estado de saúde destes pacientes.

## **2. MATERIAIS E MÉTODO**

**Local do estudo.** O presente estudo foi desenvolvido na Farmácia Clínica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), situado no Campus I da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), em João Pessoa-PB. Atualmente, este é

considerado um hospital de grande porte, que executa, em média, 700 internações por mês, e dispõe de 220 leitos. O HULW é uma instituição pública, administrada pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH).

**Público-alvo da pesquisa.** Compreende os pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva adulta, que participaram do processo de conciliação medicamentosa. Este setor do hospital destina-se ao atendimento de pacientes a partir de 18 anos de idade, sendo subdividido em alas A e B, que contam com sete leitos cada, somando ao todo 14 leitos.

**Delineamento metodológico.** O delineamento metodológico desta pesquisa, quanto ao desenvolvimento no tempo, é do tipo transversal e retrospectivo. Visto que, a conciliação medicamentosa foi realizada em diferentes indivíduos em um determinado ponto no passado. Quanto à forma de abordagem, este estudo é caracterizado como descritivo e quantitativo. Pois, compreende o registro e descrição das informações a respeito da conciliação medicamentosa nos pacientes da UTI adulta do HULW; e expressa os resultados numéricos sob a forma de média, porcentagem, e desvio-padrão da média. Por fim, quanto aos procedimentos técnicos, este trabalho se enquadra em documental, uma vez que envolve o levantamento de dados baseados nas Fichas de Anamnese Farmacêutica Inicial do Paciente.

**Crítérios de inclusão e exclusão.** Foram incluídos no estudo todos os usuários da UTI adulta que participaram da conciliação medicamentosa durante o segundo semestre de 2017 (de julho a dezembro). Logo, durante a coleta dos dados não houve critérios de exclusão.

**A conciliação medicamentosa na Unidade de Terapia Intensiva adulta do Hospital Universitário Lauro**

**Wanderley.**A conciliação medicamentosa na UTI do HULW/EBSERH, é realizada pelos farmacêuticos clínicos e residentes farmacêuticos. De acordo com o procedimento operacional padrão adotado pela farmácia clínica do HULW, a conciliação medicamentosa é executada em todos os usuários internados na UTI adulta com até 48 horas de admissão. Os profissionais farmacêuticos realizam o preenchimento da Ficha de Anamnese Farmacêutica Inicial do Paciente, que foi elaborada pelos farmacêuticos clínicos. Esta ficha é subdividida em três seções: identificação do paciente, histórico pregresso, e conciliação medicamentosa.

O preenchimento dos dados referentes ao campo de identificação do paciente diz respeito a coleta de dados como nome, idade, sexo, peso, data de nascimento, leito, e número do prontuário. Nesta etapa também é notificado à data da internação do usuário no hospital e na UTI, além de ser informado o seu atual diagnóstico, e a presença de alergias medicamentosas.

No que se refere ao histórico pregresso do paciente é verificado se o mesmo é fumante, faz uso de álcool, e o registro de comorbidades, se existentes. Por último, é realizada a conciliação medicamentosa, seguindo uma sequência de três etapas: elaboração da lista de medicamentos que o usuário estava fazendo uso previamente; identificação e classificação das discrepâncias; e resolubilidade das discrepâncias, através das intervenções.

Como na UTI os pacientes são admitidos a partir de transferências entre setores de internação do próprio HULW ou de outros hospitais, a elaboração da lista de medicamentos de uso contínuo é realizada através da prescrição anterior do usuário, que consta no seu prontuário. Nesta etapa, além do



nome dos medicamentos, é importante descrever a forma farmacêutica, dose, tempo de uso, via e frequência de administração.

Posteriormente, é realizada a conciliação medicamentosa propriamente dita, através de comparação da lista de medicamentos elaborada com a atual prescrição do paciente. Se o medicamento for mantido na prescrição sem nenhuma alteração, não é gerada discrepância, pois estas são identificadas sempre que houver diferenças entre as duas listas. Em meio a várias desconformidades podem-se destacar: alterações na posologia; via de administração; e casos em que o medicamento anterior não é prescrito (se for uma substituição do fármaco, a mesma deve ser descrita). A forma de classificar a intencionalidade das discrepâncias dar-se através da abordagem direta do prescritor pelo farmacêutico clínico. Nos casos em que a discrepância for não intencional é gerada obrigatoriamente uma intervenção. Em contrapartida, as intencionais, apenas promovem intervenções nos casos em que o farmacêutico discorda da conduta do prescritor.

**Coleta de dados.** Os dados foram coletados a partir da Ficha de Anamnese Farmacêutica Inicial do Paciente, durante os meses de março e abril de 2018, sendo referentes ao período de julho a dezembro de 2017. Em torno de 250 pacientes foram admitidos na UTI adulta do HULW durante o segundo semestre de 2017, e 155 participaram do processo de conciliação medicamentosa, portanto, foram avaliadas neste estudo 155 fichas.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, fumante, consumo de álcool, número de comorbidades, existência de discrepâncias, quantidade de discrepâncias, causas das discrepâncias, tipos de discrepâncias, número de

medicamentos conciliados, e número de medicamentos envolvidos nas discrepâncias.

Vale ressaltar que, do total de fichas analisadas, algumas apresentaram omissão de informações a respeito das variáveis estudadas. Desta forma, para análise dos resultados apresentados na próxima seção, foram consideradas apenas as porcentagens válidas expressas por cada variável.

**Análise estatística.** Para a execução deste trabalho foi utilizado o software *Statistical Program for Social Science* (SPSS) na versão 23.0. Para analisar os dados coletados neste estudo, foram calculadas médias, frequências, e desvio padrão a partir do SPSS. Os resultados foram expressos em tabelas e gráficos, e as discussões foram realizadas com base nas informações da revisão da literatura.

**Posicionamento ético do pesquisador.** O atual estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba, sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 73499417.5.0000.5183. É importante destacar que, não houve divulgação de informações a respeito de nome e número de prontuários dos usuários avaliados, e que estes também não foram considerados durante a coleta e análise dos dados.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Tabela 1 observa-se o perfil dos usuários da UTI adulta do HULW, que participaram da conciliação medicamentosa. Estes foram analisados quanto ao sexo, idade, se fumante, consumo de álcool, e número de comorbidades.

**Tabela 1.** Análise do perfil dos pacientes da UTI adulta que participaram da conciliação medicamentosa

<b>Variáveis</b>	<b>Porcentagem</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	57,4%
Masculino	42,6%
<b>Idade</b>	
18-24 (Jovens)	7,4%
25-39 (Adultos)	17,8%
40-59 (Meia-idade)	22,2%
60-79 (Idosos)	41,5%
≥ 80 (idosos em velhice avançada)	11,1%
<b>Fumante</b>	
Sim	35,9%
Não	64,1%
<b>Consumo de álcool</b>	
Sim	25,7%
Não	74,3%
<b>Nº de comorbidades</b>	
0	5,7%
1	54,0%
2	21,8%
3	17,2%
4	1,3%

Fonte: elaboração própria.

Foi observado que, a maior prevalência dos pacientes submetidos à conciliação medicamentosa entre o meses de julho e dezembro 2017, foi do sexo feminino (57,4%). Este dado corroborou com os de Andreoli et al. (2014), Bishop et al. (2015), e Roque et al. (2016). Sinalizando o fato de que as mulheres, de uma maneira geral, buscam com maior frequência do que os homens os serviços de saúde, executando a realização rotineira de exames.

De acordo com a Tabela 1, constatou-se que, a faixa etária mais prevalente no estudo foi a de 60-79 anos (41,5%), representada pelos idosos, o que encontra-se em conformidade

com a pesquisa desenvolvida por Soares et al. (2016).

Para traçar o perfil dos usuários também foi avaliado a prevalência de fumantes e o consumo de bebida alcoólica. Uma vez que o estilo de vida dos pacientes impacta no desenvolvimento de doenças crônicas e conseqüentemente nos medicamentos que o mesmo faz uso (MACCARONE et al., 2017).

Apesar de pesquisas como as de Garcia e Freitas (2015) e Silva et al. (2015) indicarem, um aumento da ingestão de bebida alcoólica e do uso de cigarro pela população brasileira, foi observado Tabela 1, que do total de pacientes avaliados 64,1% declararam-se não fumantes, e 74,3% não consumiam bebida alcoólica. Não obstante, o dado relacionado ao tabagismo aproxima-se do abordado por Filipiniet al. (2014), onde 63,0% dos usuários não faziam uso de cigarro. E com relação ao consumo de álcool, foi semelhante ao relatado na pesquisa de Prates e Silva (2013), na qual 75,0% dos pacientes afirmaram não consumir bebida alcoólica.

Ao analisar o número de pacientes que apresentaram comorbidades na UTI adulta do HULW, verificou-se na Tabela 1 que 94,3% dos usuários apresentaram pelo menos algum tipo de comorbidade. Dado muito similar ao constatado na pesquisa de conciliação medicamentosa realizada por Lombardi et al. (2016), onde 87,5% dos pacientes afirmaram possuir alguma comorbidade.

Durante o segundo semestre de 2017, 155 pacientes tiveram a sua farmacoterapia conciliada na UTI adulta do HULW. A distribuição do número de conciliações medicamentosas realizadas entre julho e dezembro de 2017, neste setor, está exposta na Tabela 2.

**Tabela 2.** Distribuição do número de conciliações medicamentosas realizadas entre julho e dezembro de 2017 na UTI adulta do HULW

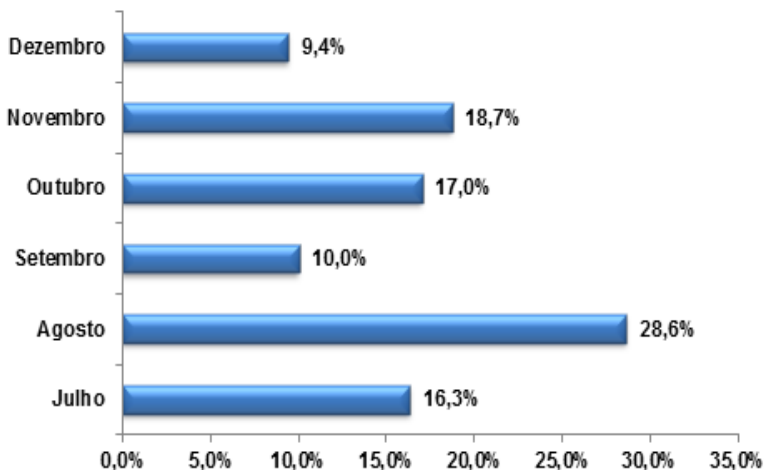
Mês	Frequência	Porcentagem
Julho	23	14,8%
Agosto	45	29,0%
Setembro	16	10,3%
Outubro	29	18,7%
Novembro	26	16,8%
Dezembro	16	10,4%

Fonte: elaboração própria.

Foi notado que, nos meses de setembro (10,3%) e dezembro (10,4%) foram realizados os menores números de conciliações. Já agosto, concentrou a maior porcentagem de conciliações (29,0%), devido à maior rotatividade dos leitos neste mês.

A distribuição da frequência de medicamentos conciliados na UTI adulta do HULW ao longo do segundo semestre de 2017 pode ser observada na Figura 1. Constatou-se que o mês de agosto apresentou maior número de medicamentos conciliados (28,6%), em contrapartida, setembro e dezembro representaram os meses com menores taxas de medicamentos conciliados, sendo 10,0% e 9,4% respectivamente. Este cenário era esperado, tendo em vista que coincide com o exposto na Tabela 2. Os meses com menores e maiores taxas de medicamentos conciliados foram, respectivamente, os meses com menorese maiores frequências de conciliações medicamentosas.

**Figura 1.** Distribuição da frequência de medicamentos conciliados na UTI adulta do HULW ao longo do segundo semestre de 2017



Fonte: elaboração própria.

A frequência do número de medicamentos conciliados nos pacientes da UTI adulta do HULW está disposta na Tabela 3. A maior parte dos usuários tiveram quatro (12,3%), sete (11,6%), e oito (11,6%) medicamentos conciliados.

O elevado número de medicamentos conciliados no presente estudo, está relacionado à polifarmácia inerente a estes pacientes. Os mesmos muitas vezes são transferidos de outros setores de internação para a UTI, ou seja, fazem uso prévio de uma elevada quantidade de medicamentos, e ao chegar na unidade de terapia intensiva isto é intensificado devido a gravidade das suas doenças. Este cenário enfatiza a importância que a farmácia clínica tem na revisão da farmacoterapia dos pacientes da UTI, garantindo que estes utilizem seus medicamentos racionalmente.

**Tabela 3.** Frequência do número de medicamentos conciliados nos pacientes da UTI adulta do HULW

<b>Nº de medicamentos conciliados</b>	<b>Frequência</b>	<b>Porcentagem</b>
2	3	1,9%
3	8	5,2%
4	19	12,3%
5	10	6,5%
6	15	9,7%
7	36	11,6%
8	18	11,6%
9	10	6,5%
10	14	9,0%
11	12	7,7%
12	12	7,7%
13	3	1,9%
14	8	5,2%
15	4	2,6%
16	1	0,6%

Fonte: elaboração própria.

Como pode ser observado na Tabela 4, 1249 medicamentos foram conciliados em 155 pacientes ao longo dos 6 meses, com uma média de 8,0 medicamentos por paciente. Dado relativamente próximo ao indicado na pesquisa de conciliação medicamentosa realizada por Zoniet al. (2012), onde um total de 1959 fármacos foram conciliados, em um período de 11 meses, com 162 usuários.

Sabe-se que, quanto maior o número de medicamentos que os pacientes utilizam, maiores são as chances de ocorrerem discrepâncias, e a depender do tipo destas, as consequências clínicas podem ser irreversíveis (BECERRIL MORENO et al., 2013; WILLS et al., 2016). É de fundamental importância a conciliação medicamentosa, realizada pelo farmacêutico clínico, na busca pela identificação destas discrepâncias, principalmente no momento da admissão do usuário. Uma vez que, discrepâncias que não são detectadas

neste primeiro momento do tratamento, tendem a se perpetuar causando futuros danos à saúde do paciente, até mesmo após a alta hospitalar (FERRAZ, 2015; BOSMA et al., 2018).

**Tabela 4.** Análise descritiva da quantidade dos medicamentos conciliados, dos envolvidos nas discrepâncias e da quantidade de discrepâncias

<b>Variáveis</b>	<b>N°</b>	<b>Total</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>
N° de medicamentos conciliados	155	1249	2	16	8,0	3,4
N° de medicamentos conciliados envolvidos nas discrepâncias	155	526	0	13	3,4	3,0
N° de discrepâncias	155	526	0	13	3,4	3,0

Fonte: elaboração própria.

Na Tabela 4, pode-se observar também que do total de medicamentos conciliados, 526 (42%) estavam relacionados com as discrepâncias. A média de fármacos envolvidos nas discrepâncias, por paciente, foi 3,4. Já na pesquisa desenvolvida por Lopez-Martin et al. (2014), que analisaram a conciliação medicamentosa em 50 pacientes de uma UTI, foi observado uma média de 1,8 medicamentos. Isto destaca a significativa polifarmácia presente no atual estudo, e evidencia a importância do farmacêutico clínico na realização da conciliação medicamentosa voltada aos pacientes críticos.

A análise da existência de discrepâncias na conciliação medicamentosa dos pacientes da UTI adulta do HULW, está demonstrada na Tabela 5. Nesta, verificou-se que, 81,9% dos pacientes apresentaram algum tipo de discrepância, e 18,1%



não apresentaram discrepâncias. De acordo com a Tabela 4 observa-se que no total foram identificadas 526 discrepâncias no atual estudo, com uma média de aproximadamente 3 discrepâncias por usuário.

**Tabela 5.** Análise da existência de discrepâncias na conciliação medicamentosa dos pacientes da UTI adulta do HULW

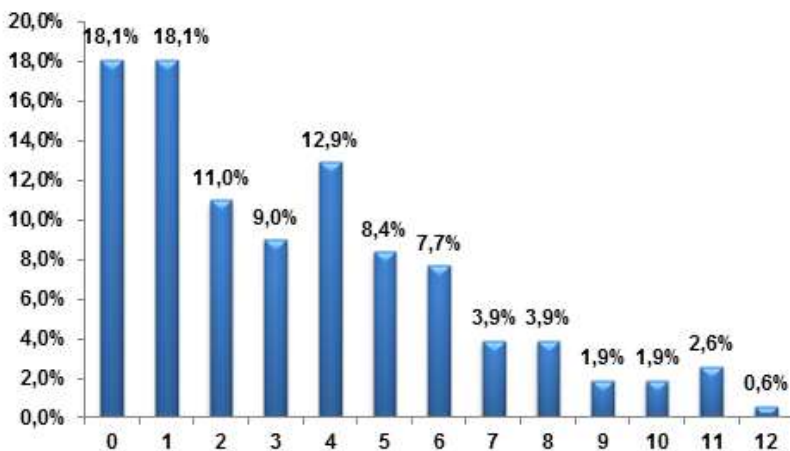
Existência de discrepâncias	Frequência	Porcentagem
Com discrepância	127	81,9%
Sem discrepância	28	18,1%

Fonte: elaboração própria.

Ao comparar este dados com os expostos na literatura, observou-se que Willset al. (2016) e DeCourcey et al. (2017) também quantificaram as discrepâncias, ao avaliar a conciliação medicamentosa em UTIs. O primeiro estudo constatou 292 discrepâncias em 85,0% dos usuários. Em contrapartida, DeCourcey et al. (2017), observaram 2739 discrepâncias em 44,0% dos pacientes analisados.

Na Figura 2, está exposta a quantidade de discrepâncias identificadas por pacientes da UTI adulta do HULW. Constatou-se que a maioria dos usuários (18,1%) evidenciaram uma discrepância, 11,0% possuíram duas, em 9,0% detectou-se três, e em 12,9% dos pacientes foram identificadas quatro discrepâncias através do processo conciliatório. Apesar do número relativamente baixo, teve casos que apresentaram até 12 discrepâncias.

**Figura 2.** Quantidades de discrepâncias identificadas por pacientes da UTI adulta do HULW



Fonte: elaboração própria.

Com relação à classificação das discrepâncias identificadas nos pacientes da UTI adulta do HULW, nota-sena Figura 3 que, 89,8% dos pacientes apresentaram discrepâncias apenas do tipo intencional, 5,5% intencional e não intencional, e 4,7% dos pacientes possuíram discrepâncias não intencionais. Este cenário, foi semelhante ao observado nos estudos de Lindenmeyer et al. (2013), Andreoli et al. (2014), e DeCoursey et al. (2017), onde a maioria das discrepâncias foram intencionais.

A menor porcentagem de discrepâncias do tipo não intencional, no presente estudo, reflete impactos positivos, provavelmente devido ao fato de haver o serviço de conciliação medicamentosa na UTI, o qual fiscaliza se realmente os medicamentos de uso contínuo estão ou não sendo mantidos nas prescrições de forma racional.

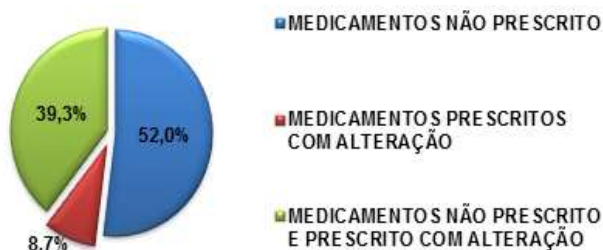
**Figura 3.** Classificação das discrepâncias identificadas nos pacientes da UTI adulta do HULW



Fonte: elaboração própria.

Foi avaliado também, a partir da ficha de anamnese farmacêutica inicial do paciente, as causas das discrepâncias (Figura 4). Sendo observado que, a maioria dos pacientes (52,0%) que apresentaram discrepâncias (intencionais e/ou não intencionais), foi devido ao fato de possuir medicamentos de uso prévio não prescritos.

**Figura 4.** Causas das discrepâncias identificadas nos pacientes da UTI adulta do HULW



Fonte: elaboração própria.

A não prescrição de um determinado fármaco de uso anterior pode ocorrer de forma intencional, ou não intencional,

sendo está última considerada uma omissão do medicamento (erro de medicação). É possível também, o fármaco não ser prescrito, devido a alguma substituição. Porém, estes casos não foram especificados no atual estudo. Nas pesquisas desenvolvidas por Quélenecet al. (2013), Andreoli et al. (2014), Mendes (2016), Lombardi et al. (2016), Villamayor-Blanco et al. (2016), e DeCoursey et al. (2017) a omissão esteve entre as causas mais prevalentes de discrepâncias medicamentosas.

Diante do exposto, foi possível observar que grande parte dos dados de conciliação medicamentosa avaliados nesta pesquisa foram corroborados pela literatura. A partir da análise destes, constatou-se a importância do farmacêutico clínico como parte integrante na equipe multiprofissional da unidade de terapia intensiva. Sendo, este profissional imprescindível para o alcance do sucesso farmacoterapêutico inerente aos pacientes deste setor.

#### **4. CONCLUSÕES**

Diante dos resultados apresentados e discutidos, percebeu-se a importância da conciliação medicamentosa realizada pelo farmacêutico clínico na unidade de terapia intensiva. Ademais, fica evidenciada a relevância do desenvolvimento de pesquisas a respeito de CM especificamente em UTIs, as quais devem ser incentivadas, em detrimento da escassez na literatura de estudos envolvendo está prática em pacientes críticos, principalmente no que concerne ao Brasil.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL HAMID, A.; GHALEB, M.; ALJADHEY, H.; ASLANPOUR, Z.A  
systematic review of hospitalization resulting from medicinerelated  
problems in adult patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.  
78, n. 2, p. 202-217, 2014.
- ANDREOLI, L.; ALEXANDRA, J. F.; TESMOINGT, C.; EERDEKENS, C.;  
MACREZ, A.; PAPO, T.; ARNAUD P.; PAPY, E. Medication reconciliation: a  
prospective study in an internal medicine unit. **Drugs&aging**, v. 31, n. 5, p.  
387- 393, 2014.
- ARAÚJO, P. S.; COSTA, E. A.; GUERRA JUNIOR, A. A. G.; ACURCIO, F.  
A.; GUIBU, I. A.; ÁLVARES, J.; COSTA, K. S.; KARNIKOWSKI, M. G.  
O.; SOEIRO, O. M.; LEITE, S. N. Atividades farmacêuticas de natureza  
clínica na atenção básica no Brasil. **Revistade Saúde Pública**, v.51, n.2,  
2017.
- BECERRIL MORENO, F.; BUSTAMANTE MUNGUIRA, E.; GARCÍA  
VERDEJO, J. A.; BARTUALLOBATO, E.; ROS MARTÍNEZ, M.; MERINO DE  
CÓS, P. Gestión de riesgos en un servicio de medicina intensiva: conciliación  
de la medicación. **Farmacia Hospitalaria**, v. 37, n. 6, p. 514-520, 2013.
- BERNARDI, E. A. T.; RODRIGUES, R.; TOMPOROSKI, G. G.;  
ANDREZEJEVSKI, V. M. S. Implantação da avaliação farmacêutica da  
prescrição médica e as ações de farmácia clínica em um hospital  
oncológico do sul do Brasil. **Revista Espaço para a Saúde**, v.15, n.2, p.29-  
36, 2014.
- BISHOP, M. A.; COHEN, B. A.; BILLINGS, L. K.; THOMAS, E. V. Reducing  
errors through discharge medication reconciliation by pharmacy services.  
**American Journal of Health-System Pharmacy**, 72 (17 Supplement 2),  
S120-S126. 2015.
- BOSMA, L. B. E.; HUNFELD, N.G. M.; QUAX, R. A. M.; MEUWESE, E.;  
MELIEF, P. H. G. J.; BOMMEL, J.V.; TAN, S.; KRANENBURG, M. J. V.;  
BEMT, P. M. L. A. V.D. The effect of a medication reconciliation program in  
two intensive care units in the Netherlands: a prospective intervention study  
with a before and after design. **Annals of Intensive Care**, v. 8, n.19, 2018.
- BRANDÃO, M. A. D. Análise de erros de prescrição de um programa de  
internação domiciliar de um hospital público. **Revista de Psicologia**, v. 11,  
n. 38, p. 287-294, 2017.
- CAMPOS, P. L.; REIS, A. M. M.; MARTINS, M. A. P. Conciliação  
medicamentosa em idosos: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira  
de Geriatria e Gerontologia**, v.7, n.2, 2013.
- FUJI, K. T.; ABBOTT, A. A. Ensuring effective medication reconciliation in  
home healthcare. Home CHEN, Z. H.; CUI, Y. M.; ZHOU, Y.; WANG, Z. N.;  
KE, Y. Peking university health science center model of clinical pharmacy

ANÁLISE DA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA NA UTI DE UM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO EM JOÃO PESSOA-PB

education and clinical pharmacist services. **Chinese Medical Journal**, v.129, n.23, p.129-2890, 2016.

DECOURCEY, D. D.; SILVERMAN, M.; CHANG, E.; OZONOFF, A.; STICKNEY, C.; PICHOFF, D.; OLDERSHAW, A.; FINKELSTEIN, J. A. Medication reconciliation failures in children and young adults with chronic disease during intensive and intermediate care. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.18, n.4, p.370–377, 2017.

FERRAZ, C. L. A. S. A importância da reconciliação medicamentosa na internação hospitalar. **Revista Especialize On-line IPOG**, v.1, n.10, 2015. FIDELES, G. M. A.; ALCÂNTARA-NETO, J. M.; PEIXOTO JÚNIOR, A. A.; SOUZANETO, P. J.; TONETE, T. L.; DA SILVA, J. E. G.; NERI, E. D. R. Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.27, n.2, p.149-154, 2015.

FILIPINI, K.; GOMES, C. C.; CARVALHO, A. P. P. C.; VIEIRA, L. L. aceitação em pacientes internados em um hospital público. **Revista de Atenção à Saúde (antiga Revista Brasileira de Ciência e Saúde)**, v. 12, n. 41, 2014.

GARCIA, L. P; FREITAS, L. R. S. de. Consumo abusivo de álcool no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 227-237, 2015. **HealthcareNow**, v. 32, n. 9, p. 516-522, 2014.

LINDENMEYER, L. P.; GOULART, V. P.; HEGELE, V. Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 4, n. 4, p. 51-5, 2013.

LOMBARDI, N. F.; MENDES, A. E. M.; LUCCHETTA, R. C.; REIS, W. C. T.; FÁVERO, M. L. D.; CORRER, C. J. Análise das discrepâncias encontradas durante a conciliação medicamentosa na admissão de pacientes em unidades de cardiologia: um estudo descritivo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, p. 2760, 2016.

LOPEZ-MARTIN, C.; AQUERRETA, I.; FAUS, V.; IDOATE, A. Conciliación de la medicación en el paciente crítico. Medicines reconciliation in critically ill patients. **Medicina Intensiva**, v. 38, n. 5, p. 283-287, 2014.

MACCARONE, S. D.; LIMA, D. B.; FERREIRA, E. B. Rastreamento da síndrome metabólica e qualidade de vida dos diabéticos adscritos a uma unidade de Estratégia de Saúde da Família em um município do sul de Minas Gerais. **Revista de Atenção à Saúde (antiga Rev. Bras. Ciên. Saúde)**, v. 15, n. 51, p. 98-105, 2017.

MAHER, R. L.; HANLON, J. T.; HAJJAR, E. R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. **Expert Opinion on Drug Safety**, v.13, n.1, p.57-65, 2014.

ANÁLISE DA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA NA UTI DE UM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO EM JOÃO PESSOA-PB

- NASCIMENTO, R. C. R. M.;ÁLVARES, J.;GUERRA JUNIOR, A. A. G.;GOMES, I. C.;SILVEIRA, M. R.;COSTA, E. A.;LEITE, S. N.;COSTA, K. S.; SOEIRO, O. M.;GUIBU, I. A.; KARNIKOWSKI, M. G. O.;ACURCIO, F. A. Polifarmácia: uma realidade na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, 2017.
- PILAU, R.; HEGELE, V.; HEINECK, I. Atuação do farmacêutico clínico em unidade de terapia intensiva adulto: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.5 n.1, p.19-24, 2014.
- PRATES, R. E.; SILVA, A. C. P. da. Avaliação do conhecimento nutricional e de hábitos alimentares de pacientes com doenças crônicas não transmissíveis em hospital particular no sul do Brasil. **Revista da Associação Brasileira de Nutrição-RASBRAN**, v. 5, n. 1, p. 21-27, 2013.
- QUÉLENNEC, B.; BERETZ, L.; PAYA, D.; BLICKLÉ, J. F.; GOURIEUX, B.; ANDRÈS, E.; MICHEL, B. Potential clinical impact of medication discrepancies at hospital admission. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 530- 535, 2013.
- ROQUE, K. E.;TONINI, T.;MELO, E. C. P. Eventos adversos na unidade de terapia intensiva: impacto na mortalidade e no tempo de internação em um estudo prospectivo. **Revista Caderno de Saúde Pública**, v. 32, n.10, 2016.
- SILVA, S. M. DA; LUIZ, R. R.; PEREIRA, R. A. Fatores de risco e proteção para doenças cardiovasculares em adultos de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 2, p. 425-438, 2015.
- SOARES, A. S. **Inconsistências medicamentosas em hospital no sul do Brasil: a importância da reconciliação medicamentosa na segurança do paciente**. Mestrado da Ciência da Saúde-Tubarão, 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2016.
- SOUSA, R. P. M. de; DA FONSECA, A. B.; SOUZA, R. M. V.; DE SOUZA, J. Avaliação do padrão da prescrição médica, segundo os indicadores da OMS para o uso racional de medicamentos nas unidades básicas de saúde de Santarém (PA). **Revista EM FOCO – Fundação Esperança/IESPES**, v.1, n.25, p.4-18, 2016.
- VILLAMAYOR-BLANCO, L.; HERRERO-POCH, L.; MIGUEL-BOUZAS, J. C. D.; FREIRE-VAZQUEZ, M. Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida. **Farmacia Hospitalaria**, v. 40, n. 5, p. 333-340, 2016.
- WILLS, B. M.;DARKO, W.;SEABURY, R.;PROBST, L. A.;MILLER, C. D.;CWIKLA, G. M. Pharmacy impact on medication reconciliation in the medical intensive care unit. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, v. 5, n. 2, p. 142, 2016.

ANÁLISE DA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA NA UTI DE UM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO EM JOÃO PESSOA-PB  
ZONI, A. C.; GARCÍA, M. E. D.; MUÑOZ, A. B. J.; PÉREZ, R. S.; MARTIN,  
P.; ALONSO, A. H. The impact of medication reconciliation program at  
admission in an internal medicine department. **European Journal of  
Internal Medicine**, v. 23, n. 8, p. 696-700, 2012.



ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES  
POR IDOSOS NA UNIVERSIDADE ABERTA À MATURIDADE (UAMA) DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB), CAMPINA GRANDE, PB.  
2018

## CAPÍTULO 4

# ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTI- HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES POR IDOSOS NA UNIVERSIDADE ABERTA À MATURIDADE (UAMA) DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB), CAMPINA GRANDE, PB. 2018.

Maria Crislândia Freire de Almeida <sup>1</sup>  
Cristina Kelly Toscano Gaião <sup>2</sup>  
Miqueas Oliveira Morais da Silva <sup>3</sup>  
Renata Barbosa Santos <sup>4</sup>  
Lindomar Farias Belem <sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UEPB; <sup>5</sup> Orientadora/Professora da UEPB.

Crislandiafreire0@gmail.com.br

**RESUMO:** A população hodierna apresenta uma transição demográfica marcada com o envelhecimento populacional. Estes indivíduos são mais vulneráveis ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. A pesquisa objetivou analisar o uso crônico de anti-hipertensivos e hipoglicemiantes nos idosos da Universidade Aberta à Maturidade (UAMA) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), assim como analisar fatores que estejam relacionados a esse tratamento. Utilizou-se o método de estudo transversal com abordagem quantitativa, através de um questionário para coleta de dados, 31 idosos participantes fizeram parte da amostra. Para análise estatística dos dados, utilizou-se o programa SPSS “for

Windows”, onde os dados foram codificados e tabelados pelo programa Microsoft Excel. Dos idosos entrevistados, 87,10% eram mulheres, apresentando idade média de 70 anos. Destas 74,07% apresentaram hipertensão arterial sistêmica (HAS), 14,81% Diabetes *Mellitus* DM e 11,12% apresentam tanto HAS como DM. Do sexo masculino, 50% portam HAS. Observou-se a maior prevalência de idosos com ensino médio completo (45,45%) seguido dos que cursaram ensino superior (13,64%). Quanto a utilização de fármacos, 50% do sexo masculino faz uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). No sexo feminino, observou-se maior utilização de Hidroclorotiazida (38,1%) seguido pelo Losartana (28,6%). Se tratando de polifarmácia, mais de 60% dos indivíduos de ambos os sexos não apresentam, sendo este resultado muito positivo para o tratamento dos idosos.

**Palavras-chave:** Doenças crônicas. Hipoglicemiantes. Anti-hipertensivos.

## 1. INTRODUÇÃO

A nível global, observa-se nas sociedades contemporâneas uma diminuição das taxas de mortalidade, o que corresponde ao aumento na média de vida e uma diminuição nas taxas de fecundidade, repercutindo em uma transição demográfica marcada com o envelhecimento populacional (RODRIGUES et al., 2016).

A Organização Mundial de Saúde (2018) afirma que atualmente, 125 milhões de indivíduos da população mundial, encontram-se com 80 anos ou mais. Esses mesmos dados estimam que em 2050, esse número se quadruplicará, havendo

em média 434 milhões de pessoas idosas em todo o mundo. O envelhecimento está relacionado ao processo de degeneração progressiva e morte celular, o que leva a uma diminuição da capacidade funcional do organismo (Rolim, 2018). Tais alterações orgânicas contribuem com uma maior vulnerabilidade aos indivíduos, principalmente ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), entre elas a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o *Diabetes mellitus* (DM). Sendo as doenças crônicas que apresentam maior prevalência entre os idosos no Brasil (MENEZES et al., 2016).

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial. Possui alta prevalência e associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos alvos (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Devido a esta ser uma doença de curso silencioso e de múltiplos fatores de risco, o diagnóstico precoce da HAS, atrelado ao conhecimento dos fatores envolvidos são necessários para garantir maior controle, melhor opção de tratamento e diminuição de hospitalizações e complicações em decorrência da doença, já que sua implicação clínica resulta na dificuldade do seu controle, que está diretamente relacionado ao grau de adesão do paciente ao regime terapêutico (BARROS, 2016; MENEZES et al., 2016).

Como citada anteriormente a DM também se enquadra no grupo de doenças prevalente na população idosa e pode estar intimamente relacionada aos níveis da HAS desses indivíduos. Essa condição envolve uma elevação crônica da

glicose no sangue e, ao longo do tempo, o desenvolvimento de complicações secundárias que afetam negativamente a função de muitos tecidos e órgãos em todo o corpo. A DM é uma doença metabólica, que pode ser crônica, de início e progressão assintomáticos, capaz de causar complicações na manutenção do equilíbrio de diversos sistemas, incluindo os sistemas vasculares e o comprometimento neurológico nos acometidos (LEMOS, 2017; ROLIM, 2018; SONE, 2018).

A consequência dessa realidade leva ao aumento subsequente da utilização de múltiplos medicamentos de uso contínuo, atrelado ao aumento exponencial da multimorbidade nesses indivíduos (SARMENTO, 2017). A exposição a múltiplos fármacos, o uso de mais medicamentos do que está clinicamente indicado ou até mesmo o consumo de cinco ou mais medicamentos, resulta na polifarmácia. Essa prática pode acarretar em reações adversas, interações medicamentosas, erros de medicação e redução da adesão ao tratamento (VIEIRA; CASSIANI, 2014; Sales, 2014; Alves; Ceballos, 2018). A ocorrência de interação medicamentosa está fortemente associada ao número de medicamentos utilizados e se caracteriza como sendo situações em que os efeitos de um fármaco modificam-se, ou quando ocorre o surgimento de um novo efeito em decorrência da presença de outro fármaco, algum alimento, bebida ou agente químico ambiental. Isso pode acarretar na diminuição ou aumento da eficácia do tratamento, aumento da toxicidade da droga, prejudicando a terapêutica do paciente (GOTARDELO et al., 2014; JURIC et al., 2018).

Essa faixa etária também está sujeita a reações adversas mais frequentemente, devido a alterações fisiológicas

de massa corporal, diminuição da proporção de água, diminuição das taxas de excreção renal e o metabolismo hepático. Esses fatores podem modificar a farmacocinética, tornando os idosos mais sensíveis aos efeitos terapêuticos e adversos dos fármacos, podendo influenciar ou até mesmo modificar a farmacodinâmica e o efeito farmacológico esperado (CATRIB et al., 2013; GARLHADO; ASSUNÇÃO, 2013; SILVA; FONTOURA, 2014).

Desse modo, a pesquisa desenvolvida objetivou analisar a prevalência do uso crônico de anti-hipertensivos e hipoglicemiantes nos idosos da Universidade Aberta à Maturidade (UAMA) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), assim como analisar fatores que estejam relacionados a esse tratamento.

## **2. MATERIAIS E MÉTODO**

### **Tipo de estudo**

O levantamento foi construído a partir de um método de estudo transversal com abordagem quantitativa, por meio de um formulário semiestruturado, com dados referentes à terapia medicamentosa dos indivíduos.

### **Local de estudo**

O estudo foi desenvolvido nas salas de aula e consultório farmacêutico da Universidade Aberta à Maturidade (UAMA) do Campus I da UEPB, em Campina Grande – PB. A cidade possui um território 593,026 km<sup>2</sup>, e uma população estimada (2018) de 407.472 pessoas (IBGE, 2010). A UAMA atende a demanda educativa de idosos a partir dos 60 (sessenta) anos de idade, o que contribui na melhoria das capacidades: pessoais,

funcionais e sócio-culturais, por meio da formação e atenção social, que cria e dinamiza regularmente atividades educacionais, sociais, culturais e de convívio, favorecendo a melhoria na qualidade de vida. Tem como objetivo continuar possibilitando aos idosos à participação em aulas de formação especial aberta à maturidade, aprofundando seus conhecimentos em diversas áreas como: saúde, educação, direito, cultura, lazer e temas relacionados ao envelhecimento humano, durante um período de dois anos.

### **Amostra**

A população foi composta por 31 idosos, participantes do curso Educação para o Envelhecimento Humano da Universidade Aberta à Maturidade (UAMA), que fazem uso de antihipertensivos e hipoglicemiantes. Os idosos matriculados no curso, possui idade igual ou superior a 60 anos e com disponibilidade nos dias e horários oferecidos, também são entrevistados, e se nessa for detectado que o idoso tem uma maior necessidade de ingressar no curso, como por exemplo, se tiver depressão, então ele tem prioridade.

### **População de estudo**

Foi constituída por 102 alunos matriculados regularmente na UAMA no período de 2017 a 2019 sem distinção de raça, sexo ou condição social. A amostra teve como critérios de inclusão: estar matriculado no curso Educação para o Envelhecimento Humano na UAMA. Como critérios de exclusão: idosos que não compareçam frequentemente ao curso e que não fizessem uso de medicamentos antihipertensivos ou hipoglicemiantes em sua terapia medicamentosa.

### **Coleta de dados**

Para realização do estudo foi elaborado um questionário para coleta de dados, composto por perguntas objetivas sobre: sexo, idade e terapia medicamentosa. O mesmo foi estruturado de acordo com os objetivos propostos, e aplicados com uma linguagem simples e direta, permitindo o entendimento da população objeto de estudo.

### **Variáveis do estudo**

Características sócio demográficas (variável independente) como sexo (feminino e masculino), idade (60 a 69, 70 a 79, 80 a 89, 90 ou mais).

Variáveis dependentes: presença de hipertensão e utilização de anti-hipertensivos; diabetes e utilização de hipoglicemiantes, ou ambos. Também foi feita uma avaliação quanto ao perfil de polifarmácia dos indivíduos.

### **Processamento e Análise de dados**

Posteriormente, os dados foram organizados sob a forma de tabelas e gráficos com valores absolutos e percentuais pelo programa Microsoft Excel, sendo os mesmos quantificados de acordo com as variantes do estudo. Para análise estatística dos dados a partir das informações obtidas, utilizou-se o programa SPSS “for Windows” 2010 onde os dados foram codificados e tabelados.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Em relação ao perfil sociodemográfico da amostra estudada, verificou-se que dos 102 idosos entrevistados, 31 referiram histórico de diagnóstico médico para HAS e/ou DM, e portanto fazem uso de anti-hipertensivos e/ou hipoglicemiantes, dessa forma foram incluídos na presente pesquisa. Destes,

87,10% eram mulheres, apresentando idade média de 70 anos, sendo a maioria na faixa etária de 70 a 79, seguida por 45%, de 60 a 69, e 5%, de 80 a 89 anos. Quando comparado a outros estudos, referentes à presença do diabetes e da hipertensão, dados semelhantes foram encontrados por Pimenta (2015) que realizou estudo semelhante em que 68,8% dos idosos eram do sexo feminino, e 45,7% estavam na faixa etária de 60 a 69 anos, assim como aos achados por Eid (2013) que obteve a maior parcela de usuários dos anti-hipertensivos do sexo feminino (62,2%), com média de 66 anos de idade.

A prevalência de hipertensão associada a diabetes é esperada, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, a HAS se configura como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, as quais contribuem para até 80% das mortes dos diabéticos (VITOI, 2015).

Tomando como base a Tabela 1, dentre as idosas, 74,07% possuem HAS, 14,81% DM e 11,12% apresentam tanto HAS como DM. Enquanto que dos idosos entrevistados (4), 50% sofrem de HAS. Esses resultados corroboram com os obtidos por Andrade (2017) em que há uma prevalência de idosas tanto na incidência de diabetes, com 76,6%, quanto na hipertensão, sendo 54,4%. E, ainda, na presença das duas patologias associadas, as mulheres aparecem com 80,77%.

Este fenômeno mais acentuado nas mulheres pode estar relacionado a feminilidade do grupo e a participação mais ativa destas. Fato observado em outros estudos que apresentaram a mesma conformidade (MACHADO et al., 2017; RODRIGUES et al., 2016).



ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES  
 POR IDOSOS NA UNIVERSIDADE ABERTA À MATURIDADE (UAMA) DA  
 UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB), CAMPINA GRANDE, PB.  
 2018

**Tabela 1:** Análise das variáveis de idosos que utilizam antiipertensivos e hipoglicemiantes. 2018.

	HAS		DM		Ambos	
	N	%	N	%	N	%
<b>Feminino (faixa etária)</b>						
60-69	9	45,00	3	75,00	1	33,33
70-79	10	50,00	1	25,00	1	33,33
80-89	1	5,00	0	0,00	1	33,34
≥ 90	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100,00</b>	<b>4</b>	<b>100,00</b>	<b>3</b>	<b>100,00</b>
<b>Masculino (faixa etária)</b>						
60-69	1	50,00	0	0,00	1	100,00
70-79	0	0,00	1	100,00	0	0,00
80-89	1	50,00	0	0,00	0	0,00
≥ 90	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>100,00</b>	<b>1</b>	<b>100,00</b>	<b>1</b>	<b>100,00</b>
<b>Escolaridade<sup>1</sup></b>						
EFI	3	13,64	0	0,00	0	0,00
EFC	3	13,64	0	0,00	0	0,00
EMI	1	4,54	0	0,00	1	25,00
EMC	10	45,45	2	40,00	1	25,00
ESI	0	0,00	1	20,00	0	0,00
ESC	5	22,73	2	40,00	2	50,00
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100,00</b>	<b>5</b>	<b>100,00</b>	<b>4</b>	<b>100,00</b>

Fonte: Pesquisa direta. 2018.

<sup>1</sup>EFI= Ensino fundamental incompleto; ESC= Ensino superior completo;  
 EFC= Ensino fundamental completo; EMI= Ensino Médio incompleto;  
 EMC= Ensino médio completo; ESC= Ensino superior completo.

A prevalência de HAS e DM em idosos é algo recorrente. O enfrentamento destas doenças configura-se em um desafio para a saúde pública, apesar de constituírem proporções diferentes de prevalência, são fatores determinantes na morbimortalidade dessa população, já que ambas têm um forte impacto na vida dos indivíduos afetados. Esse fato exige

a correta identificação do problema e a apropriada abordagem terapêutica por partes dos profissionais de saúde e também dos familiares do paciente. É preciso compreender que o conhecimento do paciente acerca de sua doença é a base do cuidado para se conseguir o automanejo da mesma, entretanto isso não significa necessariamente uma mudança de comportamento, é preciso manter a prática regular de exercícios físicos e de dieta adequada. Visto que, a aplicação destes previne e auxilia no processo sendo capaz de minimizar os efeitos nocivos do envelhecimento, mantendo a capacidade física e a autonomia do idoso (MOTTA *et al.*, 2014; WERNECK *et al.*, 2015).

Quanto ao grau de escolaridade, observou-se que não há índice de idosos analfabetos entre os participantes da amostra, sendo a maior prevalência de idosos com ensino médio completo (45,45%) seguido dos que cursaram ensino superior (13,64%). Dados que divergem em diversas pesquisas relacionadas a idosos, em que há maior prevalência de idosos não alfabetizados (MOTTA *et al.*, 2014; SOARES; ISTOE, 2015; JURIATTI; BARBOSA; CARVALHO, 2016). Diversos fatores culminam para esta realidade acarretando maior grau de dependência e exclusão social dos mesmos (SOARES; ISTOE, 2015). Desse modo, o resultado obtido na pesquisa é otimista frente a portadores de DCNT, visto que o paciente informado sobre sua doença absorve maior conhecimento sobre o seu tratamento e as complicações atreladas a ele, além de conhecer melhor sua patologia e com isso compreende a importância as demais orientações, como: tomar a medicação adequada, controlar a dieta alimentar e realizar

atividade física regular que são ações indispensáveis à  
efetividade do tratamento (MOTTA et al., 2014).

**Tabela 2:** Avaliação do estado civil da amostra. 2018.

<b>Estado civil</b>	<b>Feminino</b>	<b>Masculino</b>
Casado (a)	5	2
Viúvo(a)	12	1
Solteiro (a)	3	1
Divorciado (a)	7	0
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>4</b>

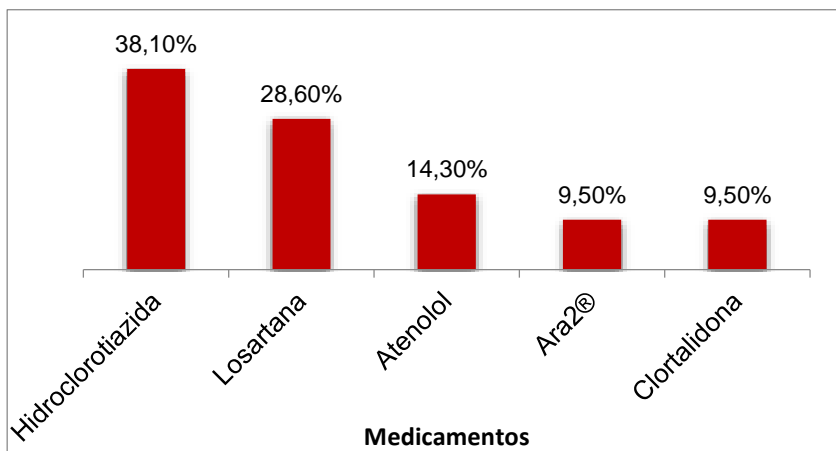
Fonte: Pesquisa direta. 2018.

A Tabela 2, demonstra que há maior incidência de viúvas (12) destacando que esse estado civil é uma ocorrência majoritariamente feminina, tendência que se acentua perante dados demográficos que revelam uma maior capacidade de sobrevivência das mulheres em comparação a longevidade de seus maridos. Essa característica se deve à maior expectativa de vida da população feminina, assim como no grupo dos muito idosos (idade  $\geq 85$  anos), constituindo 12,0% da população em países desenvolvidos (RODRIGUES et al., 2016; MACHADO et al., 2017).

Quanto a utilização de fármacos, o sexo masculino apresentou uma heterogeneidade na utilização de anti-hipertensivos, dos medicamentos 50% pertencem a classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA). Para o sexo feminino (Figura 1), observou-se que dos medicamentos para diminuir a pressão arterial o Hidroclorotiazida foi o mais utilizado pelos idosos da UAMA (38,1%). Nessa mesma tabela, o Losartana, representante da classe dos Antagonistas dos

Receptores da Angiotensina II (ARA II), aparece como o segundo mais utilizado.

**Figura 1:** Medicamentos utilizados para redução da PAS pelo sexo feminino. 2018.



Fonte: Pesquisa direta. 2018.

O Hidroclorotiazida pertence a classe das tiazidas, que são os fármacos diuréticos mais utilizados em virtude da sua eficácia terapêutica e do seu baixo custo, embora possuam diferenças entre si quanto à duração e o local de ação (FUCHS, 2016; SILVA, 2016). Esta classe de medicamentos representa os mais prescritos na faixa etária. Diez et al. (2018), relatam que em seu estudo que as tiazidas também são os medicamentos mais utilizados, seguido pelos anti-hipertensivos inibidores das enzimas conversoras de angiotensina, equanto que, os antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA-II) revelam-se como o terceiro mais utilizado. Essa prospecção diverge dos achados por Costa et al. (2013) nos seus estudos,

os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) como o captopril, apresentaram 34,2% da utilização dos idosos seguido pelos diuréticos (hidroclorotiazida), usado por 10,5% dos idosos.

Como mencionado anteriormente a hidroclorotiazida é um diurético tiazídico que inibe o transporte de sódio e cloro na membrana, o que resulta numa primeira fase, na depleção de volume plasmático e extracelular e a seguir à redução da resistência vascular periférica. Este medicamento é comumente utilizado na prática clínica em monoterapia, para hipertensos leves e moderados, ou em associação com fármacos anti-hipertensivos (HENRIQUES, 2015). O uso crônico desses diuréticos leva a efeitos indesejáveis, dentre eles ressalta-se fundamentalmente a hipopotassemia e a hiperuricemia devido a depleção desses minerais que acontece através do mecanismo de ação desses fármacos, o que conseqüentemente aumenta a diurese. Esse efeito adverso é uma característica importante na escolha dos horários de medicação, sendo os mais desejáveis ao longo da manhã, levando em consideração que os idosos podem obter ajuda, caso necessário, ao acesso com maior frequência ao banheiro ao comparar com horários da noite. Além disso, Costa et al. (2013) relatam que os fatores intrínsecos para quedas em idosos está intimamente relacionada à necessidade do ato de levantar durante a noite para ir ao banheiro.

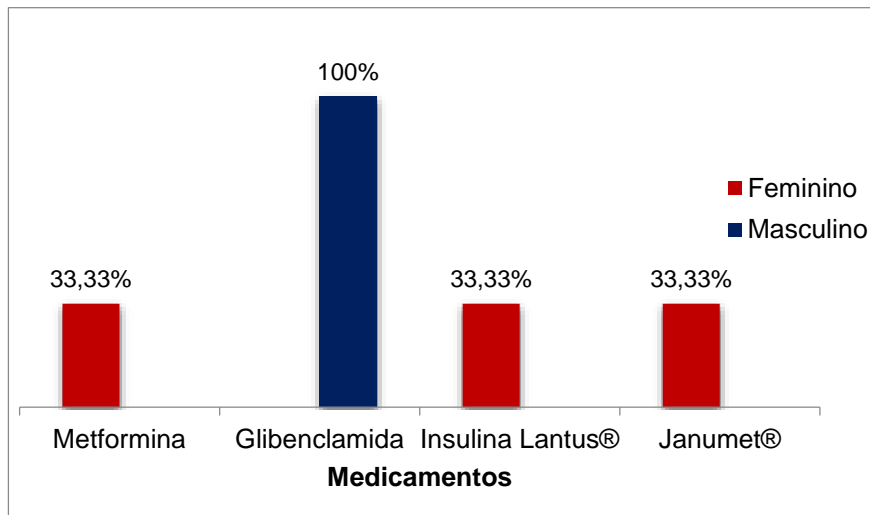
O Losartana (ARA II) tem ganhado notório desempenho por estar dentre os medicamentos do programa da Farmácia Popular e apresentar resultados mais eficientes e menores taxas de insegurança (MILLER, 2016), além de representar menor risco de efeitos colaterais na classes dos anti-

hipertensivos. O Losartana é utilizado para hipertensão arterial e como coadjuvante na insuficiência cardíaca, com efeitos semelhantes aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (Miller, 2016).

Esses medicamentos apresentam efeitos farmacológicos satisfatórios quando usados em monoterapia, porém, na terapêutica é comum o seu uso sinérgico (Hidroclorotiazida+Losartana). Nos estudos de Castrillon et al. (2018) em que foi avaliado o uso de drogas anti-hipertensivas e sua eficácia nos pacientes que se encontravam na clínica, números significativos foram citados (19,28%) demonstrando resultados relevantes, justificado por sua eficácia no controle dos níveis de pressão sanguínea. Essa associação de diuréticos com anti-hipertensivos também previne a elevação da glicemia associada ao emprego de diuréticos tiazídicos devido a redução dos níveis séricos de potássio (FUCHS, 2016).

Quando avaliado a Figura 2, notou-se que apenas um indivíduo do sexo masculino faz uso de hipoglicemiante, glibenclamida. Por outro lado, o sexo feminino apresentou maior uso, sendo a metformina, Insulina lantus®, Janumet® os medicamentos citados. Estes medicamentos estão entre os mais utilizados no Brasil para o tratamento do diabetes. Na atual Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) que são o disponibilizados gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), tornando a aquisição mais acessível aos idosos, sendo este um meio que proporciona melhor adesão ao tratamento por esses pacientes (OLIVEIRA et al.,2018).

**Figura 2:** Medicamentos hipoglicemiantes utilizados por idosos da UAMA. 2018.



Fonte: Pesquisa direta. 2018.

A glibenclamida e a metformina são os antidiabéticos mais indicados para o tratamento de diabetes. Apesar de não ter sido verificado a associação deles na pesquisa, quando utilizados dessa forma reduzem o risco de morbimortalidade por infartos agudos do miocárdio (Andrade e Crespo, 2017). A diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes traz as sulfonilureias, inclusive glibenclamida, como alternativas terapêuticas de segunda linha no tratamento da DM2, ou em associação à metformina por estarem associadas a risco de hipoglicemia (Nascimento e Zuppo, 2017).

A metformina representa a classe das biguanidas, e se caracteriza por causar menores efeitos colaterais, redução da gliconeogênese hepática e aumento da sensibilidade de absorção da glicose por músculos estriados e tecidos adiposos,

facilitando o processo de absorção da glibenclamida e favorecendo a ação terapêutica (ANDRADE E CRESPO, 2017).

A glibenclamida também está entre os medicamentos utilizados para o tratamento do diabetes, uma sulfoniluréia de segunda geração. Este hipoglicemiante oral também conhecido como gliburida na América do Norte é usado para o tratamento do diabetes mellitus tipo II, uma vez que atua estimulando a liberação de insulina endógena, não tendo ação em pacientes que não apresentam função residual de células (OLIVEIRA, 2014).

**Tabela 3:** Avaliação da polifarmácia da amostra. 2018.

		Feminino		Masculino	
		N	%	N	%
<b>Presença</b>	<b>de</b>	9	33,33	1	25,00
<b>polifarmácia</b>					
<b>Ausência</b>	<b>de</b>	18	66,67	3	75,00
<b>polifarmácia</b>					

Fonte: Pesquisa direta. 2018.

Em se tratando de polifarmácia, mais de 60% dos indivíduos de ambos os sexos não apresentaram, sendo este resultado muito positivo para o tratamento dos idosos, tendo em vista que propostas terapêuticas empregando o uso de vários medicamentos concomitantemente são inapropriadas e podem gerar sérias consequências para os idosos e até ser fatais, devido às alterações no metabolismo produzidas pelo avanço da idade. A não adesão ao tratamento farmacológico, as reações adversas, as interações medicamentosas, o alto custo com o medicamento e hospitalizações são as principais consequências da prática da polifarmácia (SANTOS, 2013). A elevada incidência dessa prática na velhice expõe o idoso a uma terapêutica farmacológica mais complexa, exigindo maior



cautela, memória e organização perante os horários de administração dos medicamentos (SILVA, 2013).

Nesse contexto, observa-se a importância do trabalho realizado na UAMA através dos graduandos de farmácia, psicologia, enfermagem e educação física. Em uma abordagem multidisciplinar os alunos trabalham em equipe para uma melhor avaliação do quadro de saúde do idoso. Destaca-se que todos os dias de aula é verificada e anotada no banco de dados a pressão arterial dos idosos que se disponibilizam, antes e após uma leve atividade física. Aqueles que têm interesse também podem verificar durante o intervalo ou em qualquer momento que os idosos sintam algum desconforto. Diante dos resultados, os extensionistas do CIM-UEPB de farmácia realizam o estudo dos anti-hipertensivos que os idosos utilizam relacionando com a pressão anotada, verificando posologia, via de administração e possíveis interações, para analisar se o medicamento está realmente sendo eficaz. Além disso, os idosos são orientados quanto a forma de utilização correta dos mesmos, assim como local de armazenamento, também são alertados para a importância de seguir corretamente os horários de uso, principalmente dos diuréticos que são mais indicados no turno matutino.

O mesmo ocorre com os idosos que possuem DM, visto que a glicemia pode ser verificada no consultório farmacêutico da UAMA, analisando se a mesma está no padrão indicado de acordo com a situação em que o paciente se encontra. Após a coleta de todos os resultados, a mesma análise é realizada pelos alunos e as orientações quanto a dieta e a importância de seguir a terapêutica corretamente também é fornecida aos idosos. Quando é verificada a necessidade, é indicado que o

paciente recorra ao departamento de enfermagem para solicitação dos exames referente a diabetes que são realizados na própria universidade no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do departamento de farmácia. Dessa forma observa-se que os idosos possuem acesso a toda orientação e acompanhamento necessário para que a terapêutica seja eficaz e os resultados positivos.

#### **4. CONCLUSÕES**

Pôde-se observar que a prevalência de HAS e DM em idosos é algo recorrente, assim como a utilização dos fármacos que visam regularizar essas enfermidades. Vale ressaltar que o enfrentamento destas doenças configura-se em um desafio para a saúde pública, e são fatores determinantes na morbimortalidade dessa população, já que ambas têm um forte impacto na vida dos indivíduos afetados. Esse fato exige a correta identificação do problema e a apropriada abordagem terapêutica por partes dos profissionais de saúde e também dos familiares do paciente, objetivando uma melhor prevenção e minimização dos efeitos deletérios do envelhecimento, visando manter a capacidade física e a autonomia do idoso. Nesse contexto, observa-se a importância do trabalho realizado na UAMA através dos graduandos de farmácia, psicologia, enfermagem e educação física, em auxiliar esses idosos com uma abordagem multidisciplinar para uma melhor avaliação do quadro de saúde dos mesmos, e assim, possibilita o acesso a toda orientação e acompanhamento necessário para que a terapêutica seja eficaz e os resultados positivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, N. M. C.; CEBALLOS, A. G. Polifarmácia em idosos do programa universidade aberta à terceira idade. **Journal Of Health & Biological Sciences**, v. 6, n. 4, p.412-418, 9 out. 2018
- ANDRADE, A. L.; CRESPO, J. M. R. Avaliação do tratamento farmacológico utilizado por idosos diabéticos e hipertensos do município de Vieiras (MG). **Revista Científica da Faminas (RCFaminas)**, Muriaé, v. 12, n. 1, p. 37-42, 2017.
- ANDRADE, A. L.; CRESPO, J. M. R. S. Avaliação do tratamento farmacológico utilizado por idosos diabéticos e hipertensos do município de Vieiras (MG). **Revista Científica da Faminas (RCFaminas)**, Muriaé, v. 12, n. 1, p. 37-42, jan./abr. 2017.
- BARROS, R. P. et al. Adesão Ao Tratamento Da Hipertensão Arterial Sistêmica Na Usf Urbano Do Município De Santa Maria Do Cambucá – PE. **Revista Saúde**. v. 10, n. 1. p. 109, 2016.
- CASTRILLÓN-SPITIA, J. D. et al. Utilización de fármacos anti-hipertensivos, efectividad e inercia clínica en pacientes. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 25, n. 4, p.249-256, jul. 2018.
- CATRIB, A. M. F. et al. Concepções e práticas sobre automedicação na escola profissionalizante: um estudo de caso no estado do ceará, Brasil. **Rev Baiana de Saúde Pública**, v.37, n.1, p. 117- 132, mar. 2013.
- CONGRESSO INTERNACIONAL DE ENVELHECIMENTO HUMANO, 4., 2015, Campina Grande. **Avaliação de possíveis interações medicamentosas em um grupo de idosos do município de pocinhos-PB**. Campina Grande, Pb: Realize, 2015. 10 p.
- COSTA, R. S. da et al. Ocorrência e consequências de quedas em idosos institucionalizados. **MEMORIALIDADES**, v 10, n. 20,p. 91-121, jul./dez. 2013.
- EID, L. P. et al. Adesão ao tratamento anti-hipertensivo: análise pelo Teste de Morisky-Green. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 15, n. 2, p.362-367, 30 jun. 2013
- FUCHS, F. D. Comparação entre medicamentos para tratamento inicial da hipertensão arterial sistêmica. **OPAS/OMS – Representação Brasil**, Brasília, v. 3, n. 1, p.1-9, mar. 2016.
- GALHARDO, V. A. C.; ASSUNÇÃO, T. P. Automedicação em idosos que frequentam um centro de convivência para o idoso. **Revista Geriatria & Gerontologia**, v.7, n.2, p.108-112, 2013
- GOTARDELO, D. R. et al. Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES  
POR IDOSOS NA UNIVERSIDADE ABERTA À MATURIDADE (UAMA) DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB), CAMPINA GRANDE, PB.  
2018

populacional. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 9, n. 31, p. 111-118, abr. 2014.

JURIATTI, C.; BARBOSA, M.; CARVALHO, A. C. F. O ANALFABETISMO FUNCIONAL ENTRE OS IDOSOS DE RIO RUFINO SC: DESAFIOS DA PRÁTICA DOCENTE. *Revista UNIPLAC*, v. 4, n. 1. 2016.

JURIC, D. et al. Clinical trials on drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in published articles: an observational study. *Journal Of Clinical Epidemiology*, v. 104, p.35-45, dez. 2018.

LEMOS, A. F. de. Mobilidade funcional de idosos com diabetes mellitus tipo 2. 43 f. TCC (Graduação) - Curso de Fisioterapia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.

MACHADO, W. D. et al. Elderly with not transmitted chronic diseases: a group association study. **ReonFacema**, v. 3, n.2, p.444-451, 2017

MENEZES, T. N. de et al. Prevalência e controle da hipertensão arterial em idosos: um estudo populacional. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p.117-124, maio 2016

MILLER, J. C. et al. Atenção Farmacêutica aos idosos hipertensos: um estudo de caso do município de Aperibé, RJ. **Acta Biomédica Brasiliensia**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-10, 20 jun. 2016

MOTTA, M. D. C. et al. Educação em saúde junto a idosos com hipertensão e diabetes: estudo descritivo. **Revista UNINGÁ Review**, v.18,n.2 pp.48-53, 2014.

OLIVEIRA, A. D. P. **Utilização De Métodos Quimiométricos Para Análise Quantitativa De Glibenclamida Comprimido Utilizando As Espectroscopias De Infravermelho Próximo E Raman– Desenvolvimento E Validação De Uma Estratégia de PAT**. 2014. 101 f.

Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife – Pe, 2014.

OLIVEIRA, G. L. A. et al. Hipoglicemiantes Oraís Para Diabetes Mellitus Tipo 2: Comparação de Preços no Brasil e em Outros Sistemas Universais de Saúde. **Value In Health Regional Issues**, v. 17, p.135-141, dez. 2018.

**ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE/ ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANAS DA SAÚDE: Folha informativa - Envelhecimento e saúde**. São Paulo, 10 fev. 2018. Disponível em:

<[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5661:folha-informativa-envelhecimento-e-saude&Itemid=820](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5661:folha-informativa-envelhecimento-e-saude&Itemid=820)>. Acesso em: 20 nov. 2018.

PIMENTA, F. A. P. et al. Doenças crônicas, cognição, declínio funcional e Índice de Charlson em idosos com demência. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 4, p.326-334, jul. 2013.

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES  
POR IDOSOS NA UNIVERSIDADE ABERTA À MATURIDADE (UAMA) DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB), CAMPINA GRANDE, PB.  
2018

- PIMENTA, F. B. et al. Fatores associados a doenças crônicas em idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 8, p.2489-2498, ago. 2015
- RODRIGUES, R. M. C. et al. Os muito idosos do concelho de Coimbra: avaliação da funcionalidade na área de saúde física. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 2, p.163-172, maio 2016
- ROLIM, L. P. et al. Effects of diabetes mellitus and systemic arterial hypertension on elderly patients' hearing. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, v. 84, n. 6, p.754-763, nov. 2018
- SALES, A. S.; SALES, M. G. S.; CASOTTI, C. A. Perfil farmacoterapêutico e fatores associados à polifarmácia entre idosos de Aiquara, Bahia, em 2014\*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 26, n. 01, p.121-132, jan. 2017.
- SANTOS, T. R.; LIMA, D. M.; NAKATANI, A. Y.; PEREIRA, L. V.; LEAL, G. S.; AMARAL, R. G. Consumo de medicamentos por idosos, Goiania, Brasil. **Rev Saude Publica**. v. 47, n. 1, p. 94–103, 2013.
- SARMENTO, E.; LEAL, C.; MONTEIRO, M. J. Information technology in the process of managing polypharmacy in elderly patients. **Procedia Computer Science**, v. 121, p.322-328, 2017.
- SILVA, A. S. ; BRANDÃO, E. S. P.; LIMA, R. L. ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA AO PACIENTE IDOSO PORTADOR DE DOENÇAS CRÔNICAS E ARTERIAL SISTÊMICA. **Mostra Científica da Farmácia**, 10., 2016, Quixadá. Anais... Quixadá: Centro Universitário Católica de Quixadá, 2016.
- SILVA, E. A.; MACEDO, L. C. Polifarmácia em idosos. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 6, n. 3, p. 477-486, set./dez. 2013
- SILVA, I. R.; ZUPPO, I. F.; DINIZ, M. M. L.; NASCIMENTO, M. M. G. Medicamentos potencialmente inadequados utilizados no tratamento do diabetes em idosos: uma revisão integrativa. **REVISTA ENFERMAGEM ATUAL** n. 81 p. 104-109 jun. 2017.
- SILVA, Y. A.; FONTOURA, R. Principais Consequências da Automedicação em Idosos. **Revista de Divulgação Científica Sena Aires**, v.3, n.1, p.75-82, mar. 2014.
- SOARES, M. R. P.; ISTOE, R. S. C. Alfabetização e inclusão de pessoas idosas: uma proposta interdisciplinar mediada pelas tecnologias da informação e da comunicação. Linkscienceplace, p.165-175, 5 nov. 2015.**
- SONE, H. Diabetes Mellitus. **Encyclopedia Of Cardiovascular Research And Medicine**, p.9-16, 2018

ANÁLISE DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-HIPERTENSIVOS E HIPOGLICEMIANTES  
POR IDOSOS NA UNIVERSIDADE ABERTA À MATURIDADE (UAMA) DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB), CAMPINA GRANDE, PB.  
2018

VIEIRA, L. B.; CASSIANI, S. H. Avaliação da Adesão Medicamentosa de Pacientes Idosos Hipertensos em Uso de Polifarmácia. **Rev Bras Cardiol**, v. 27,n.3, p.195-202, 2014

WERNECK, F. et al. Exercício Físico e Qualidade de Vida de Mulheres Idosas com Hipotireoidismo Tratadas com Levotiroxina. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 19, n. 2, p.11-16, 2015.

## CAPÍTULO 5

# ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA, PARAÍBA

Luciana Lucena Aranha de MACÊDO <sup>1</sup>

Leônia Maria BATISTA <sup>2</sup>

Wedna dos Santos Miguel MOURA <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Orientadora/Professora do DCF/UFPB; <sup>2</sup> Professora do DCF/UFPB/Tutora do PET-Farmácia UFPB; <sup>3</sup> Graduanda do curso de Farmácia UFPB.

luciana.ufpb@yahoo.com.br

**RESUMO:** Diversas situações clínicas impossibilitam alguns pacientes de fazerem uso de medicamentos por via oral ou parenteral, fazendo das sondas enterais uma via alternativa para o tratamento, porém o seu uso incorreto pode acarretar em danos a saúde dos indivíduos. Diante disso, este trabalho objetivou identificar as possibilidades de administração dos medicamentos sólidos orais padronizados pelo Instituto Cândida Vargas por sonda enteral, bem como as possíveis interações medicamentosas de maior gravidade que possam ocorrer. Para isso, foram levantados os medicamentos sólidos orais da padronização do Instituto Cândida Vargas, localizado em João Pessoa – PB. Em seguida, realizou-se um levantamento bibliográfico, de novembro de 2017 a janeiro de 2018, utilizando artigos científicos e livros destinados a área da saúde. Além disso, foi utilizada a base de dados *Micromedex*®, para analisar as interações medicamentosas. Para os dados quantitativos foi realizada a análise percentual e elaborados gráficos com o auxílio do *Microsoft Office Excel* 2013. Desta

forma, observou-se que 72% dos medicamentos podem ser administrados por sonda enteral, enquanto que 28% não são indicados para esse tipo de administração. Quanto às interações medicamentosas 97,5% são do tipo maiores, enquanto que 2,5% são contraindicadas. Portanto, pode-se concluir que apesar destes medicamentos sólidos orais poderem ser administrados por sonda enteral, são necessários diversos cuidados para evitar a ocorrência de interações medicamentosas e maiores danos ao paciente.

**Palavras - chaves:** Medicamentos sólidos; Sonda enteral; Interações medicamentosas.

## 1. INTRODUÇÃO

Medicamento consiste em um produto farmacêutico, cuja obtenção e elaboração ocorrem por meio de técnicas, para serem utilizados com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). Enquanto que, a forma farmacêutica é a maneira como o medicamento se apresenta para ser administrado aos indivíduos (CLAYTON; STOCK, 2006). Já a via de administração é entendida como o caminho pelo qual um medicamento é transportado ao organismo com o objetivo de exercer o seu efeito (LIMA, 2008).

Dentre as finalidades de uso dos medicamentos, estão: diminuição da dor, redução da febre, dores de estômago, náuseas, hipertensão, infecções, doenças parasitárias, ou ainda como antídotos para efeitos de venenos, entre outras doenças e condições de saúde. A existência de diferentes tipos de medicamentos possibilita aliviar o sofrimento de indivíduos doentes, controle de doenças crônicas e a realização de cirurgias (ALLEN JR; POPOVICH, ANSEL, 2013).



ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR Sonda  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

Existem diferentes vias de administração dentre elas temos: a via enteral (que consiste na administração de medicamentos utilizando o trato gastrointestinal) e a parenteral (que consiste na administração de medicamentos fora do tubo digestivo). A via enteral é dividida em via oral, sublingual e retal, e a via parenteral nas vias intradérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa, entre outras. Em decorrência das diferentes vias de administração, foram desenvolvidas diversas formas farmacêuticas, como os comprimidos, as cápsulas, os injetáveis, os supositórios, as pomadas e os aerossóis (LIMA, 2008; ALLEN JR; POPOVICH, ANSEL, 2013).

Normalmente, os medicamentos considerados não críticos, ou seja, aqueles cuja interrupção do uso por um curto período de tempo não ocasiona dano significativo à saúde dos indivíduos, podem ser suspensos até o restabelecimento da via oral. Para os medicamentos que são criticamente essenciais ao paciente, o ideal é a busca por uma via alternativa para administrá-los (PICON; BELTRAME, 2002; MOREIRA; COSTA; FUCHS, 2004).

Nos casos em que o medicamento não está disponível na forma farmacêutica ideal para ser administrado pelas vias alternativas, deve-se fazer a substituição deste por outro que possua um efeito terapêutico similar, mas se isso não for viável, é necessário avaliar a possibilidade de administrá-lo pela via da nutrição enteral (PICON; BELTRAME, 2002; MOREIRA; COSTA; FUCHS, 2004).

A nutrição enteral é a administração de nutrientes através do trato gastrointestinal por meio de tubos, sondas ou ostomias, que estão localizadas no tubo digestivo. Seu uso é indicado quando o paciente não tem possibilidade ou não deve

realizar a alimentação por via oral ou ainda quando a ingestão oral é considerada insuficiente, como por exemplo: casos de trauma, inconsciência, colite ulcerativa, entre outros. No entanto, a Terapia de Nutricional Enteral (TNE) só poderá ocorrer se o trato digestivo estiver funcionando total ou parcialmente (CARVALHO; MODESTO; OLIVEIRA et al, 2014).

Esse tipo de nutrição é contraindicado para os indivíduos cujo trato gastrointestinal não está funcionando adequadamente ou ainda não se encontra íntegro, como nos casos de disfunção e obstrução mecânica do trato gastrointestinal, refluxo gastroesofágico dependendo da intensidade, íleo paralítico, vômitos e diarreia grave, doença terminal, entre outras (PEIXOTO, 2015).

A nutrição enteral possui algumas vantagens, entre elas: a promoção da integridade da barreira da mucosa intestinal; prevenção da translocação de bactérias; reduz as taxas de complicações infecciosas; além de possuir viabilidade econômica para as diversas instituições (FUJINO; NOGUEIRA, 2007; CARTOLANO; CARUSO; SORIANO, 2009).

Se a sonda estiver localizada no estômago, pode promover um aumento da tolerância a fórmulas variadas, uma elevada aceitação de fórmulas hiperosmóticas, evolução de calorias mais rápida, possibilidade de introduzir grandes volumes em um curto período de tempo devido à dilatação do estômago, além da facilidade de posicionar a sonda. A sonda nas posições duodenal ou jejunal torna possível a nutrição enteral quando não houver possibilidade pela sonda gástrica, e possui a menor probabilidade de aspiração e acidentes que promovam a retirada da sonda (PEIXOTO, 2015).

ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

Dentre as desvantagens da posição gástrica estão: o elevado risco de aspiração, náuseas, vômitos e tosse que podem ocasionar a saída da sonda. Já na posição duodenal ou jejunal, pode ocorrer aspiração, deslocamento acidental causando refluxo gastroesofágico e requer a administração de dietas normo ou hipo-osmolares (PEIXOTO, 2015).

A alimentação enteral possui métodos pelos quais pode ser administrada, como o contínuo, o cíclico, em bolus ou intermitente, a depender da posição da sonda (estômago ou intestino), do estado de saúde do indivíduo, da tolerância à nutrição enteral, dentre outras condições (PICON; BELTRAME, 2002).

A sonda enteral consiste em um dispositivo utilizado com o objetivo de suprir as carências nutricionais do paciente que se encontra impossibilitado de receber alimentação pela via oral, ou ainda quando a quantidade total de nutrientes que o paciente pode receber através da via oral não é suficiente. Porém, em boa parte dos casos, a sonda não é utilizada apenas para administração da nutrição enteral, mas também para a administração de medicamentos (BRASIL, 2000; WILLIAMS, 2008).

As sondas apresentam-se normalmente em silicone, poliuretano ou polietileno e com calibres diversos. Aquelas sondas com o calibre menor, que são usadas para alimentação e administração de medicamentos, são mais confortáveis para os indivíduos, mas são susceptíveis a obstruções. Já as sondas de maior calibre possuem maior rigidez, menor possibilidade de serem obstruídas e podem ser usadas tanto para alimentação quanto para administração de medicamentos (WILLIAMS, 2008).

ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR Sonda  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

A administração de medicamentos por sondas enterais estabelece uma via oral alternativa que possibilita a administração de fármacos em indivíduos que apresentem uma condição clínica que torna inviável a utilização dessa via, como por exemplo, distúrbios de deglutição tanto de ordem neurológica, quanto mecânica (RENOVATO; CARVALHO; ROCHA, 2010).

Para ser administrado pelas sondas enterais, o medicamento precisa estar de preferência na forma farmacêutica líquida, como por exemplo, solução oral, xarope ou suspensão (SÁNCHEZ; ALMAGRO; CÁRDENAS *et al*, 2006).

No entanto, na ausência de formas farmacêuticas líquidas e não existindo a possibilidade de preparações magistrais líquidas ou a utilização de outra via de administração (parenteral, retal), é possível o uso de derivação de formas farmacêuticas sólidas, por meio da trituração, não sendo recomendada essa adaptação quando os medicamentos possuem revestimento entérico, ou seja, são gastrorresistentes, os de liberação controlada, comprimidos sublinguais e citostáticos (VEGA; PÉREZ; GOÑI *et al*, 1998; MAGNUSON; CLIFFORD; HOSKINS *et al*, 2005; RENOVATO; CARVALHO; ROCHA, 2010).

A correta utilização de medicamentos por meio de sondas constitui um grande desafio (WOHLT; ZHENG; GUNDERSON *et al*, 2009; GORZONI; DELLA TORRE; PIRES, 2010; DIDONET; PREDEBON; SCHWARZBOLD, 2011; STEGEMANN; GOSCH; BREITKREUTZ, 2012), tendo em vista que uma análise inadequada pode ocasionar potenciais complicações, como por exemplo, incompatibilidades entre

medicamentos e nutrientes, oclusões da sonda, modificações da biodisponibilidade do fármaco, entre outros eventos adversos (VAN DEN BEMT; CUSELL; OVERBEEKE *et al*, 2006; SÁNCHEZ; ALMAGRO; ARANZANA *et al*, 2006; WILLIAMS, 2008).

Diante da complexidade do uso de medicamentos, é possível que ocorram diversos erros na administração destes por meio de sondas, no entanto, esses erros estão associados às diferentes etapas e profissionais envolvidos na terapêutica, passando pela prescrição, dispensação e administração do medicamento, o que demonstra uma maior necessidade de uma assistência que ofereça segurança para o paciente, o que depende de todos os profissionais envolvidos no tratamento (DIDONET; PREDEBON; SCHWARZBOLD, 2011; LISBOA; SILVA; MATOS, 2013).

Os medicamentos orais são frequentemente prescritos e administrados por meio de sondas enterais e ostomias, no entanto essas vias de administração, embora sejam consideradas mais seguras do que as vias alternativas, como a parenteral, e com custo menor, também exibem potencial significativo para o desenvolvimento de eventos adversos, tendo em vista que as formas farmacêuticas orais não foram desenvolvidas para administração por essas vias (WILLIAMS, 2008; HEYDRICH; HEINECK; BUENO, 2009; BOULLATA, 2009).

Tanto os nutrientes, quanto alguns fármacos, são absorvidos por mecanismos semelhantes que, em geral, são competitivos tendo principalmente como sítio de interação o trato gastrointestinal. Um exemplo seria a interação entre a fenitoína e a nutrição enteral, onde ocorre a quelação entre o

fármaco e cátions divalentes presentes na fórmula enteral, bioinativação e incompatibilidade, ocasionando uma redução da biodisponibilidade do medicamento (KATZUNG, 2007).

Dessa forma, diversos medicamentos interagem com a nutrição enteral, afetando sua absorção no trato gastrointestinal, o que pode resultar em um efeito subterapêutico. Porém, muitas dessas interações conseguem ser evitadas pausando por determinado período a administração da nutrição enteral, (como é o caso da fenitoína), ou através do ajuste da dose do medicamento (no caso do captopril) (WILLIAMS, 2008; WILSON; BEST, 2011).

Além disso, muitas pessoas necessitam fazer uso de dois ou mais medicamentos diariamente, podendo ocasionar diversos problemas relacionados ao medicamento (PRM). Dentre eles, a interação medicamentosa que consiste na modificação dos efeitos de um fármaco em função de outro ou em decorrência de um alimento, bebida ou agentes químicos presentes no meio ambiente, podendo acarretar danos a saúde dos pacientes (HOEFLER, 2008).

Nessa perspectiva este trabalho teve por objetivo, analisar a possibilidade de administração de medicamentos sólidos orais por sonda enteral, padronizados por uma maternidade do município de João Pessoa, bem como verificar as possíveis interações medicamentosas.

## **2. MATERIAIS E MÉTODO**

Trata-se de um estudo descritivo, documental, quantitativo e colaborativo, realizado por meio de revisão bibliográfica, a partir da padronização de medicamentos do ano

ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR Sonda  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

de 2012 do Instituto Cândida Vargas (ICV), no período de novembro de 2017 a janeiro de 2018.

Essa pesquisa foi realizada por meio da farmácia hospitalar do Instituto Cândida Vargas. O ICV é uma maternidade do município de João Pessoa, de referência para o Método Canguru e em gestação de alto risco.

Este estudo foi realizado por meio das seguintes etapas: levantamento dos medicamentos sólidos orais pertencentes à padronização do Instituto Cândida Vargas, localizado em João Pessoa – PB; levantamento bibliográfico, utilizando artigos científicos das bases de dados *Scielo*, *Pubmed*, *Medline*, *Google Acadêmico*, utilizando as palavras-chave: medicamentos, sonda enteral e interações, além de consultas a livros da área da saúde, para estudo das possibilidades de administração de medicamentos sólidos orais por sonda enteral; por fim utilizamos a base de dados *Micromedex*®, para análise das interações entre medicamentos, selecionando entre estas as maiores e contraindicadas.

O estudo não apresentou riscos aos pacientes, pois não existiu contato com os mesmos, nem tivemos acesso às informações de seus prontuários ou prescrições.

Dessa forma, este estudo não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, pois se trata de um estudo documental por meio de pesquisa bibliográfica, com consulta a diversos documentos da área da saúde e a base de dados *Micromedex*® para a análise das interações medicamentosas.

No entanto, este trabalho foi aprovado pela Secretaria Municipal de Saúde sob o número: 15.131/2017.

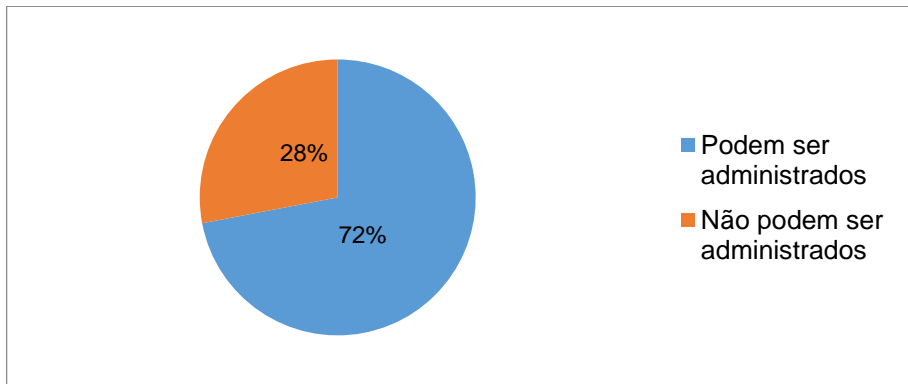
Dentre as interações medicamentosas encontradas, foram selecionadas as maiores e as contraindicadas, estas

foram quantificadas. Para os dados quantitativos foi realizada a análise percentual e elaborados gráficos com o auxílio do *Microsoft Office Excel 2013*.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 75 medicamentos analisados, 28% (n=21) possuem contraindicação para administração por sondas, enquanto 72% (n= 54) podem ser administrados por esta via, conforme expresso no Figura 1.

**Figura 1.** Distribuição percentual dos medicamentos sólidos orais padronizados pelo Instituto Cândida Vargas segundo a possibilidade de administração por sonda enteral. João Pessoa, 2018



Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Um estudo feito por Ferreira Neto *et al* (2016) em Ponta Grossa no Paraná, sobre Intervenções farmacêuticas em medicamentos prescritos para administração via sondas enterais em hospital universitário, analisou a possibilidade de administração por sondas enterais de 294 medicamentos nas formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas padronizados



verificando que (n=52) 17,7% foram contraindicados, porém (n=242) 82,3% podem ser administrados por sonda.

Outro estudo realizado por Lima e Negrini (2009) intitulado Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada, realizado em São Paulo, analisou 234 medicamentos sólidos orais padronizados no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). Foram levantados dados sobre problemas relacionados à administração de medicamentos via sonda enteral e identificaram 132 possíveis problemas com a administração de medicamentos por essa via.

A utilização de medicamento em indivíduos com nutrição enteral possibilita ao estômago continuar exercendo sua atividade na dissolução destes medicamentos, mas podem ocorrer interações entre fármacos, excipientes e nutrientes da dieta, alterando a eficiência do tratamento do paciente. Quando a dieta é contínua, é necessário interromper a dieta de 1 a 2 horas antes da administração de medicamentos e reiniciá-la 1 hora depois, além de ser preciso realizar a lavagem da sonda antes e após cada administração (NETO, 2005).

Para os fármacos cuja absorção é dependente do esvaziamento gástrico, e a sonda está localizada no estômago, a dieta precisa ser interrompida 30 a 60 minutos antes e reativada 30 minutos depois da administração do medicamento. A lavagem da sonda enteral antes e depois da administração do medicamento, utilizando de 15 a 30 ml de água filtrada ou fervida e fria, é essencial para evitar interação com resíduos da alimentação e obstrução da sonda (WILLIAMS, 2008).

No caso de vários medicamentos administrados no mesmo horário, eles devem ser administrados em separado e a

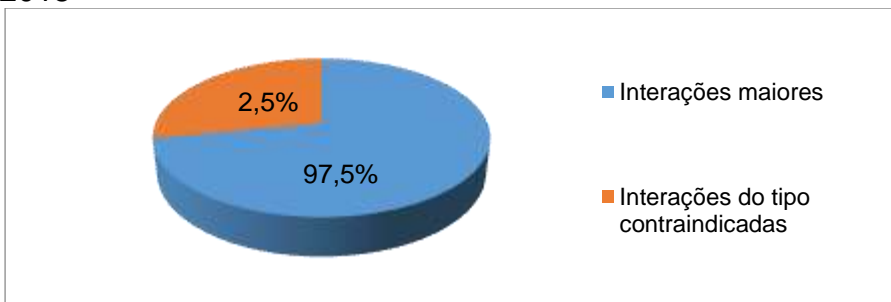
ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

sonda lavada com 5 a 10 ml de água nos intervalos de administração de cada um dos medicamentos (WILLIAMS, 2008).

Dessa forma, observa-se que uma quantidade significativa de medicamentos sólidos orais podem ser administrados por sonda, desde que sejam observadas suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, para que não ocorra perda da eficácia e segurança terapêutica.

Em relação às interações medicamentosas foram identificadas 161 interações entre os 75 medicamentos padronizados, destas 2,5% (n=04) são caracterizadas como contraindicação e 97,5% (n=157) como maiores, conforme expresso no Figura 2.

**Figura 2.** Distribuição percentual das interações maiores e contraindicadas encontradas entre os medicamentos sólidos orais padronizados pelo Instituto Cândida Vargas. João Pessoa, 2018



Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Interação medicamentosa consiste na alteração dos efeitos de um fármaco em decorrência da presença concomitante de outro fármaco, alimento, nutriente, bebida ou agentes químicos do ambiente (OLIVEIRA, 2009).

São classificadas em farmacodinâmica, farmacocinética e farmacêutica (WHO, 2008). A interação farmacodinâmica consiste nas alterações que ocorrem nos efeitos do fármaco pela presença de outro no seu sítio de ação ou no mesmo ambiente fisiológico, são as mais frequentes e podem causar: sinergismo (quando dois ou mais medicamentos administrados possuem o mesmo efeito farmacológico) ou antagonismo (alteração do efeito do fármaco pelo bloqueio do receptor ou competição, ocasionando redução do efeito farmacológico) (ALLWOOD; KEARNEY; 1998; STOCLEY, 1999; WHO, 2008).

Interações farmacocinéticas consistem na modificação do efeito de um fármaco quando o outro altera seu processo de absorção (modificação do pH e da motilidade do trato gastrointestinal, formas de complexação como a quelação); de distribuição (competição de proteínas plasmáticas); de biotransformação (indução enzimática) ou de excreção (modificação do pH da urina, do fluxo sanguíneo renal). Não são previstas com facilidade e ocorrem pelos mecanismos descritos acima (ALLWOOD; KEARNEY; 1998; STOCLEY, 1999; WHO, 2008).

As Interações farmacêuticas ocorrem antes que o fármaco seja administrado no organismo, quando são administrados concomitantemente na mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente. São observadas reações físico-químicas que causam alterações das características organolépticas; redução da ação de um ou mais fármacos; inativação de um ou mais fármacos; desenvolvimento de um novo composto seja ele ativo, inócuo ou tóxico e elevação dos efeitos tóxicos de um ou mais dos fármacos (OLIVEIRA, 2009).

As interações podem ser ainda classificadas como: contraindicadas (são aquelas cujos fármacos não podem ser administrados de forma concomitante); graves (são aquelas que ameaçam a vida ou causam danos irreversíveis ao paciente); moderadas (são aquelas que podem piorar o quadro clínico do paciente podendo necessitar de modificação ou não na terapia); leves ou mínimas (são aquelas que apresentam efeitos normalmente suaves que não afetam de maneira significativa o efeito da terapia e não necessita de modificações no tratamento) (TATRO, 1999; OLIVEIRA, 2009).

A base de dados utilizada neste estudo para verificar as interações medicamentosas foi o *Micromedex*® que classifica as interações como: Contraindicada (os fármacos são contraindicados para uso concomitante); Maior (esse tipo de interação demonstra riscos de vida para os indivíduos e necessitam que haja uma intervenção médica); Moderada (a interação pode ocasionar um problema de saúde ao usuário e necessita de alteração da terapia); Menor (as interações podem aumentar a ocorrência ou a gravidade dos efeitos colaterais, mas normalmente não precisam de modificações importantes da terapia).

Para evitar interações entre fármacos via sonda enteral, quando a terapia do paciente envolve administração de mais de um medicamento de forma simultânea, essa administração deve ser feita de forma isolada e as sondas enterais devem ser lavadas com água após cada fármaco administrado (GORZONI; TORRE; PIRES, 2010).

A prática de lavagem sonda, antes e após cada medicamento, evita sua obstrução, bem como a ocorrência de interações fármaco com os nutrientes, além de prevenir a fixação

do medicamento na sonda e garantir a administração da dose adequada prescrita, além disso, a água um ótimo meio para administração de medicamentos (FERREIRA; CORREIA; SANTOS, 2012).

Com a finalidade de reduzir essas interações algumas recomendações devem ser seguidas para administração de medicamentos sólidos orais via sonda enteral, como:

- Realizar a administração de medicamentos na forma farmacêutica líquida e nas situações em que o comprimido não possa ser submetido a trituração, deve-se verificar a possibilidade de trocá-lo por outro que possua o mesmo efeito terapêutico e que esteja disponível na forma líquida ou que seja passível de trituração;
- Não realizar a trituração de mais de um medicamento ao mesmo tempo, tendo em vista que pode ocorrer diversas interação entre eles, modificando seus efeitos;
- Não se deve realizar a trituração de medicamentos de liberação prolongada, nem aqueles com revestimento entérico;
- Verificar se o indivíduo utiliza nutrição enteral (NE), pois podem ocorrer interações com fármacos, causando precipitação, inativação dos seus efeitos, redução da absorção, obstrução da sonda e/ou reações adversas;
- Pacientes que fazem uso de nutrição contínua pausa-se a mesma durante um período de 15 a 20 minutos antes e depois da administração do fármaco;

ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

- Caso a nutrição seja intermitente, a dieta enteral precisa ser descontinuada 1 hora antes e 2 horas depois;
- No entanto, é necessário reiniciar a nutrição enteral em tempo hábil, com o objetivo de não afetar o estado nutricional do paciente;
- Não triturar medicamentos diferentes ao mesmo tempo;
- Antes de administrar o medicamento é preciso realizar a lavagem da sonda com cerca de 30mL de água;
- Nos casos que necessitem administrar mais de um medicamento, deve-se realizar a lavagem da sonda com água entre a administração de um medicamento e outro;
- Por fim, após administrar todos os medicamentos, deve-se realizar a lavagem da sonda com água (MORIEL *et al.*, 2012; MATOS, 2014).

Diante disso, observa-se a necessidade de realizar essas medidas essenciais, como a lavagem da sonda, para reduzir danos à saúde dos indivíduos, dentre eles: a minimização do efeito terapêutico, alteração das concentrações dos fármacos administrados, efeitos adversos, entre outros danos causadores de desconforto e agravamento do quadro dos pacientes que fazem uso de sonda enteral. Sendo de responsabilidade de toda equipe de saúde envolvida nos cuidados do paciente em uso de sonda enteral.

## 4. CONCLUSÕES

O uso de sondas enterais consiste em uma via alternativa para administração de medicamentos, auxiliando no tratamento de indivíduos impossibilitados de fazer uso por outras vias como a oral, sublingual e muitas vezes esses medicamentos não estão disponíveis para administração por via parenteral.

No entanto, o uso dessa via para administração de medicamentos exige alguns requisitos como a necessidade que estes medicamentos estejam na forma líquida, trituração e diluição dos que estão na forma sólida, interrupção da nutrição no momento da administração, lavagem correta da sonda antes e após a administração de medicamentos, não administrar vários medicamentos concomitantemente, dentre outras instruções.

Essas recomendações devem ser obedecidas, a fim de evitar danos a saúde dos pacientes, ocasionados pela interação entre os fármacos, reduzindo ou aumentando seus efeitos terapêuticos, obstrução da sonda, que causaria prejuízos tanto na nutrição, quanto medicação do indivíduo em uso de sonda enteral.

Diante desses fatos, observamos que é possível realizar a administração de medicamentos sólidos orais pela sonda enteral, no entanto, se faz necessário a trituração e diluição correta, bem como a verificação da possibilidade de trituração dos fármacos, a fim de identificar aqueles que ao serem submetidos a esse processo não tenham seus efeitos terapêuticos alterados.

Outro fato importante é a análise das interações medicamentosas, pois embora o procedimento de administração de medicamento por sonda enteral seja realizado atendendo a

todos os requisitos considerados mínimos para a segurança do paciente, se os medicamentos interagem, e mesmo assim, são administrados no mesmo momento, sem a lavagem adequada da sonda, isso pode ocasionar danos significativos a saúde dos pacientes.

Para isso, todos os profissionais envolvidos no processo de cuidado dos indivíduos em uso de sonda enteral, devem ser treinados para que não ocorra nenhuma intercorrência durante o uso de medicamentos por esse via, bem como a utilização de guias e manuais que contribuem evitando erros e prejuízos a saúde dos pacientes, além de melhorar a sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN JR, L.V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos** . 9ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- ALLWOOD, M.C.; KEARNEY, M.C. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. **Nutrition**. v.14, n. 9, p. 697- 706, 1998.
- BOULLATA, J.I. Drug Administration Through an Enteral Feeding Tube. **American Journal of Nursing**. v.109, n.10, p.34-42, 2009.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa. **Resolução RDC nº 63, de 6 de julho de 2000. Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Enteral**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61e1d380474597399f7bdf3fbc4c6735/RCD+N%C2%B0+63-2000.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 27 de junho de 2017.
- BRASIL. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. **Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras providências**. Brasília, 1973. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L5991.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm)> Acesso em: 20 de junho de 2017.
- CARTOLANO, F.C.; CARUSO, L.; SORIANO, F.G. Terapia nutricional enteral: aplicação de indicadores de qualidade. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v.21, p.376-83, 2009.



ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

- CARVALHO, A. P. P. F.; MODESTO, A.C. F.; OLIVEIRA, C. P *et al.* **Protocolo de terapia nutricional enteral e parenteral da comissão de suporte nutricional.** Goiânia: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, 2014.
- CLAYTON, B. D.; STOCK, Y. N.; **Farmacologia na prática de enfermagem.** 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- DIDONET, J.; PREDEBON, S.; SCHWARZBOLD, C.V. Estruturação de orientação farmacêutica para com medicamentos por sonda nasoenteral : um estudo de caso. v.92, n.4, p.378–83, 2011.
- FERREIRA NETO, C.J.B.; PLODEK, C.K.; SOARES, F.K.; ANDRADE, R.A.; TELEGINSKI, F.; ROCHA, M.D. Pharmaceutical interventions in medications prescribed for administration via enteral tubes in a teaching hospital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem.** Ponta Grossa, 2016. Disponível em:< [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt\\_0104-1169-rlae-24-02696.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v24/pt_0104-1169-rlae-24-02696.pdf)> Acesso em: 27 de junho de 2017.
- FERREIRA, S.; CORREIA, F.; SANTOS, A. Interações entre fármacos e nutrição entérica: revisão do conhecimento para o desenvolvimento de estratégias de minimização do risco. **Arquivos de Medicina.** v. 26, n. 4, p.154-163. Porto, 2012. Acesso em: 20 de abril de 2018.
- FUJINO, V.; NOGUEIRA, A.B.N.S. Terapia de nutrição enteral em pacientes graves. Revisão da Literatura. **Arquivos de Ciências da Saúde.** v.14, p.220-6, 2007.
- GORZONI, M. L.; TORRE, A. D.; PIRES, S. L. Medicamentos e sondas de nutrição. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v. 56, n.1, p. 17-21, 2010.
- GORZONI, M.L.; TORRE, A.D.; PIRES, S.L. Medicamentos e sondas de nutrição. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v.56, n.1, p.17-21. São Paulo, 2010.
- HEYDRICH, J.; HEINECK, I.; BUENO, D. Observation of preparation and administration of drugs by nursing assistants in patients with enteral feeding tube. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** v.45, p.117-20, 2009.
- HOEFLER, R. Interações medicamentosas: Formulário Terapêutico Nacional 2008. Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília (Brasil). Ministério da Saúde, 2008. 30-3 p. Disponível em:< <http://www.opas.org.br/medicamentos>> Acesso em 20 de junho de 2017.
- KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica.** 10ª ed. Rio de Janeiro: Rocca; 2007.
- LIMA, G.; NEGRINI, N.M.M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. **Einstein.** 2009.

ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR Sonda  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

LIMA, M.F. Farmácia Marques. Formação Contínua. Formação em Preparação e Administração de Medicamentos. Portugal, 2008. Disponível em:<

<[http://www.farmaciamarques.com/lmgs/content/page\\_87/formacao%20em%20administracao%20de%20medicamentos.pdf](http://www.farmaciamarques.com/lmgs/content/page_87/formacao%20em%20administracao%20de%20medicamentos.pdf)> Acesso em: 25 de junho de 2017.

LISBOA, C. DE D.; DA SILVA, L.D.; DE MATOS, G.C. Research on preparation techniques for drugs administered through catheters by intensive care nursing. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. v.47, n.1, p.53–60, 2013.

MAGNUSON, B.L.; CLIFFORD, T.M.; HOSKINS, L.A. et al. Enteral nutrition and drug administration, interactions and complications. **Nutrition in Clinical Practice**. v.20, n.6, p.618-24, 2005.

MATOS, HEITOR LEITE. **Implantação do setor de farmácia clínica de um hospital oncológico do estado da Paraíba: elaboração de um protocolo para administração de medicamentos por sondas de nutrição enteral**. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. João Pessoa, 2014.

MOREIRA, L.B.; COSTA, A.F.; FUCHS, F.D. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

MORIEL, P.; SHOJI, P.; BORTOLETTO, T. C et al. Uso off label de medicamentos através de sondas: Divergência entre informações. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.3, n.2, p. 20-24, 2012.

NETO, J. **Farmácia Hospitalar e suas interfaces com a saúde**. São Paulo: RX, 2005.

OLIVEIRA, H.C. **Guia Prático das interações medicamentosas dos principais antibióticos e antifúngicos utilizados no Hospital Universitário Júlio Muller**. Centro de Informações Sobre Medicamentos - CIM/MT. Cuiabá, 2009.

OLIVEIRA, H.C. **Guia Prático das interações medicamentosas dos principais antibióticos e antifúngicos utilizados no Hospital Universitário Júlio Muller**. Centro de Informações Sobre Medicamentos - CIM/MT. Cuiabá, 2009.

PEIXOTO, A. L. **Terapia nutricional enteral e parenteral**. Viçosa: A.S.Sistemas, 2015.

PICON, P.D.; BELTRAME, A. **Esquizofrenia Refratária**. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas de Redes Assistenciais. **Protocolos Clínicos e Diretrizes**

ANÁLISE DO USO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA  
ENTERAL PADRONIZADOS POR UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA - PB

Terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em:

<[http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do\\_e19\\_01.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_e19_01.pdf)> Acesso em: 25 de junho de 2017.

RENOVATO, R.D.; CARVALHO, P.D.; ROCHA, R.S.A. Investigação da técnica de administração de medicamentos por sondas enterais em hospital geral. Artigos de Pesquisa. **Revista enfermagem**. v.18, n.2, p.173-8, 2010.

SÁNCHEZ, A. I. G.; ALMAGRO, C. G. M.; ARANZANA, M.C. et al. Atención Farmacéutica en Pacientes con Nutrición Enteral. **Farmacia Hospitalaria**, v. 30, n. 1, p. 44-8, 2006.

SÁNCHEZ, A.I.; ALMAGRO, C.G.M.; CÁRDENAS, A. et al. Atención farmacéutica en pacientes con nutrición enteral. **Farmacia Hospitalaria**. v.30, n.1, p.44-8, 2006.

STEGEMANN, S.; GOSCH, M.; BREITKREUTZ, J. Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. **International Journal of Pharmaceutics**. Elsevier BV. v.430, n.1-2, p.197–206, 2012.

STOCLEY, I.H. **Drug Interactions**. 5.ed. London: Pharmaceutical Press, 1999.

TATRO, D.S. **Drugs Interaction Facts**. St. Louis: Facts and Comparisons, 1999.

VAN DEN BEMT, P.M.; CUSELL, M.B.; OVERBEEKE, P.W.; TROMMELEN, M.; VAN DOOREN, D.; OPHORST, W.R et al. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. **Quality Safety**. v.15, n.1, p.44-7, 2006.

VEGA, T.L.; PÉREZ, I.S.; GOÑI, M.P.G. et al. Técnica para la administración de medicamentos por sonda nasogástrica. **Farmacia Hospitalaria**. v.22, n.5, p.257-60, 1998.

WILLIAMS, N.T. Medication administration through enteral feeding tubes. **American Journal of Health-System Pharmacy**.v.65, p.2347-57, 2008.

WILSON, N.; BEST, C. Administration of medicines via na enteral feeding tube. **Nursing Times**. v.107, n.41, p.18-20, 2011.

WOHLT, P.D.; ZHENG, L.; GUNDERSON, S. et al. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition.

**American Journal of Pharmacy**. v.66, n.16, p.1458–67, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION- WHO. **Model formulary**. Geneva: World Health Organization, 2008.

## CAPÍTULO 6

# ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO, DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO

Javanyr Frederico de SOUZA JÚNIOR<sup>1</sup>

Juliana da Nóbrega CARREIRO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia, UNINASSAU João Pessoa; <sup>2</sup> Orientadora/Professora de Farmacologia, UNINASSAU João Pessoa  
javanyrjunior@gmail.com

**RESUMO:** A disfunção erétil é um problema de desordem primordialmente vascular que afeta milhares de homens por todo o planeta. Vários são os agravantes desta incapacidade - que vão desde o uso de anti-hipertensivos e a própria hipertensão e diabetes até o envelhecimento natural do indivíduo. Ao longo dos anos, foram levantadas hipóteses, feito experimentos in vitro e in vivo e estudos de caso onde se descobriu e ainda se investigam sinalizações celulares por trás das principais doenças adquiridas de origem cardiovascular e endócrina - hipertensão e diabetes - que promovem hiperconstrição dos vasos, inibição de proteínas antioxidantes e promoção de estresse oxidativo corroborando com a falha erétil. Com relação ao envelhecimento, mesmo sendo um processo natural do ser humano, percebe-se uma diminuição da resposta relaxante dos vasos que irrigam o pênis bem como diminuição dos hormônios androgênicos e promoção da síntese de espécies reativas de oxigênio que culminam no estresse oxidativo de igual forma e hiperconstrição, gerando apoptose e redução da biodisponibilidade de óxido nítrico. Esta revisão busca abordar de forma clara e objetiva as sinalizações celulares envolvidas nestes três estados, bem como alvos

terapêuticos descobertos nas pesquisas científicas e relatar a farmacoterapia utilizada até o presente momento além do tratamento não farmacológico que faz parte da prevenção deste transtorno.

**Palavras-chave:** Disfunção erétil. Distúrbios cardiovasculares. Envelhecimento.

## 1. INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade recorrente para alcançar e manter uma ereção satisfatória para fins sexuais; mais de 150 milhões de homens ao redor do mundo tem esta insuficiência (KHANNA et al., 2016). Estima-se que a prevalência mundial da DE será de 322 milhões de casos até o ano de 2025. (MAIORINO et al., 2014). As causas relatadas desta disfunção vão desde arteriais, neurogênicas, hormonais, cavernosas, iatrogênicas e psicológicas, bem como estudos recentes demonstram que DE está associada à hipertensão, diabetes e o envelhecimento (GARIERI et al., MAIORINO et al., 2014). Esta falha da função erétil tem origem vascular, onde o pênis é constituído de duas unidades de corpo cavernoso e um corpo esponjoso, irrigados pelas artérias cavernosa e dorsal peniana - que se originam da artéria interna do pudendo – e no músculo liso do corpo cavernoso (SARRIS et al., 2016).

Para entendermos melhor como a DE é sinalizada em hipertensão, diabetes e no envelhecimento, é necessário antes entendermos a anatomia e fisiologia da ereção peniana. Num indivíduo sadio, a ereção ocorre por meio da vasodilatação arterial, onde o sangue flui continuamente para o pênis contribuindo para o estado de tumescência peniana; esta dilatação arterial ocorre por meio do relaxamento das células

musculares lisas vasculares (CMLVs) através do principal mediador vasorrelaxante endógeno - o óxido nítrico (NO) - que é um gás solúvel produzindo nas células endoteliais - via receptores muscarínicos  $M_3$  acoplados a proteína  $G_{q/11}$  tendo como agonista a acetilcolina (ACh)- presentes no lúmen dos vasos através da enzima sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS); há outros meios de produção do NO – como através dos nervos nitrérgicos ou NANC (não adrenérgicos e não colinérgicos) mediada pela enzima sintase de óxido nítrico neuronal (nNOS) advinda de estímulo erótico de um dos cinco sentidos ou de todos em conjunto. Após a síntese do NO, este age na musculatura lisa adjacente estimulando a enzima ciclase de guanilil solúvel (GCs) que irá converter nucleotídeos cíclicos de guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclico (GMPc), ativando a proteína cinase G (PKG) que terá múltiplos alvos, dentre eles o bloqueio dos canais de  $Ca^{2+}$  e abertura dos canais de  $K^+$ , diminuindo as concentrações de cálcio intracelulares e promovendo hiperpolarização celular, fazendo assim com que haja relaxamento das CMLVs (NUNES et al., 2012; SOPKO et al., 2014).

Para que ocorra o processo de detumescência peniana, receptores acoplados a proteína  $G_{q/11}$  são ativados por agonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicos como a endotelina-1 (ET-1), a angiotensina 2 (Ang II) ou a norepinefrina (NEP), onde estes ativam a via da fosfolipase  $C_\beta$  ( $PLC_\beta$ ), tendo como segundos mensageiros o  $IP_3$  e o DAG que juntos culminarão no aumento nas concentrações de cálcio intracelular, onde o complexo formado cálcio-calmodulina irá interagir com a cinase da cadeia leve da miosina (MLCK), fosforilando a cadeia leve da miosina, gerando contração muscular lisa vascular. Para que haja manutenção desta contração e geração de força, a via de

sinalização de RhoA/Rock presente em receptores acoplados a proteína G<sub>12/13</sub> que ativam o fator de troca de nucleotídeo de guanina (RhoGEF) convertendo RhoA-GDP em RhoA-GTP, permitindo que este se ligue a ROCK causando autofosforilação e aumentando a capacidade de fosforilar a subunidade alvo da miosina fosfatase 1 (MYPT1) da fosfatase da cadeia leve da miosina (MLCP) inibindo-a, possibilitando assim, que cadeia leve da miosina (MLC) volte ao seu estado fosforilado e o pênis retorne à condição de flacidez (NUNES et al., 2012; SOPKO et al., 2014). Apenas uma quantidade mínima suficiente de sangue passa pelas arteríolas e pelo corpo cavernoso para que haja a nutrição dos tecidos, bem como as trocas gasosas, mantendo todas as células vivas e funcionantes.

Esta via acontece de forma natural no pênis e sua desordem estão associadas a patologias como hipertensão e diabetes, bem como outros distúrbios cardiovasculares, incluindo o estresse oxidativo e inibição de proteínas antioxidantes (NUNES et al., 2012; SOPKO et al., 2014; ALVES-LOPES et al., 2016). Já no envelhecimento, percebe-se uma substituição das células musculares lisas por fibras de colágeno (CLAVIJO, 2014), estresse oxidativo (FERRINI, 2017) e redução dos níveis de testosterona (KAYA, 2017).

Acerca da farmacoterapia, observamos que existem diversos tratamentos farmacológicos, como os inibidores seletivos da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5i) – os mais conhecidos da classe – bem como o primeiro tipo de tratamento a ser feito, que é o tratamento não farmacológico envolvendo dieta e exercícios físicos, além de próteses penianas (HATZIMOURATIDIS et al., 2016; RYU et al., MOBLEY et al., 2017). Outros fatores também contribuem para a disfunção erétil em distúrbios cardiovasculares como tabagismo, álcool,

sedentarismo, antidepressivos e anti-hipertensivos etc(RANDRUP et al., 2015; REW et al., 2016). Todavia estas três causas – hipertensão, diabetes e envelhecimento – merecem destaque pelas características em comum de sinalizações celulares específicas de ativação e/ou inativação e desregulação de proteínas e enzimas vasoconstritoras e dilatadoras.

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão bibliográfica sobre esta inépcia de causa primária cardiovascular e dos três maiores problemas de impacto mundial, a saber, hipertensão, diabetes e o envelhecimento que causam a disfunção erétil bem como a sinalização celular envolvida em cada um destes processos.

## **2. MATERIAIS E MÉTODO**

A presente revisão foi realizada entre os meses de setembro e outubro de 2018, a partir das bases de dados do Pubmed, Google Acadêmico e Scielo que incluiu artigos de revisão e experimental publicados ao longo dos últimos 5 anos a nível nacional e internacional. Para realização da pesquisa, foram utilizadas palavras-chave que atendessem a necessidade da revisão como: 1) disfunção erétil; 2) artéria interna do pudendo; 3) hipertensão; 4) diabetes; 5) envelhecimento. A seleção dos artigos foi baseada nos seguintes critérios: artigos com palavras-chave no título, ano da publicação do artigo, resumo ou texto integral.



### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **Disfunção erétil e hipertensão**

Em hipertensão, percebe-se que há uma disfunção endotelial reduzindo a biodisponibilidade do NO, que é o principal mediador vasorrelaxante endógeno, gerando um déficit nas arteríolas do pênis. Também se observa a geração de espécies reativas de oxigênio, onde estes radicais altamente reativos geram o estresse oxidativo que danificam o endotélio gerando de igual forma apoptose por ativar um complexo enzimático – NADPH oxidase – e remodelamento vascular, deixando o lúmen arteriolar peniano espesso e estreito causando aumento da resistência vascular periférica. Estas mesmas espécies reativas podem ativar a via da Rhoa/Rock gerando uma hiperconstrição dos vasos (NUNES et al., 2012; CLAVIJO et al., 2014).

Esta desregulação gera uma maior sinalização de fatores vasoconstritores – como a ET-1 e a AngII – que aumentam a agregação plaquetária e inflamação (MUSICKI et al., 2015). Tudo isto ocorre pelo desequilíbrio entre os níveis constritores e dilatadores dos vasos, reduzindo a ação relaxante e promovendo de forma exacerbada a ação contracturante (GONZÁLEZ et al., 2014).

Ainda pode-se afirmar que o tratamento de pacientes hipertensos gera disfunção erétil em virtude do manejo farmacológico feito com as mais diversas classes de fármacos anti-hipertensivos e diuréticos, como os antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos não seletivos, diuréticos tiazídicos, fármacos de ação central, dentre outros; todavia, o único desta área de concentração a não produzir efeitos colaterais de natureza

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO, DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO sexual, são os inibidores da enzima conversora de angiotensina – IECA – (NUNES et al., 2012; RYU et al., 2017).

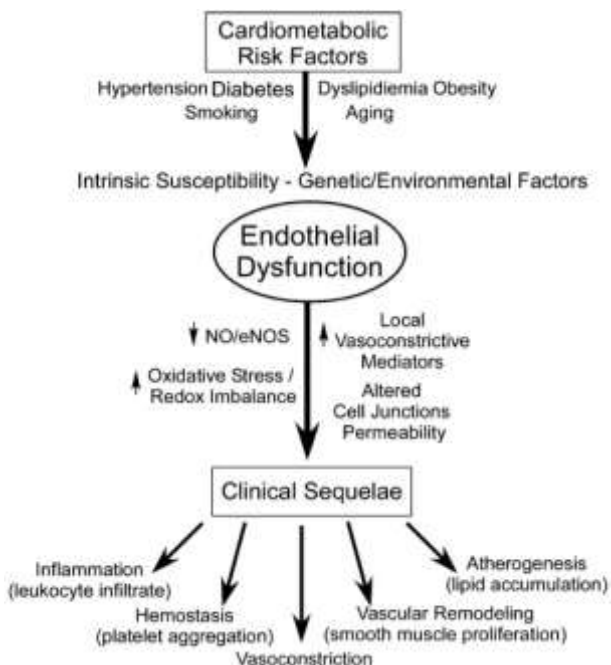
Mediante estudo de modelos experimentais de ratos hipertensos, foi observado modificações nos colágenos I, III e V, bem como diminuição da expressão de RNAm de NOS3 e de GMPc, diminuição da resposta à acetilcolina (ACh) e aumento de resposta à fenilefrina (Phe), ratificando assim, os malefícios desta disfunção sobre as arteríolas penianas e corpo cavernoso contribuindo para a falha erétil ( SOPKO et al., 2014).

A disfunção endotelial ocorrida em pacientes com DE por conta da hipertensão promove aterogênese alterando células endoteliais, expressando quantidades exacerbadas de monócitos e linfócitos T, que se transformam em macrófagos na camada subendotelial, ao mesmo tempo em que o LDL é oxidado e os macrófagos se tornam células espumosas, induzem processos inflamatórios e geram apoptose endotelial. Dos pacientes hipertensos que apresentam DE, 30% destes casos estão diretamente relacionados à gravidade e ao período da hipertensão arterial (ROSENBLATT, 2015).

Conforme a figura 1, podemos observar causas e efeitos do estresse oxidativo e da disfunção endotelial promovendo a disfunção erétil em homens hipertensos.

Denota-se, então, que a hipertensão gera disfunção endotelial diminuindo a biodisponibilidade de NO e aumentando o estresse oxidativo e mediadores vasoconstritores, levando a sequelas clínicas como inflamação, hemostasia, remodelamento vascular e aterogênese, que devem ser reparadas e podem se agravar se não forem tratadas (MUSICKI et al., 2015).

**Figura 1.** Modificações cardiometabólicas no tecido vascular peniano.



Fonte: MUSICKI et al., 2015

## Disfunção erétil e diabetes

Segundo estudos de Musicki e Burnett (2017, p.295), a expressão de NOS neuronal e endotelial “encontrava-se consideravelmente reduzida em tecido peniano de pacientes diabéticos tipo 2 que apresentavam falha erétil e aumento de NADPH oxidase” gerando aumento de espécies reativas de oxigênio e desencadeia o estresse oxidativo. Este desequilíbrio gera alterações celulares em proteínas, lipídios e DNA, que

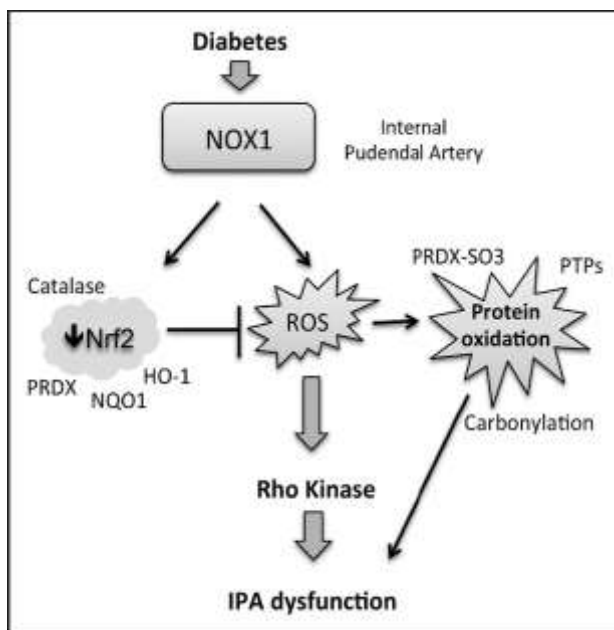
culminam na degeneração cavernosa e estrutura celular; diabéticos têm a capacidade de desenvolver disfunção erétil de forma triplicada em relação aos não diabéticos e cerca de 35% a 75% dos pacientes diabéticos apresentam algum grau de DE (CASTELA et al., 2015; SARRIS et a., 2016).

Na diabetes podemos observar que esta inaptidão causa anormalidades metabólicas induzindo estresse oxidativo de proteínas, bem como a indução de espécies reativas de oxigênio pela atuação da NOX1 – subtipo enzimático da NADPH oxidase. A NOX1 acaba por diminuir o fator de transcrição que regula a expressão de proteínas antioxidantes – Nrf2.

O estresse oxidativo leva a oxidação de proteínas antioxidantes produzidas pelas células – como SOD e HO-1 – e também sinaliza de modo constante a via da Rhoa/Rock, levando a uma hiperconstrição na artéria interna do pudendo e conseqüentemente limitando o fluxo de sangue ao pênis. Além disso, constata-se também uma carbonilação de proteínas (ALVES-LOPES et al., 2016). De acordo com a figura 2 analisamos a sinalização celular específica da diabetes em DE.

Deve-se levar em conta que a diabetes gera complicações microvasculares e macrovasculares bem como neuropáticas, onde há a presença de disfunção endotelial. E de forma geral, a melhora da função erétil tem se mostrado eficaz mediante a prática de atividade física e redução da ingestão calórica. Dados ainda confirmam que tanto a diabetes tipo 1 quanto a tipo 2 são marcadores para futuras doenças cardiovasculares como a doença arterial coronariana, por exemplo.

**Figura 2.** Sinalização celular característica de disfunção erétil na diabetes.



Fonte: ALVES-LOPES et al., 2016

Pode-se ainda perceber que o estresse oxidativo é gerado pelas mitocôndrias, xantinas oxidases e também pela regulação positiva da NADPH oxidase por desacoplamento da eNOS e nNOS, levando a entender que a vasculatura peniana é mais susceptível a lesão vascular e que a exposição prolongada à glicose leva à glicação não-enzimática das proteínas plasmáticas e das membranas celulares inativando a via de NO endotelial (MAIORINO et al., 2014; MUSICKI et al., SARRIS et al., 2016).

Em estudos in vitro com ratos diabéticos em fase avançada de Castela e seus colaboradores (2015, pags. 22 e

24), houve um “aumento significativo de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) intracelular – que tem característica de ser uma potente molécula pró-oxidante” – e sabe-se também que íons superóxido ( $O_2^-$ ), grupos nitrito ( $-NO_2$ ) e 3-nitrotirosina (3-NT) “alteram a homeostasia celular e tissular em homens diabéticos levando a alterações funcionais de proteínas no corpo cavernoso do pênis”, ocasionando predisposição à disfunção erétil. Além destes, Sarris e seus colaboradores (2016, p.20) apresentam o peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) como uma “potente espécie reativa de oxigênio advinda da liberação de radicais livres que reagem com o NO”.

É interessante apontar que diabetes tipo 2 coexiste com outros fatores de risco cardiometabólicos que são fatores de risco para a DE em relação a diabetes tipo 1 e que ambos os tipos exibem as mesmas alterações fisiopatológicas à esta disfunção, sendo que existem diferenças nos mecanismos subjacentes à mesma (FIGUEIRA, 2015).

De uma forma complexa, sabemos que a diabetes induz geração de ROS mediante ativação de NOX1, desregula a sinalização de Nrf2 e ativa a via Rhoa/Rock e, tendo em vista toda esta problemática, prioriza-se a ação farmacoterapêutica de agonistas para Nrf2 e inibidores de Rhoa/Rock e de NOX1 em artéria interna do pudendo (IPA), a fim de combater a disfunção erétil em pacientes diabéticos (ALVES-LOPES et al., 2016).

### **Disfunção erétil e o envelhecimento**

Nesta condição normal do ser humano, analisa-se uma diminuição dos níveis hormonais de testosterona e dihidrotestosterona por hipogonadismo de início adulto, levando

o homem idoso a uma diminuição da libido e de ereções espontâneas bem como um maior risco de contrair doenças cardiovasculares e metabólicas, valendo salientar que este indivíduo não deixa de manter relações sexuais, há apenas uma redução desta (KAYA et al., 2017).

Segundo Lima (2016, p.129) “a DE é uma realidade no Brasil” e “dados epidemiológicos mostram acometimento em 45,1% de homens brasileiros em algum grau”; nos diz também que “a partir dos 60 anos a taxa de DE aumenta independente das comorbidades associadas”, onde “fármacos administrados nesse grupo possuem forte potencial de agravamento da função sexual”.

É de se esperar que no envelhecimento aconteçam mudanças vasculares e hormonais, pois o mesmo é de causa natural. Sendo assim, ocorre um remodelamento vascular peniano nas arteríolas e corpo cavernoso por indução ao estresse oxidativo e diminuição hormonal circulante, redução de vasodilatação e espessamento medial, diminuindo a capacidade de fluxo sanguíneo genital (KAYA et al., 2017).

Estudos in vitro de Alves-Lopes e colaboradores (2017) inferem que a privação de andrógenos em artéria interna do pudendo “induz mudanças estruturais e funcionais” na mesma, e que “a deposição de colágeno contribui para o processo de remodelação e alterações na rigidez vascular”, onde “a disfunção vascular induzida pelo hipogonadismo é um evento envolvendo remodelamento vascular hipotrófico das IPAs que pode comprometer a entrada de sangue no tecido cavernoso”.

Denota-se que a fisiologia do músculo liso cavernoso e arterial é a mesma, e que o envelhecimento ocorre de igual forma em ambas as partes, levando à DE por este processo natural, onde as células musculares lisas vasculares são

substituídas por fibras de colágeno conforme o avanço da idade, onde se perde a capacidade de relaxamento desregula a contração, ocorrendo um desequilíbrio destes fatores e gerando apoptose (CLAVIJO et al., 2014).

Embora o processo de envelhecimento seja natural, as suas consequências não são, pois leva ao aumento de ROS gerando apoptose celular onde o organismo tenta reverter este processo de estresse oxidativo. As células musculares lisas vasculares combatem o processo de envelhecimento através da enzima sintase de óxido nítrico indutível (iNOS) – produzido pelas células de Kupffer e macrófagos de forma local – liberando o NO dentro da célula para retardar o envelhecimento, inibir a apoptose e corrigir o vazamento venoso. De certa forma, pode-se dizer que o NO produzido pela iNOS no pênis envelhecido é uma tentativa de retardar ou reverter a deterioração da vasculatura peniana. De uma forma bastante curiosa, este mesmo mediador produzido por esta enzima pode apresentar nocividade em alguns tecidos e benefício em outros; no caso da função erétil, ele demonstra atividade anti-apoptótica (FERRINI et al., 2017).

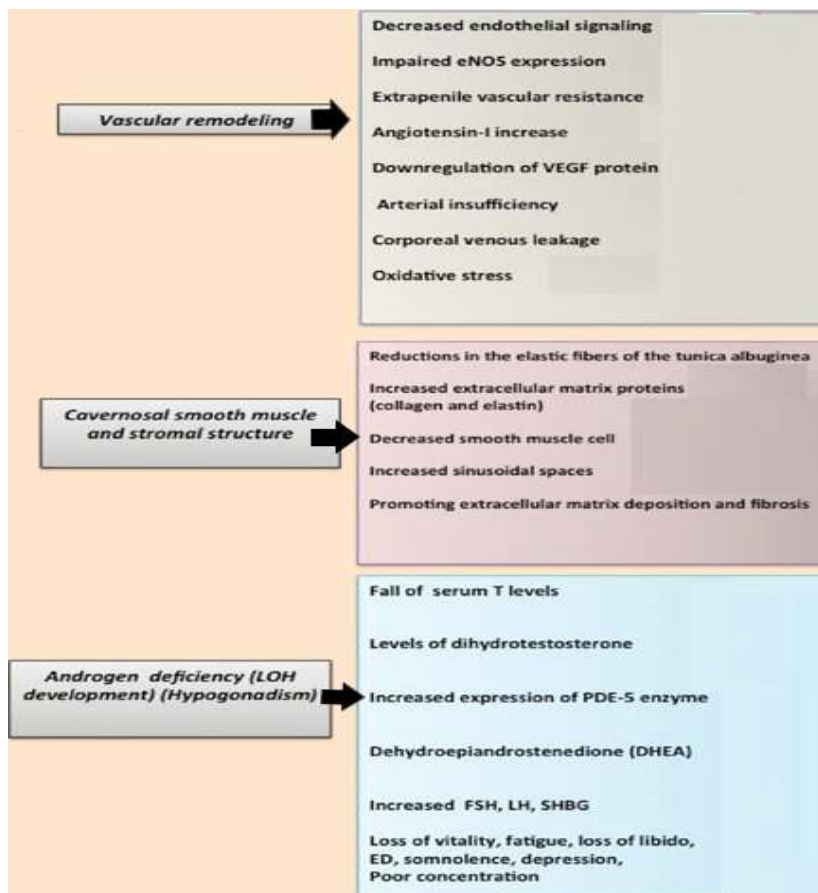
Como a biodisponibilidade de NO pela eNOS e nNOS está reduzida por conta do estresse oxidativo que gera apoptose, descobriu-se também que há uma degradação excessiva de GMPc por regulação da PDE-5. Constatou-se de igual forma que a DE no envelhecimento está ligada a um desarranjo na via endógena do sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S) ou biodisponibilidade acompanhada de baixos níveis de testosterona (T), onde este parece envolvido numa possível interferência indesejada entre H<sub>2</sub>S e NO no final da mediação da neurotransmissão nitrérgica (KAYA et al., 2017).



Concomitantemente ocorre um processo de regulação negativa de expressão do fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGF) em corpo cavernoso de homens velhos associado a uma diminuição do potencial angiogênico, bem como aumento de expressão, sensibilização e ativação de receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos promovendo contração. Vale salientar que a testosterona regula a expressão da enzima PDE-5 e que baixos índices deste hormônio – ou seja, o hipogonadismo – geram no homem velho perda da libido, fadiga, perda de vitalidade, dentre outros sintomas. Há também aumento da sinalização da via de Rho/Rock no envelhecimento, bem como redução, calcificação e fibrose das fibras elásticas da túnica albugínea, aumento de colágeno, diminuição e alteração do conteúdo das células musculares lisas vasculares e da matriz extracelular e aumento dos espaços sinusoidais (KAYA et al., 2017), conforme se pode observar na figura 3. Sendo assim, remodelamento vascular, alterações no músculo liso cavernoso e estrutura estromal e deficiência de andrógenos – hipogonadismo – geram todas as consequências celulares, metabólicas e fisiológicas, ocasionando o a DE no envelhecimento. Isto pode gerar também no homem idoso uma certa resistência em procurar tratamento, visto que para o homem a perda da ereção significaria perda da virilidade e este assunto ainda continua sendo um tabu na sociedade. Tratamentos hormonais bem como para as patologias associadas – hipertensão e diabetes – e uma vida saudável podem levar o homem à diminuição da falha erétil, além dos PDE-5i (PASTUSZAK, 2014; LIMA et al., 2016; KAYA et al., 2017).

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO,  
DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO

**Figura 3.** Representação esquemática de causas e consequências da DE no envelhecimento.



Fonte: Adaptado de Kaya et al. (2017)

De qualquer forma, os fármacos de primeira linha utilizados no tratamento da DE em qualquer situação são os PDE-5i seletivos, pois estes não permitem a degradação do GMPc em 5'GMP por esta enzima– que ocorre naturalmente na vasculatura peniana para cessação do relaxamento. Não

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO, DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO

ocorrendo esta quebra, o processo vasodilatador da musculatura lisa não é interrompido e, tanto as arteríolas quanto o corpo cavernoso ainda permanecem relaxados para o sangue fluir no pênis promovendo a ereção de uma forma mais duradoura (HATZIMOURATIDIS et al., 2016; RYU et al., 2017).

#### 4. CONCLUSÕES

Mediante esta explanação, pode-se concluir que tanto a hipertensão quanto a diabetes e o envelhecimento podem causar disfunção erétil por sinalizações celulares específicas que essas três causas tem em comum (em maioria) que, de uma forma geral, promovem perda de células musculares lisas vasculares, excesso de fibras de colágeno e elastina, estresse oxidativo mediante ação das espécies reativas de oxigênio, bem como estimulação da via de Rhoa/Rock e aumento de agentes contracturantes promovendo uma hiperconstrição arterial e cavernosa peniana.

Estudos devem ser feitos constantemente a fim de que substâncias derivadas de produtos naturais e sintéticos bioativos sejam as mais seletivas possíveis, demonstrando eficácia, segurança e qualidade, onde a toxicidade seja baixa e promova a ação farmacológica necessária em benefício da saúde e qualidade de vida do paciente.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, A. C. **A visão bioética diante do comportamento social na evolução do tratamento da disfunção erétil.** Dissertação (Dissertação de Mestrado em Medicina e Ciências Correlatas) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. São José do Rio Preto, 2014.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO, DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO

ALVES-LOPES, R. et al. Internal pudendal artery dysfunction in diabetes mellitus is mediated by NOX1-derived ROS-, Nrf2-, and Rho kinase-dependent mechanisms. **Hypertension**. Oct;68(4):1056-6, 2016.

ALVES-LOPES, R. et al. Functional and structural changes in internal pudendal arteries underline erectile dysfunction induced by androgen deprivation. **Asian J. Androl**. Sep-Oct;19(5):526-532, 2017.

BILHIM, T. et al. Angiographic anatomy of the male pelvic arteries. **American Journal of Roentgenology**. 203: W373-W382, 2014.

BELLA, A. J. Practice guidelines for erectile dysfunction. **Can Urol Assoc J**. 9(1-2):23-9, 2015.

BAUMANN, F. et al. Erectile dysfunction – overview from a cardiovascular perspective. **Vasa**. Aug;46(5):347-353, 2017.

COBAN S. et al. Does metabolic syndrome increase erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms? **Urology Journal**. Vol. 11 No. 04; July – August, 2014.

CORONA G. et al. Erectile dysfunction and central obesity: an Italian perspective. **Asian J. Androl** 28 March 2014.

CORONA G. et al. Benign prostatic hyperplasia: A new metabolic disease of the aging male and its correlation with sexual dysfunctions. International. **International Journal of Endocrinology**. vol. 2014, Article ID 329456, 14 pages, 2014.

CLAVIJO, R. I. et al. Erectile dysfunction and essential hypertension: The same aging-related disorder? **Rev Urol**. 16(4): 167–171, 2014.

CASTELA, A. et al. Disfunção erétil na diabetes – avaliação de alterações moleculares induzidas pelo stress oxidativo. **Acta Urológica Portuguesa**. 32(1):20-27, 2015.

DOUGHERTY, P. Erectile dysfunction. **Physician Assistant Clinics**. 3(1), pp. 113-127, 2018.

FIGUEIRA, L. M. H. **Disfunção erétil e diabetes mellitus**. Dissertação (Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. 2015.

FERRINI, M.G. et al. Aging related erectile dysfunction – potential mechanism to halt or delay its onset. **Transl Androl Urol**. 6(1):20-27, 2017.

GONZÁLEZ, J. et al. Oxidative stress in hypertension: New insights. **World J Cardiol**. June 26; 6(6): 353-366, 2014.

GARIERI, P. et al. Erectile dysfunction in the elderly: An old widespread issue with novel treatment perspectives. **International Journal of Endocrinology**. Vol, 2014, Article ID 878670, 15 pages, 2014.

GUIMARÃES, A. C. Sexualidade na terceira idade. **Revista Portal de Divulgação**, n.47, Ano VI. Jan.Fev.,2016.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO,  
DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO

- GAZZARUSO, C. et al. Erectiledysfunction as a predictor of asymptomatic coronary artery disease in elderly men with type 2 diabetes. **Journal of Geriatric Cardiology**. 13: 552-556, 2016.
- HANNAN, J. L. et al. Increased vascular remodeling and calcification of coronary and internal pudendal arteries from men with cardiovascular disease. **The Journal of Urology**. vol. 193, No. 4S, supplement, Monday, May 18, 2015.
- HATZIMOURATIDIS, K. et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: Recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine. **J Sex Med**. 13:465-488, 2016.
- KAPOOR, M. S. et al. Animal models of erectile dysfunction. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**. vol 76; 43-54; Nov-Dec, 2015.
- KHANNA, N. N. et al. Pudendal artery stenting for complex erectile dysfunction in males. **Journal of Indian College of Cardiology**. 6S; 132-137, 2016.
- KAYA, E. et al. Aging and sexual health: getting to the problem. **The Aging Male, Early Online**. 1-16, 2017.
- LEUNGWATTANAKIJ, S. Erectile dysfunction. **The Bangkok Medical Journal**. vol. 11; Feb, 2016.
- LIMA, P. M. Disfunção erétil no homem idoso. **Revista de Medicina de Saúde de Brasília**. 5(1): 128-134, 2016.
- MAIORINO, M. I. et al. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. **Diabetes Metab Syndr Obes**. 7: 95–105, 2014.
- MUNEER, A. et al. Erectile dysfunction. **BMJ**. 348: g129; 29-33, 2014.
- MINER, M. et al. All men with vasculogenic erectile dysfunction require a cardiovascular workup. **The American Journal of Medicine**. vol 127; n°3; 174-182, 2014.
- MUSICKI, B. et al. Basic science evidence for the link between erectile dysfunction and cardiometabolic dysfunction. **J Sex Med**. Dec; 12(12):2233-55, 2015.
- MAIORINO, M. I. et al. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected? **Asian J Androl**. Jan-Feb; 17(1):5-10, 2015.
- MUSICKI, B. et al. Mechanistic link between erectile dysfunction and systemic endothelial dysfunction in type 2 diabetic rats. **Andrology**. Sep; 4(5):977-83, 2016.
- MAIORINO, M. I. et al. Primary prevention of sexual dysfunction with Mediterranean diet in type 2 diabetes: the MÈDITA randomized trial. **Diabetes Care** Vol 39, e143-e144, Sept, 2016.
- MUSICKI, B.; BURNETT, A. L. Constitutive NOS uncoupling and NADPH oxidase upregulation in the penis of type 2 diabetic men with erectile dysfunction. **Andrology**. 5, 294–298, 2017.
- MOBLEY, D. F.; KHERA, M.; BAUM, N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction. **Postgrad Med J**. 93:679–685, 2017.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO, DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO

NUNES, K. P.; LABAZI, H.; WEBB, R. C. New insights into hypertension-associated erectile dysfunction. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. Mar;21(2):163-70, 2012.

PASTUSZAK, A. W. Current diagnosis and management of erectile dysfunction. **Curr Sex Health Rep**. Sep; 6(3): 164–176, 2014.

PAPAGIANNOPOULOS, D.; KHARE, N.; NEHRA, A.; Evaluation of young men with organic erectile dysfunction. **Asian Journal of Andrology**. 17, 11–16, 2015.

PRETO, S. J. R. **Relação entre estilo de vida sedentário e disfunção erétil**. Dissertação (Dissertação de Mestrado em Medicina e Ciências Correlatas) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2016.

RANDRUP, E.; BAUM, N.; FEIBUS, A. Erectile dysfunction and cardiovascular disease. **Postgrad Med**. Early Online: 1–7, 2015.

ROSENBLATT, C. Caso clínico – DE em pacientes hipertensos. **Dr. Charles Rosenblatt**, 2015. Disponível em: <<http://urologiarosenblatt.com.br/artigos/Disfuncao-eretil-e-hipertensao-arterial.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2018.

REED-MALDONADO, A. B.; LUE, T. F. A syndrome of erectile dysfunction in young men? **Transl Androl Urol**. 5(2):228-234, 2016.

REW, K. T.; HEIDELBAUGH, J. J. Erectile dysfunction. **American Family Physician**. vol 94; nº10; Nov, 2016.

RYU, J. K.; SUH, J. K.; BURNETT, A. L. Research in pharmacotherapy for erectile dysfunction. **Transl Androl Urol**. 6(2):207-215, 2017.

RAHEEM, O. A. et al. The association of erectile dysfunction and cardiovascular disease: A systematic critical review. **American Journal of Men's Health**. 11(3); 552-563; 2017.

SOPKO, N. A.; HANNAN, J. L.; BIVALACQUA, T. J. Understanding and targeting the Rho kinase pathway in erectile dysfunction. **Nat Rev Urol**. Nov. 11(11): 622–628 , 2014.

SANTI, D. et al. Six months of daily treatment with vardenafil improves parameters of endothelial inflammation and of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: a randomized, double-blind, prospective trial. **Eur J Endocrinol**. Apr;174(4):513-22, 2016.

SARRIS, A. B. et al. Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão. **Rev Med**. São Paulo; Jan.-Mar.;95(1):18-29, 2016.

SANCHEZ, E.; PASTUSZAK, A. W.; KHERA, M. Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies. **Transl Androl Urol**. 6(1):28-36, 2017.

VIIGIMAA, M. et al. Management of erectile dysfunction in hypertension: tips and tricks. **World J Cardiol**. Sept 26; 6(9): 908-915, 2014.

VIEIRA, C. S. A. **A disfunção erétil no idoso: marcador de risco cardiovascular**. Dissertação. (Dissertação de mestrado integrado em

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM HIPERTENSÃO,  
DIABETES E ENVELHECIMENTO: UMA REVISÃO

Medicina) – Faculdade de Medicina de Universidade de Coimbra. Coimbra, 2015.

VAN DRIEL, M. F. Physiology of penile erection—A  
brief history of the scientific understanding up till the eighties of the 20th century.

**Sex Med.** Dec. 3(4): 349–357, 2015.

WESPES, E. Anatomy and physiology of male erectile dysfunction. In: Mirone V. (eds) **Clinical Uro-Andrology**. pp3-11; Dec, 2014.

## CAPÍTULO 7

# ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTITUMORAL DOS FLAVONOIDES: UMA REVISÃO

Simone da Paz Leôncio ALVES<sup>1</sup>

Helimarcos Nunes PEREIRA<sup>2</sup>

Eduardo da Conceição JÚNIOR<sup>3</sup>

Elis Marie de Assunção Ferreira BARROS<sup>4</sup>

Ivone Antônia de SOUZA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica do laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Farmácia/ UFPE;

<sup>2</sup> Doutorando do Programa de de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas-PPGCF/ UFPE;

<sup>3,4</sup> Mestrando do Programa de de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas-PPGCF/ UFPE

<sup>5</sup> Orientadora/Professora do PPGCF/UFPE.

simone.leoncio@hotmail.com

**RESUMO:** Os flavonoides estão amplamente distribuídos pelo reino vegetal, logo são responsáveis por várias funções das plantas. Tratam-se de compostos pertencentes a uma classe de produtos naturais que tem se destacado nos últimos anos por apresentar vários benefícios. Devido a sua atividade antioxidante eles se tornaram importantes compostos dietéticos com um promissor potencial terapêutico presentes. Os flavonoides têm demonstrado resultados positivos na prevenção do câncer, devido a habilidade de inibir o ciclo celular, a proliferação celular, estresse oxidativo e induzir detoxificação de enzimas e apoptose. Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão para enfatizar a importância dos flavonoides e seus efeitos farmacológicos no tratamento contra o câncer. Foi realizada uma revisão de literatura, através do levantamento e consultas em sites científicos, como *Scientific Electronic Library online* (SciELO), Google Academico, *Science direct* e PubMed, utilizando como descritores as palavras flavonoides, câncer, fitoterapia, tal como seus correspondentes em inglês. Na busca foram consultados



os artigos relacionados com a temática publicados entre 1975 e 2018, que continham uma abordagem ampla sobre o estudo de flavonoides e câncer, bem como sua definição, aplicação e benefícios. Nesta revisão de literatura, foram abordados a propriedade antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, toxicológica, *in vivo* e *in vitro* dos flavonoides.

**Palavras-chave:** Flavonoides. Câncer. Atividade antioxidante.

## 1. INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Câncer (INCA), define que o câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem se espalhar para outras regiões do corpo (BRASIL, 2018).

As causas do câncer são variadas, podendo ser intrínsecas e extrínsecas, estando inter-relacionadas. As causas extrínsecas se referem ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade. As causas intrínsecas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Já a neoplasia é uma proliferação anormal do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo, tendendo à autonomia e à perpetuação, agredindo o hospedeiro (TAMAYO; CORELLA, 2007).

A célula cancerígena possui divisão descontrolada, com capacidade de invadir e colonizar regiões destinadas a outras células. Assim, cada uma se comporta alternando estados de repouso, divisão, diferenciação e morte, em prol do bem-estar do organismo (JOHNSON; RAFF; WATER, 2014).

Os flavonoides têm sido frequentemente apontados como inibidores enzimáticos *in vitro* e ligantes de receptores envolvidos na transdução de sinal, os quais estão envolvidos na patogênese do câncer (LEE; MATTELIANO, 1982). Portanto, as interações entre as moléculas orgânicas de flavonoides e proteínas, juntamente com suas propriedades antioxidantes, são as principais características que denotam os possíveis benefícios para a homeostase e, especialmente o tratamento e prevenção contra o processo maligno. O núcleo fenólico dos flavonoides é uma unidade estrutural favorável às interações moleculares (não covalentes) com proteínas. Esses mecanismos químicos específicos podem ser interações na parede celular ou do tipo eletrostática.

Reações redox flavonoides-proteicas e acoplamento covalente oxidativo podem resultar de um processo oxidativo de um ou dois elétrons do flavonoide causada pela auto-oxidação, remoção de espécies reativas de oxigênio e oxidação enzimática. Pode ser devido à ligação inespecífica ao longo de uma cadeia proteica extensa ou à superfície de proteínas globulares. Esses fatores podem explicar possíveis mecanismos moleculares de atuação antioxidante dos flavonoides e, assim, uma atuação contra neoplasias.

Diante dessa problemática, o presente trabalho teve como objetivo fazer uma revisão enfatizando a importância dos flavonoides e seus efeitos farmacológicos na prevenção e tratamento do câncer.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura, através do levantamento e consultas em sites científicos, tais como

*Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Google Academico, *Science direct* e *PubMed*, utilizando como descritores as palavras flavonoides, câncer, fitoterapia, tal como seus correspondentes em inglês. Na busca foram levados em consideração os artigos revisados com a temática desde 1975 a 2018, que continham uma abordagem ampla sobre o estudo de flavonoides e câncer, bem como sua definição, aplicação e benefícios.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### **Radicais livres**

Os radicais livres são moléculas liberadas pelo metabolismo do corpo com elétrons altamente instáveis e reativos, que podem causar doenças degenerativas, envelhecimento e morte celular. Podem ser produzidos no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana, tendo como alvo celular, proteínas, lipídeos, carboidratos e DNA, que estejam relacionado com o seu sítio de formação.

Entre as principais formas reativas, podemos destacar o oxigênio ( $O_2$ ) que se apresenta com uma baixa capacidade de oxidação e o hidróxido (OH), que mostra uma pequena capacidade de difusão, sendo também o mais reativo na indução de lesões nas moléculas celulares. O peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) mesmo não sendo considerado um radical livre verdadeiro, é capaz de atravessar a membrana nuclear e induzir danos na molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA), por meio de reações enzimáticas. Os radicais livres ao se combinarem com outras moléculas do corpo, são aniquilados rapidamente, caso sua produção seja pequena. Quando uma grande quantidade de radicais livres é liberada em diferentes

situações, tais como em caso de excesso de exercícios físicos, elevada exposição ao sol, tabagismo, ingestão de alimentos com muita fritura e refinados, pode ocorrer danos, tais como o envelhecimento precoce e doenças neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer) entre outras doenças, que irão influenciar diretamente na qualidade de vida. A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos leva ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante, o que limita os níveis intracelulares e impede a indução de danos (SIES, 1993). Os antioxidantes são agentes responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelos radicais livres nas células.

### **Estresse oxidativo**

O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre os níveis de compostos pró-oxidantes e antioxidantes, com predomínio dos pró-oxidantes (VELLOSA et al., 2013), ou como uma condição metabólica onde existem correlações desse desequilíbrio com o desenvolvimento de enfermidades crônicas e/ou degenerativas, a exemplo das doenças cardiovasculares, endócrinas e oncológicas (SILVA; JASIULIONIS, 2014), no qual moléculas instáveis, também denominadas espécies reativas, ocasionam alterações bioquímicas, fisiológicas e morfológicas nas células, devido a reações de óxido-redução com moléculas orgânicas, tais como fosfolípidios, proteínas e DNA. Essas alterações podem acarretar perda da função celular e, conseqüentemente, disfunções importantes no organismo.

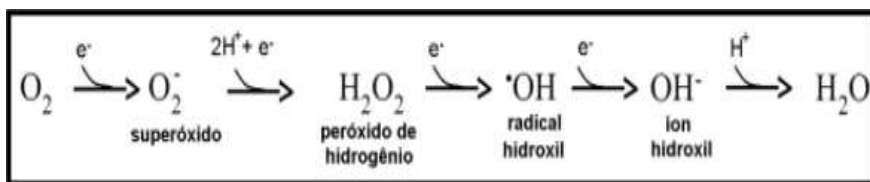
Essas alterações não ocorrem constantemente na fisiologia celular normal, podendo acontecer através do metabolismo do oxigênio ou dos aminoácidos, gerando, respectivamente, as

Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e Espécies Reativas do Nitrogênio (ERNs). O potencial tóxico dessas moléculas, faz com que o organismo lance mão de mecanismos de proteção endógenos e exógenos, representados pelos agentes antioxidantes. Esses agentes entram em ação para neutralizar esses compostos e impedir essas alterações. Quando essas espécies excedem a capacidade antioxidante do organismo, o metabolismo celular entra em estresse oxidativo. Nos casos de distúrbios inflamatórios, a produção das EROS e ERNS, são necessárias para a produção de mediadores inflamatórios. Porém a exacerbação dessa produção pode ser prejudicial, sendo importante conhecer a condição do estágio oxidativo, com a finalidade de controlar a progressão do distúrbio em animais enfermos. Neste contexto, é necessário conhecer o perfil bioquímico dos compostos oxidantes e antioxidantes na rotina clínico-hospitalar de pequenos e grandes animais (CAMPOS; LEME, 2017).

Durante o processo de metabolismo do oxigênio e do nitrogênio diversas moléculas tóxicas, denominadas espécies reativas são produzidas, sendo a principal característica que conferem toxicidade a esses elementos e sua capacidade em aceitar elétrons extras na camada de valência, resultando no estabelecimento de ligações com componentes celulares pelas reações de óxido-redução. Consequentemente ocorrem alterações bioquímicas nesses componentes e perda da função celular (CAMPOS; LEME, 2017). Qualquer espécie que utilize o oxigênio durante a respiração celular ou o nitrogênio, pela quebra de aminoácidos da dieta para obtenção de energia, estão sujeitas ao estresse oxidativo (FERREIRA; ABREU, 2007).

Desse modo, podemos citar como exemplo, desde bactérias aeróbicas até os seres humanos como espécies sensíveis. Nesses organismos temos produções das espécies reativas constantes e ocorrem ao final de cada ciclo da respiração celular (BARBOSA et al., 2010).

**Figura 1.** Demonstração do mecanismo de formação dos radicais livres na cadeia transportadora de elétrons.



Fonte: Marzzoco e Torres, 2007.

## Estresse oxidativo e doenças crônicas

Os radicais livres e as espécies reativas estão associadas a origem e ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas devido a alterações nos mecanismos fisiológicos e bioquímicos, causadas pelos danos oxidativos as biomoléculas. O estresse oxidativo, por causar danos e morte celular, tem sido relacionado com o desenvolvimento de DCs, como câncer, doenças cardiovasculares (aterosclerose e infarto agudo do miocárdio), artrite reumatoide e também com processo de envelhecimento (LIU; XU, 2011). Há fortes evidências que demonstram que as doenças cardiovasculares são a maior causa de morte no mundo (ASARE et al., 2009) e estão associadas a oxidação das lipoproteínas plasmáticas, ricas em colesterol.

A oxidação dos lipídeos aumenta a aterogenicidade, gerando os ateromas, facilitando a penetração na parede

arterial, podendo causar a obstrução dos vasos sanguíneos, o que pode levar ao infarto agudo do miocárdio e pode ocasionar a morte. A produção ou formação de ateroma é um processo lento, cujo desenvolvimento pode ser assintomático (BLOCK et al., 2012). Os principais fatores de risco para aterosclerose são os elevados níveis de colesterol total e de baixa densidade, de triglicerídeos e de apolipoproteínas B e CIII, além de reduzidos níveis de colesterol de alta densidade e apolipoproteína A-I. Esses fatores estão inversamente relacionados com uma alimentação e estilo de vida saudáveis (HASSIMOTTO; GENOVESE; LAJOLO, 2015).

Um estudo mostrou a relação entre o consumo de frutas e hortaliças com marcadores de estresse oxidativo em homens de meia idade ( $50 \pm 5$ ) e mostrou que o consumo desses alimentos (200 g/dia), por no mínimo quatro vezes, está associado com a redução do colesterol de baixa densidade. Esses efeitos podem estar relacionados ao conteúdo da vitamina C, fibras e magnésios nos alimentos, demonstrando um importante papel dos nutrientes presentes na dieta para a proteção cardiovascular (COCATE et al., 2013).

A oxidação proteica e lipídica catalisada pelos radicais livres e especiais reativas estão relacionadas também a gênese de tumores em diferentes níveis, podendo promover o desenvolvimento do câncer. Os mecanismos envolvidos podem estar relacionados a alterações na proliferação celular, redução de enzimas polimerase, união de produtos finais da peroxidação lipídica à molécula de DNA, levando a lesões mutagênicas direto do DNA (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

Os antioxidantes de origem dietética, como vitamina C, tocoferol e polifenóis, podem contribuir para a prevenção da

carcinogênese devido a redução da lesão oxidativa relacionada a sua atividade sequestradora de radicais livres ou quelante de metais, impedindo a programação das reações e consequente dano tecidual (VALKO et al., 2007).

Um estudo recente avaliou *in vitro* a atividade antiproliferativa dos extratos da casca, da polpa e da semente de 61 frutos em quatro linhagens de células cancerígenas (pulmonar, mama, hepática e cólon). Alguns frutos, como *uchuva*, semente de melão, polpa de laranja, semente de ameixa e pêra doce e *salak* (fruta Indonésia) apresentaram capacidade antiproliferativa de maneira dose dependente, e essa capacidade variou com a linhagem celular estudada e com a parte do fruto utilizada. Esses achados sugerem que algumas frutas podem servir como alimento para prevenção e tratamento de câncer (LI et al., 2013).

## **Antioxidantes**

Os antioxidantes podem ser definidos como compostos que em baixas concentrações retardam ou inibem a oxidação da molécula e, portanto, reduzem o estresse oxidativo *in vivo* (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

Podem também ser definidos como compostos naturais ou sintéticos que apresentam estabilidade oxidativa e que tem propriedades de prevenção da oxidação das biomoléculas (ENGLBERGER et al., 2009). Atuam como sequestradores de radicais livres (RL) (*scavengers*), ou como quelantes de metais, complexando metais de transição, impedindo que estes participem de reações oxidativas em cadeia, e assim causem danos ao organismo (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015). O mecanismo de ação dos antioxidantes pode ocorrer por interrupção das cadeias de reações oxidativas, através do



bloqueio de decomposição de peróxidos e hidroperóxidos, convertendo-os na forma inativa, ou agindo como doadores de prótons e elétrons, impedindo o processo de iniciação desencadeado pelos radicais livres (PEKAL; BIESAGA; PYRZYNSKA, 2011; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

Os compostos antioxidantes podem ser classificados em enzimáticos e não enzimáticos, e ainda em relação a origem, em endógenos e exógenos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

Os mamíferos desenvolveram complexos sistemas de defesas antioxidantes para se adaptarem as condições aeróbias, incluindo enzimas e proteínas quelantes. O organismo também é capaz de utilizar os antioxidantes de natureza exógena, aqueles obtidos através da alimentação, principalmente a partir de alimentos de origem vegetal (frutas e hortaliças) que se destacam pela presença de vitaminas antioxidantes e compostos bioativos. O equilíbrio entre a geração das espécies reativas e das defesas antioxidantes pode determinar o estado de saúde ou doença do indivíduo (ASARE et al., 2009).

Os antioxidantes endógenos enzimáticos de maior importância incluem as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), glutathione reductase (GR), estas duas últimas fazem parte do ciclo redutor da glutathione (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007), enquanto o sistema de defesa antioxidante não enzimático é composto por moléculas de baixo peso molecular (KAMKAR et al., 2010), que incluem metabólitos endógenos como lactato, piruvato, ácido úrico, estrógenos, ácido lipóico, melatonina e bilirrubina (ASARE et al., 2009).

Compreendem ainda as proteínas que se ligam aos metais de transição, como transferrina, ferritina e a ceruloplasmina, evitando assim que os metais fiquem disponíveis para catalisarem reação de oxidação (BLOCK et al., 2012). As defesas não enzimáticas exógenas incluem as vitaminas C, E (tocoferol) com fatores enzimáticos (selênio), carotenoides e compostos bioativos, que incluem principalmente os polifenóis (flavonoides, ácidos clorogênicos e ácidos caféicos) (HUANG; OU; PRIOR; 2005; VALKO et al., 2007).

Dentre os principais antioxidantes não-enzimáticos encontrados no plasma humano estão proteínas/peptídeos com grupamento tiol (SH) (800-1000  $\mu\text{mol/L}$ ), sendo a albumina a principal representante, em seguida estão o ácido úrico (150-400  $\mu\text{mol/L}$ ), ácido ascórbico (30-150  $\mu\text{mol/L}$ ), tocoferol (20-50  $\mu\text{mol/L}$ ) e carotenoides (0,083-3  $\mu\text{mol/L}$ ) (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007). Estudos sugerem que os antioxidantes são eficazes na prevenção de doenças crônicas associadas ao estresse oxidativo quando administrados em 72 grupos populacionais que apresentam baixas concentrações plasmáticas desses compostos (HERCBERG et al., 2014; KNOOPS et al., 2014).

## **Flavonoides e seus efeitos**

Uma meta-análise realizada nos bancos de dados do *PubMed* e *EMBASE (Biomedical Database)*, para estudos realizados entre 1966 a agosto de 2013, forneceram o risco relativo estimado, com intervalo de confiança maior que 95% (RR>95% IC), para a associação entre consumo de flavonoides e a redução de acidente vascular cerebral. A análise indicou uma associação significativa entre o consumo de flavonoides e a

redução de acidente vascular. Além disso, associaram o consumo de 20 mg/dia de flavonois com a redução de 14% no risco dessa doença. As análises sugeriram uma associação inversa significativa entre o maior consumo de flavonois e o risco de AVC entre homens, mas o mesmo não foi observado para mulheres. Os autores não explicaram essa diferença entre os sexos (WANG et al., 2013).

O mais abundante nos vegetais é a quercetina, amplamente encontrada em frutas e hortaliças. Apresenta potente capacidade antioxidante, estando relacionada na medicina popular ao tratamento da gripe, ou com efeito diurético e antirreumático. Também apresenta potenciais propriedades anticancerígenas, o que reforça o interesse na identificação de novos alimentos fontes de flavonois (NILE; KUMAR; PARK, 2013).

### **Flavonoides: síntese e variações químicas**

Os flavonoides são formados em plantas e participam da fase de fotossíntese dependente da luz, durante a qual eles catalisam o transporte de elétrons. Eles são sintetizados a partir dos aminoácidos aromáticos - fenilalanina e tirosina, juntamente com unidades de acetato. A fenilalanina e a tirosina são convertidas em ácido cinâmico e ácido parahidroxicinâmico, respectivamente, pela ação das fenilalaninas e tirosina amônia-liases (WAGNER; FARKAS, 1975). O ácido cinâmico (ou ácido para-hidroxicinâmico) se condensa com unidades de acetato para formar a estrutura cinamoil dos flavonoides (rearranjo de *Fries*). Uma variedade de ácidos fenólicos, como ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido clorogênico são derivados do ácido cinâmico. Há então condensação catalisada por álcali de uma

orto- hidroxiacetofenona com um derivado de benzaldeído gerando calconas e flavononas (FORKMANN; HELLER; GRISEBACH, 1980).

Os flavonoides se dividem em diferentes classes de compostos de acordo com as suas variações químicas do anel carbônico, enquanto as substituições nos anéis A e B dão origem aos diferentes compostos dentro de cada classe dos flavonoides (PIETTA, 2000). Assim, os flavonoides podem compartilhar a mesma estrutura primária, e também algumas atividades biológicas, embora apresentem atividades distintas. Esses compostos encontram-se classificados em flavononas (naringerina), isoflavonas (genisteína, daidiceína), flavonois (catequina), flavonas (apigenina, luteolina), flavonois (caempferol, quercetina), antocianidinas (cianidinas, pelargonidina, delphinidina, peonidina e malvidina) e antocianinas (antocianidinas glicosiladas) (VERMERRIS; NICHOLSON, 2008). A denominação da classe de flavonoides amarelos, englobam os flavonoides como as chalconas, auronas, naringerina e alguns flavonóis (PIETTA, 2010).

Segundo Simões et al. (2017), a grande abundância e diversidade dos flavonoides sugere que eles sejam importantes para as plantas superiores. Contudo, não está claro que sejam indispensáveis para o homem. De qualquer forma, sabe-se que os humanos ingerem muitos gramas de flavonoides diariamente, sendo encontrados com frequência nas frutas e muitas outras espécies vegetais, no vinho, em cereais e ocasionalmente em corantes alimentares. Pesquisas sugerem que alguns flavonoides sejam responsáveis por uma ação antitumoral, podendo, ainda, agir como antivirais, anti-hemorragicos, hormonais, anti-inflamatórios, antimicrobianos e antioxidantes. Os flavonoides e outros derivados fenólicos são

conhecidos por atuarem na captura e neutralização de espécies oxidantes como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxila ou radical peróxido, atuando por sinergismo com outros antioxidantes como as vitaminas C e E. Os flavonoides também apresentam possíveis ações antiproliferativas frente a linhagens de células cancerígenas, impedindo a multiplicação destas no organismo humano, combatendo assim o surgimento e proliferação de diversos tipos de câncer (NOONAN; BENELLI; ALBINI, 2007).

Alguns flavonoides são capazes de se ligar a íons metálicos, impedindo-os de atuarem como catalisadores na produção de radicais livres. Tal atividade é o resultado de um conjunto de propriedades, como atividade quelante de ferro, atividade sequestrante de radicais livres, inibição das enzimas ciclooxigenase, lipoxigenase, NADPH-oxidase, xantina-oxidase e fosfolipase, além de estimulação de enzimas com atividade antioxidante como a catalase e a superóxido-dismutase. Do ponto de vista estrutural, sabe-se, por exemplo, que a buteína e outras 3,4-dihidroxicalconas são mais ativas do que as flavonas análogas devido à sua maior deslocalização eletrônica. Da mesma forma, as isoflavonas são muitas vezes mais ativas do que as flavonas devido ao efeito estabilizante da carbonila em C-4 e da hidroxila em C-5 (DI CARLO et al., 2009).

### **Inibição do ciclo celular**

A proliferação celular desregulada é caracterizada como um marcador de aumento da susceptibilidade à neoplasia (BIRT; HENDRICH; WANG, 2010). Já é bem conhecido que flavonoides dietéticos e isoflavonoides têm demonstrado inibir a proliferação de linhagens cancerosas humanas. Flavonoides e

isoflavonoides podem inibir o ciclo celular e induzir a apoptose. Linhagens de células cancerosas onde as células estavam em divisão, quando tratadas com flavonoides e isoflavonoides tiveram uma desestruturação nos *check-points* G1/S e G2/M. O flavonoide quercetina bloqueia o ciclo celular em G1/S de células cancerosas de cólon. Ela também induz apoptose, resultado da fragmentação nuclear e condensação da cromatina nuclear (REDDY, ODHAV, BHOOLA, 2003).

LE MARCHAND (2012), descreveu que em modelos *in vitro*, flavonoides tem mostrado afetar sinalização celular e a progressão do ciclo celular. Genisteína e quercetina inibem a proteína tirosina quinase que também está envolvida na proliferação celular. Apigenina, luteolina e quercetina se mostraram eficazes no processo de morte celular, impedindo a progressão do ciclo celular através do mecanismo dependente de p-53. Estudos demonstram que a genisteína age sinergicamente com ácido eicosapentanóico inibindo a proliferação de células de câncer humano *in vitro*. Nesse estudo a genisteína inibiu a proliferação de células pancreáticas cancerosas *in vitro* através da modulação da síntese de DNA pela alteração da oxidação da glicose. Essa ação necessita de estudos futuros, mas representa meios para explicar como a genisteína pode inibir o crescimento tumoral (REDDY; ODHAV; BHOOLA, 2003).

### **Toxicidade de compostos flavônicos**

Os flavonoides em geral não são considerados substâncias tóxicas, e várias especialidades farmacêuticas contendo flavonoides os descrevem como isentos de toxicidade. Todavia, não há na atualidade respaldo na literatura científica para isentá-los completamente de toxicidade. Sabe-se que doses

elevadas poderiam induzir danos ao DNA. Tal toxicidade pode ser exemplificada pelo efeito mutagênico sobre *Salmonella typhimurum* da quercetina e canferol, entre outros derivados. Sabe-se também que as isoflavonas são conhecidas por apresentarem atividade estrogênica, podendo, assim, influenciar no desenvolvimento sexual de animais e humanos (SIMÕES et al., 2017).

Em especial as agliconas flavonoidicas, por apresentarem baixa solubilidade em água, permanecem por curto período no intestino e não são tão bem absorvidas, o que dificulta casos de toxicidade aguda frente ao consumo de flavonoides. Isso mostra que, embora os flavonoides constituam um dos grupos de metabólitos secundários com grande potencial terapêutico curativo e preventivo de várias enfermidades, ainda são necessários estudos clínicos e toxicológicos que permitam o emprego dessas substâncias com maior segurança.

#### 4. CONCLUSÕES

Os flavonoides têm recebido muita atenção nos últimos anos devido aos vários efeitos benéficos observados. Relatos e evidências atuais sugerem que dietas ricas em flavonoides, como a quercetina, têm efeitos na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares, câncer e insuficiências renal. Entretanto, pouco se conhece sobre a biodisponibilidade, absorção e metabolismo dos polifenóis em humanos, pois seu estudo é complexo e os dados são escassos mesmo com estudos toxicológico, *in vivo* e *in vitro*. Embora, seja difícil uma recomendação de consumo diário de flavonoides, a ingestão de frutas, vegetais e bebidas ricos nestes é indicada. Porém, pouco se sabe sobre a consequência da ingestão crônica de

altas doses de flavonoides. Para compreender melhor o atual significado dos flavonoides presentes nos alimentos, faz-se necessário aumenta o número de pesquisas não apenas para sua biodisponibilidade, mas também, seu mecanismo de ação, o possível sinergismo com outros constituintes da dieta bem como a sua composição nos alimentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASARE, G. A. et al. Effects of exogenous antioxidants on dietary iron overload. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 44, n. 1, p. 85-94, 2009.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo&58; conceito, implicações e fatores modulatórios Oxidative stress&58; concept, implications and modulating factors. **Revista de nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.
- BIRT, D. F.; HENDRICH, S.; WANG, W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. **Pharmacology & therapeutics**, v. 90, n. 2-3, p. 157-177, 2001.
- BLOCK, G. et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. **American journal of epidemiology**, v. 156, n. 3, p. 274-285, 2002.
- BRASIL, Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia/>>. Acesso em 10 de novembro de 2018.
- BRASIL, Instituto Nacional do Câncer Infantil (INCA). Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/vigilancia>>. Acesso em: 10 de Novembro de 2018.
- CAMPOS, M. T. G.; LEME, F. O. P. Estresse oxidativo: fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial. **PUBVET**, v. 12, p. 139, 2017.
- CERQUEIRA, F. M.; MEDEIROS, M. H. G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 441, 2007.
- COCATE, P. G. et al. Fruit and vegetable intake and related nutrients are associated with oxidative stress markers in middle-aged men. **Nutrition**, v. 30, n. 6, p. 660-665, 2014.
- DI CARLO, G. et al. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. **Life sciences**, v. 65, n. 4, p. 337-353, 1999.
- ENGLBERGER, L. et al. Carotenoid and vitamin content of Micronesian atoll foods: Pandanus (*Pandanus tectorius*) and garlic pear (*Crataeva speciosa*) fruit. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 22, n. 1, p. 1-8, 2009.
- FERREIRA, I. C.; ABREU, R. Stress oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. **Bioanálise**, p. 32-39, 2007.



ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTITUMORAL DOS FLAVONOIDES: UMA  
REVISÃO

FORKMANN, G.; HELLER, W.; GRISEBACH, H. Anthocyanin biosynthesis in flowers of *Matthiola incana* flavanone 3- and flavonoid 3'-hydroxylases. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 35, n. 9-10, p. 691-695, 1980.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. MC. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford University Press, USA, 2015.

HASSIMOTTO, N. M. A.; GENOVESE, M. I.; LAJOLO, F. M. Antioxidant activity of dietary fruits, vegetables, and commercial frozen fruit pulps. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 8, p. 2928-2935, 2005.

HERCBERG, S. et al. The SU. VI. MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. **Archives of internal medicine**, v. 164, n. 21, p. 2335-2342, 2004.

HUANG, D.; OU, B.; PRIOR, R. L. The chemistry behind antioxidant capacity assays. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 53, n. 6, p. 1841-1856, 2005.

JOHNSON A.; RAFF, L.; WALTER, R. *Biologia Molecular da célula*. 4. ed.: Editora Artmed, p. 1313-1362, 2014.

KAMKAR, A. et al. The antioxidative effect of Iranian *Mentha pulegium* extracts and essential oil in sunflower oil. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 7, p. 1796-1800, 2010.

KNOOPS, K. T. et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. **Jama**, v. 292, n. 12, p. 1433-1439, 2004.

LE MARCHAND, L. Cancer preventive effects of flavonoids—a review. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 56, n. 6, p. 296-301, 2002.

LEE, T; P.; MATTELIANO, Mary L.; MIDDLETON J. Elliott. Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme release and phospholipid metabolism. **Life sciences**, v. 31, n. 24, p. 2765-2774, 1982.

LI, F. et al. Antiproliferative activity of peels, pulps and seeds of 61 fruits. **Journal of Functional Foods**, v. 5, n. 3, p. 1298-1309, 2013.

LIU, D.; XU, Y. p53, oxidative stress, and aging. **Antioxidants & redox signaling**, v. 15, n. 6, p. 1669-1678, 2011.

MARZZOCO, A.; TORRES, B. B. *Bioquímica Básica*. Rio de Janeiro: 2007. 388 ISBN 9788527712842.

NILE, S. H.; KUMAR, B.; PARK, S. W. In vitro evaluation of selected benzimidazole derivatives as an antioxidant and xanthine oxidase inhibitors. **Chemical biology & drug design**, v. 82, n. 3, p. 290-295, 2013.

NOONAN, D. M.; BENELLI, R.; ALBINI, A. Angiogenesis and cancer prevention: a vision. In: **Cancer Prevention**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007. p. 219-224.

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E ANTITUMORAL DOS FLAVONOIDES: UMA  
REVISÃO

- PEKAL, A.; BIESAGA, M.; PYRZYNSKA, K. Interaction of quercetin with copper ions: complexation, oxidation and reactivity towards radicals. **Biometals**, v. 24, n. 1, p. 41-49, 2011.
- PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of natural products**, v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 2000.
- REDDY, L.I.; ODHAV, B.; BHOOLA, K. D. Natural products for cancer prevention: a global perspective. **Pharmacology & therapeutics**, v. 99, n. 1, p. 1-13, 2003.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European journal of biochemistry**, v. 215, n. 2, p. 213-219, 1993.
- SILVA, C. T.; JASIULIONIS, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014.
- SIMÕES, C. et al. Farmacognosia da planta ao medicamento. 2ª ed. rev. Porto Alegre/ Florianópolis: Ed Universidade /UFRGS/ Ed. Universidade/ UFSC, 2017.
- TAMAYO, R. P.; CORELLA, E. L. **Principios de patología**. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2007.
- VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.
- VELLOSA, J. C. R. et al. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 305-312, 2013.
- VERMERRIS, W.; NICHOLSON, R. Isolation and identification of phenolic compounds. In: **Phenolic compound biochemistry**. Springer, Dordrecht, p. 151-196, 2008.
- WAGNER, H.; FARKAS, L. Synthesis of flavonoids. In: **The Flavonoids**. Springer, Boston, MA, p. 127-213, 1975.

## CAPÍTULO 8

# ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

Indyra Alencar Duarte FIGUEIREDO <sup>1</sup>

Sarah Rebeca Dantas FERREIRA <sup>1</sup>

Anne Dayse Soares da SILVA <sup>2</sup>

Marcelo Sobral da SILVA <sup>3,4</sup>

Fabiana de Andrade CAVALCANTE <sup>3,5</sup>

<sup>1</sup> Pós-graduandas do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, UFPB; <sup>2</sup> Professora do Centro Universitário Cesmac, FEJAL; <sup>3</sup> Professor do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, UFPB; <sup>4</sup> Professor do DCF/ UFPB; <sup>5</sup> Orientadora/Professora do DFP/UFPB.  
indyrafigueiredo@lft.ufpb.br

**RESUMO:** A 5,7-dimetoxiflavona (5,7-DMF), isolada de *Zornia brasiliensis* (conhecida como “urinária” ou “carrapicho”) e o extrato etanólico obtido das partes aéreas dessa espécie apresentaram atividade espasmolítica. Em aorta de rato, a 5,7-DMF, solubilizada em dimetilsufóxido, apresentou efeito vasorrelaxante. Diante disso, o nosso objetivo foi investigar e comparar a ação vasorelaxante da 5,7-DMF solubilizada em Cremophor®. Todos os protocolos experimentais foram aprovados pela CEUA/UFPB (129/16). A potência vasorrelaxante da 5,7-DMF foi maior quando ela era solubilizada em Cremophor®. Além disso, sua potência vasorrelaxante foi maior na presença ( $CE_{50}=4,5\pm 0,7\times 10^{-6}M$ ) do que na ausência ( $CE_{50}=1,7\pm 0,3\times 10^{-5}M$ ) de endotélio funcional, indicando a participação dos fatores relaxantes derivados do endotélio nesse efeito. Seguindo a via *downstream* do óxido

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

nítrico (NO), pode-se observar que na presença do inibidor da PKG (Rp-8-Br-PET-cGMPS) sua potência relaxante foi reduzida ( $CE_{50}=8,3\pm 1,7\times 10^{-6}M$ ). A 5,7-DMF também relaxou a aorta pré-contráida com 30 ( $CE_{50}=1,5\pm 0,3\times 10^{-5}M$ ) ou 80mM de KCl ( $CE_{50}=2,2\pm 0,2\times 10^{-5}M$ ) de maneira equipotente, indicando uma possível participação dos canais de  $Ca^{2+}$  dependentes de voltagem ( $Cav$ ), que foi confirmada pela inibição da curva controle cumulativa ao  $CaCl_2$  em meio despolarizante e da contração tônica induzida por S-(-)-Bay K8644, um ativador de  $Cav1$  ( $CE_{50}=3,5\pm 0,7\times 10^{-6}M$ ). Diante disso, concluiu-se que o efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF, solubilizada em Cremophor<sup>®</sup>, foi potencializado e seu mecanismo de ação se dá por modulação positiva da via do NO/PKG e negativa dos  $Cav1$ .

**Palavras-chave:** *Zornia brasiliensis*. Flavonoide. Vasorrelaxante.

## 1. INTRODUÇÃO

Ao longo da história, a natureza tem desempenhado um papel importante na geração de novos fármacos, seja pelo fornecimento de substâncias bioativas ou de protótipos moleculares para o desenvolvimento de derivados sintéticos, seja inspirando a síntese de novas moléculas relacionadas estruturalmente com o produto natural original. Em decorrência disto, produtos naturais ou derivados destes representaram cerca de 50% do total de fármacos disponibilizados para uso terapêutico entre os anos de 1981 e 2014 (NEWMAN; CRAGG, 2016).

Inseridos nesse contexto, destaca-se a família Leguminosae, também conhecida como Fabaceae, considerada a terceira maior família de plantas. Mundialmente, já foram identificados 751 gêneros e 19.500 espécies. Destas,

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

221 gêneros e 2.809 espécies ocorrem no Brasil, dos quais 168 gêneros e 1.083 espécies se encontram na região Nordeste. Esta família é bem representada em praticamente todas as formações vegetais, mas, sobretudo na Amazônia e na Caatinga (LPWG 2013; RANDO, 2016).

Pertencente à família Leguminosae, o gênero *Zornia* possui cerca de 80 espécies, com uma distribuição pantropical. O Brasil é um dos principais centros de diversidade deste gênero, que ocorre principalmente nos biomas da Caatinga e Cerrado, possuindo em torno de 36 espécies, sendo 15 endêmicas (FORTUNA-PEREZ et al., 2015).

Dentre o gênero *Zornia*, destaca-se a espécie *Zornia brasiliensis* Vogel, popularmente conhecida como “urinária”, “urinana” ou “carrapicho”, distribuída nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do Brasil (BFG, 2015), associada a domínios fitogeográficos da Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica, encontrada também na Venezuela (Jardim Botânico de Missouri, 2017).

O uso popular desta espécie é relatado como diurética, para o tratamento de doenças venéreas e para o alívio de distúrbios gastrointestinais. Algumas atividades biológicas já foram descritas para esta espécie, como atividade antitumoral, fotoprotetora e antioxidante (COSTA et al., 2015; GOMES, 2016). O extrato etanólico obtido das partes aéreas de *Zornia brasiliensis* (ZB-EtOH<sub>PA</sub>) apresentou baixa toxicidade por via oral (BATISTA, 2013), além de atividade antidiarreica em camundongos (OLIVEIRA et al., 2013) e espasmolítica em diversos músculos lisos, entre eles, traqueia e íleo isolados de cobaia, útero isolado de rata, corpo cavernoso e aorta isolados de rato (OLIVEIRA et al., 2014, 2016a,b; FERREIRA, 2018).

Além disso, a 7-metoxiflavona, isolada do ZB-EtOH<sub>PA</sub> também apresentou efeito espasmolítico em vários músculos lisos (LIMA; CAVALCANTE, 2018; SILVA, 2018).

Estudos fitoquímicos recentes com *Zornia brasiliensis* levaram ao isolamento de substâncias, sendo todas relatadas pela primeira vez neste gênero, incluindo as flavonas 5-hidroxi-7-metoxiflavona, 7-metoxiflavona e 5,7-dimetoxiflavona (SILVA et al., 2013; NASCIMENTO et al., 2016; NASCIMENTO et al., 2018).

A 5,7-dimetoxiflavona (5,7-DMF), produto-teste deste estudo, apresentou várias atividades, entre elas podemos citar a antitumoral (BAE et al., 2018), antiobesidade por suprimir a adipogênese (SONG et al., 2016), anti-osteoartrite (KOBAYASHI et al., 2018), tocolítica em ratas (FERREIRA, 2018) e vasorrelaxante em aorta de rato (TEPAREENAN; SAWASDEE; RANDALL, 2010).

Diante do exposto e com base no fato de que o extrato etanólico obtido das partes aéreas de *Zornia brasiliensis* (ZB-EtOH<sub>PA</sub>) apresentou atividade espasmolítica em diversos modelos de músculo liso (OLIVEIRA et al., 2014 2016a,b), além de que o flavonoide isolado deste extrato, 5,7-DMF, apresentou efeito tocolítico em ratas (FERREIRA, 2018), este trabalho objetivou caracterizar e comparar o mecanismo de ação vasorrelaxante do flavonoide 5,7-DMF isolado de *Z. brasiliensis* e solubilizado em Cremophor®.

## 2. MATERIAIS E MÉTODO

### Obtenção e preparação da solução-mãe do flavonoide

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

A 5,7-DMF foi gentilmente cedida pela equipe do Prof. Dr. Marcelo Sobral da Silva do PgPNSB da UFPB. O flavonoide era solubilizado em Cremophor<sup>®</sup> e diluído em água destilada para obtenção da solução-estoque ( $10^{-2}$  M, 3% Cremophor<sup>®</sup> v/v) que era estocada a uma temperatura de 0 °C. A concentração final de Cremophor<sup>®</sup> na cuba nunca excedeu 0,01%. Nesta concentração o Cremophor<sup>®</sup> é desprovido de efeito contrátil ou relaxante significativa no órgão estudado, de acordo com dados obtidos em experimentos anteriores.

## **Animais**

Eram utilizados ratos Wistar, pesando  $304,5 \pm 3,5$  g, todos provenientes do Biotério Prof. Thomas George do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPeFarM) da UFPB.

Antes dos experimentos os animais eram mantidos sob rigoroso controle alimentar com uma dieta balanceada a base de ração tipo *pellets* (Presence<sup>®</sup>) com livre acesso a água, com ventilação e temperatura ( $21 \pm 1$  °C) controladas e constantes, submetidos diariamente a um ciclo claro-escuro de 12 h, sendo o período claro das 06h00 às 18h00. Todos os procedimentos experimentais foram realizados seguindo os princípios de cuidados com animais e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPB sob o número 129/2016.

## **Substâncias e reagentes**

O cloreto de cálcio di-hidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), o sulfato de magnésio hepta-hidratado ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ), o bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ), o cloreto de potássio (KCl), o fosfato de potássio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), a glicose ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ), o fosfato

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

de sódio monobásico anidro ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), o cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ), o ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ), o hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$ ) e o cloreto de magnésio di-hidratado ( $\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) foram obtidos da Vetec (Brasil).

O cloridrato de L(-)-fenilefrina (FEN), o cloridrato de acetilcolina (ACh), o Rp 8-Bromo- $\beta$ -fenil-1,N2-etenoguanosina-3', 5'- monofosforotiotato cíclico (Rr-8-Br-PET-cGMPS), e o Cremophor® foram obtidos da Sigma-Aldrich (Brasil). O 1,4-diidro-2,6-dimetil-5-nitro-4-[2-trifluorometil) fenil]3-piridina carboxílico ácido metil éster (S(-)-Bay K8644) foi obtido da Santa Cruz Biotechnology. A mistura carbogênica (95% de  $\text{O}_2$  e 5% de  $\text{CO}_2$ ) foi obtida da White Martins (Brasil).

Todas as substâncias foram mantidas em um “freezer” à temperatura de 4-8 °C, dissolvidas e diluídas em água destilada, exceto o S(-)-Bay K8644 que foi dissolvido em etanol absoluto para obtenção da solução-estoque, sendo este último mantido ao abrigo da luz.

### **Efeito da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por FEN em aorta isolada de rato**

Os ratos eram eutanasiados por decapitação com o auxílio de uma guilhotina. Um segmento da aorta torácica era retirado e limpo de todo o tecido conjuntivo e adiposo, em seguida, era seccionado em anéis de 3-5 mm. Para obtenção das respostas isométricas, os anéis eram suspensos individualmente por uma alça de aço inoxidável, em cubas de banho (6 mL) contendo solução de Krebs a 37 °C. As preparações eram estabilizadas por um período de 60 minutos, durante o qual eram mantidas sob uma tensão de repouso de 1



ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

grama e gaseificados com carbogênio. Durante esse período, a solução nutritiva era renovada a cada 15 minutos para prevenir a interferência de metabólitos.

Após o período de estabilização era induzida uma contração com  $3 \times 10^{-7}$  M de FEN e durante o componente tônico era adicionado  $10^{-6}$  M de ACh para verificar a integridade do endotélio. O endotélio vascular era considerado íntegro quando os anéis aórticos apresentassem relaxamento igual ou superior a 50%. Em relaxamento igual ou inferior a 10%, os anéis eram considerados sem endotélio funcional (BRITO et al., 2018). Após a obtenção do componente tônico de uma segunda resposta ao agonista, o flavonoide era adicionado de maneira cumulativa à cuba.

O relaxamento foi expresso como a percentagem reversa da contração induzida por FEN. Os valores de  $CE_{50}$  foram obtidos por regressão não linear a partir das curvas concentrações-resposta obtidas para o flavonoide em anéis com e sem endotélio funcional.

### **Investigação do mecanismo de ação vasorrelaxante da 5,7-DMF em aorta isolada de rato**

#### **Avaliação do envolvimento do receptor muscarínico no efeito vasorrelaxante produzido pela 5,7-DMF**

#### **Efeito da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por FEN na ausência e na presença de atropina**

Após o período de estabilização e verificação da presença de endotélio, os anéis de aorta eram incubados com

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

10  $\mu\text{M}$  de atropina, antagonista não-seletivo competitivo dos receptores muscarínicos (KIM et al., 2015). Após 30 minutos, uma contração com  $3 \times 10^{-7}$  M de FEN era induzida e sobre o componente tônico era adicionado o flavonoide de maneira cumulativa.

O relaxamento produzido pelo flavonoide foi expresso como a percentagem reversa da contração inicial induzida pelo agonista. Os valores de  $CE_{50}$  do flavonoide foram calculados a partir das curvas concentrações-resposta, na ausência e na presença do antagonista.

**Avaliação da participação da proteína cinase dependente de cGMP (PKG) na ação vasorrelaxante da 5,7-DMF**

**Efeito da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por FEN na ausência e na presença de Rp-8-Br-PET-cGMPS**

Após o período de estabilização e verificação da presença de endotélio, os anéis de aorta eram incubados com  $3 \times 10^{-5}$  M de Rp-8-Br-PET-cGMPS, inibidor competitivo da PKG (SALAHDEEN et al., 2016). Após 30 minutos, uma contração com  $3 \times 10^{-7}$  M de FEN era induzida e sobre o componente tônico o flavonoide era adicionado de maneira cumulativa.

O relaxamento produzido pelo flavonoide foi expresso como a percentagem reversa da contração inicial induzida pelo agonista. Os valores de  $CE_{50}$  do flavonoide foram calculados como descritos anteriormente.

## **Avaliação da participação dos canais de potássio ou de cálcio dependente de voltagem no efeito vasorrelaxante produzido pela 5,7-DMF**

### **Efeito da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por 30 ou 80 mM de KCl**

Após o período de estabilização e verificação da presença de endotélio, a solução de Krebs era trocada por solução contendo 30 ou 80 mM de KCl, induzindo uma contração (GURNEY, 1994) e sobre o componente tônico desta contração o flavonoide era adicionado de maneira cumulativa.

O relaxamento do flavonoide foi expresso como a percentagem reversa da contração inicial induzida por KCl, e os valores de  $E_{max}$  e da  $CE_{50}$  da 5,7-DMF foram calculados como descrito anteriormente.

### **Efeito da 5,7-DMF frente às contrações cumulativas induzidas por $CaCl_2$ em meio despolarizante nominalmente sem $Ca^{2+}$**

Após o período de estabilização e verificação da presença de endotélio, a solução de Krebs era substituída pela solução despolarizante (KCl 80 mM) nominalmente sem  $Ca^{2+}$  durante um período de 45 minutos. Eram induzidas duas curvas concentrações-resposta cumulativas ao  $CaCl_2$  e em seguida, o flavonoide era incubado por 15 minutos e, após esse período, uma terceira curva concentrações-resposta cumulativa ao  $CaCl_2$  era obtida na presença do flavonoide (MACÊDO et al., 2014).

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

Os resultados foram avaliados comparando-se a percentagem da resposta contrátil na presença do flavonoide com a obtida pela amplitude média das curvas controle na ausência do flavonoide. O efeito inibitório do flavonoide foi avaliado com base na análise dos valores do  $E_{max}$  e da  $CE_{50}$  do  $CaCl_2$  calculados a partir das curvas concentrações-resposta, na ausência e na presença do flavonoide.

### **Efeito da 5,7-DMF sobre as contrações induzidas por S(-)-Bay K8644**

Após o período de estabilização e verificação da presença de endotélio, era induzida uma contração com  $3 \times 10^{-7}$  M de S(-)-Bay K8644, um agonista seletivo dos  $Ca_v$  do tipo L ou  $Ca_v1$  (OLIVEIRA et al., 2016c). Após a estabilização dessa contração, o flavonoide era adicionado de maneira cumulativa à cuba. Os valores de  $CE_{50}$  foram obtidos como descrito anteriormente.

### **Análise estatística**

Todos os resultados obtidos foram expressos como a percentagem da média e o erro padrão da média (e.p.m.) e analisados estatisticamente empregando-se o teste “t” (dois grupos) ou análise de variância (ANOVA) “one-way” seguido do pós-teste de Tukey (múltiplos grupos). A hipótese nula foi rejeitada quando  $p < 0,05$ . Os valores de  $CE_{50}$  foram calculados por regressão não linear. Todos os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism® versão 5.01.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante do fato de que o extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas de *Zornia brasiliensis* (ZB-EtOH<sub>PA</sub>), solubilizado com Cremophor<sup>®</sup>, apresentou atividade espasmolítica em diversos modelos de músculo liso (OLIVEIRA, 2016), em especial, em aorta de rato, resolveu-se investigar se o flavonoide isolado desta espécie, a 5,7-dimetoxiflavona (5,7-DMF) e solubilizada com Cremophor<sup>®</sup>, também apresentaria este efeito vasorrelaxante, sendo este já relatado para a 5,7-DMF, isolada dos rizomas de *Kaempferia parviflora*, solubilizada com DMSO (TEP-AREENAN; SAWASDEE; RANDALL, 2010). Sendo assim, decidiu-se investigar se o solvente utilizado para solubilizar a 5,7-DMF interferiria no seu efeito vasorelaxante e, assim, continuar avaliando o mecanismo de ação vasorrelaxante proposto para o mesmo.

Alguns estudos reconhecem uma provável toxicidade para o DMSO, que pode solubilizar uma grande variedade de moléculas, além disso é relatado que este solvente pode causar apoptose no sistema nervoso central de camundongos por ativação da caspase-3 (HANSLICK et al., 2009).

Para outros fármacos, como o paclitaxel, em experimentos *in vivo*, foi relatado que este se apresenta menos efetivo contra células tumorais quando dissolvido em DMSO, ao contrário do que foi observado quando este fármaco era dissolvido em Cremophor<sup>®</sup>. Já em experimentos *in vitro*, para ambos os agentes solubilizantes, não há diferença no efeito do paclitaxel (HAIT, 2012). Além disso, Galvão et al. (2014) recomendam que o DMSO não seja empregado para solubilizar substâncias.

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

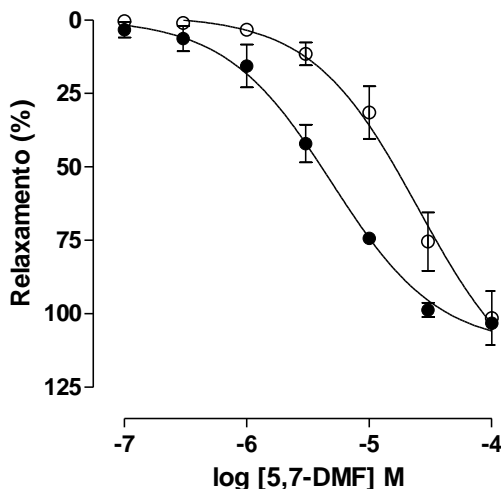
A 5,7-DMF ( $10^{-7}$ ,  $3 \times 10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $3 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$  e  $10^{-4}$  M), solubilizada com Cremophor<sup>®</sup>, foi mais potente do que quando ela era solubilizada com DMSO (TEP-AREENAN; SAWASDEE; RANDALL, 2010), e relaxou de maneira dependente de concentração a aorta isolada de rato pré-contraída com FEN, tanto na presença ( $E_{\max} = 103,2 \pm 1,9\%$  e  $CE_{50} = 4,5 \pm 0,7 \times 10^{-6}$  M) quanto na ausência ( $E_{\max} = 101,5 \pm 9,2\%$  e  $CE_{50} = 1,7 \pm 0,3 \times 10^{-5}$  M) de endotélio funcional, porém sendo cerca de 4 vezes mais potente na presença do endotélio funcional (Gráfico 1), indicando que o efeito vasorrelaxante deste flavonoide ocorre através da liberação de fatores relaxantes derivados do endotélio. Tep-Areenan, Sawasdee e Randall (2010) descreveram que o efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF foi atenuado na presença do L-NAME, um inibidor da NOS.

Sabendo-se que a ativação dos receptores muscarínicos endoteliais é uma das principais formas de produção e liberação de NO nos vasos sanguíneos (STORCH et al., 2017) e que a 5,7-DMF parece exercer seu efeito vasorrelaxante através dos fatores relaxantes derivados do endotélio em aorta de rato, resolveu-se investigar a participação desse receptor no efeito vasorrelaxante do flavonoide.

Diante dos resultados obtidos, pode-se observar que na presença da atropina, a curva controle de relaxamento do flavonoide ( $CE_{50} = 4,5 \pm 0,7 \times 10^{-6}$  M) não foi desviada ( $CE_{50} = 3,8 \pm 0,7 \times 10^{-6}$  M, Gráfico 2), sugerindo que provavelmente a via muscarínica não está envolvida no mecanismo de ação vasorrelaxante produzido pela 5,7-DMF.

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

**Gráfico 1** – Efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por  $3 \times 10^{-7}$  M de FEN na presença (●) e na ausência (○) de endotélio funcional.

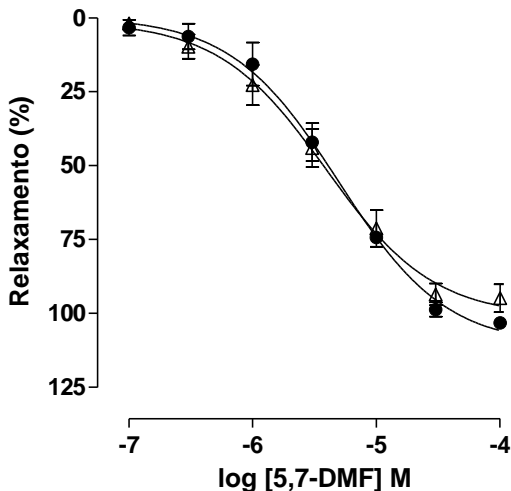


Os símbolos e as barras representam a média e o e.p.m., respectivamente ( $n = 5$ ).

Sabe-se que a ciclase de guanilil solúvel (sCG) é uma enzima chave no processo de relaxamento mediado pelo NO (ZHAO et al., 2015), e que a utilização de ativadores ou inibidores desta enzima foram essenciais para a descoberta da sua função (MARTINELLI et al., 2018). Tep-Areenan, Sawasdee e Randall (2010) descreveram a participação da sCG no mecanismo de ação vasorrelaxante produzido pela 5,7-DMF em aorta de rato, uma vez que na presença de um inibidor desta enzima, o ODQ, o efeito relaxante do flavonoide foi atenuado.

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

**Gráfico 2** – Efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por  $3 \times 10^{-7}$  M de FEN na ausência (●) e na presença de  $10 \mu\text{M}$  de atropina ( $\Delta$ ) em anéis de aorta isolados de rato com endotélio funcional.



Os símbolos e as barras representam a média e o e.p.m., respectivamente ( $n = 5$ ).

Sabendo-se que o cGMP formado a partir da ativação da sCG ativar a PKG, esta fosforilará alvos importantes para o relaxamento do músculo liso vascular, através da ativação do trocador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX), da PMCA e da SERCA (bomba de cálcio da membrana plasmática e do retículo sarcoplasmático, respectivamente), dos canais de  $\text{K}^+$ , do bloqueio direto dos Cav (canais de cálcio dependentes de voltagem) e do receptor de  $\text{IP}_3$ , além da inibição da MLCK (cinase da cadeia leve da miosina). Todos estes passos irão culminar no relaxamento muscular (ZHAO et al., 2015).



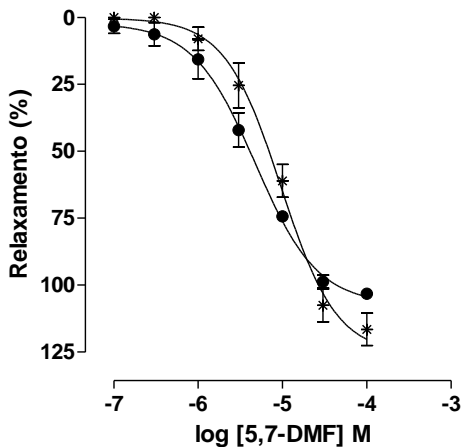
ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
ZORNIA BRASILIENSIS VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

Entretanto, Tep-Areenan, Sawasdee e Randall (2010) não investigaram o próximo passo na via de sinalização *downstream* do NO, sendo assim, resolveu-se avaliar se a PKG também estaria envolvida no efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF. Para isto, foi utilizado o Rp-8-Br-PET-cGMPS, um inibidor seletivo da PKG e pode-se observar que a curva controle ( $CE_{50} = 4,5 \pm 0,7 \times 10^{-6}$  M;  $E_{max} = 103,2 \pm 1,9\%$ ) foi deslocada para direita na presença do inibidor ( $CE_{50} = 8,3 \pm 1,7 \times 10^{-6}$  M, Gráfico 3), reduzindo em cerca de 2,5 vezes sua potência relaxante, com aumento da eficácia de  $103,2 \pm 1,9\%$  para  $116,5 \pm 6,1\%$ , sugerindo a ativação da PKG no mecanismo vasorrelaxante da 5,7-DMF.

Alguns dos alvos da PKG incluem os canais de cálcio dependentes de voltagem e os canais de  $K^+$ . Baseado nisto, foram induzidas contrações com concentrações moderadas (30 mM) ou elevadas (80 mM) de KCl e pode-se observar uma equipotência em o flavonoide relaxar a aorta de rato pré-contraída nestas situações (Gráfico 4), indicando uma possível modulação negativa dos  $Cav$ , uma vez que, se os canais de potássio estivessem envolvidos, o flavonoide exibiria uma maior potência em relaxar o órgão pré-contraído com 30 mM de KCl.

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

**Gráfico 3** – Efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por  $3 \times 10^{-7}$  M de FEN na ausência (●) e na presença de  $3 \times 10^{-5}$  M de Rp-8-Br-PET-cGMPS (○) em anéis de aorta isolados de rato com endotélio funcional.

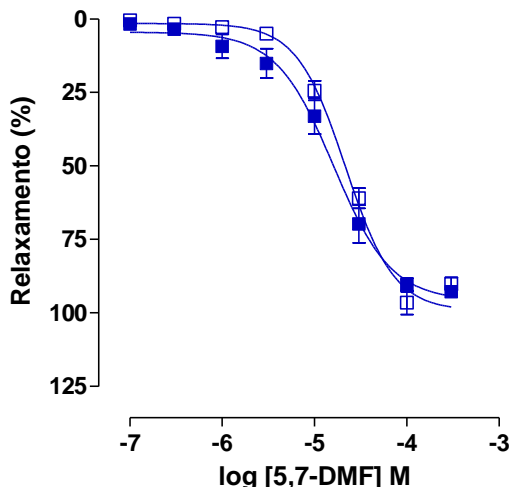


Os símbolos e as barras representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 5).

Gurney (1994) relatou que abridores de canais de  $K^+$  possuem a capacidade de relaxar com maior efetividade o músculo liso vascular quando a contração é induzida por aumento moderado na  $([K^+])_e$  ( $< 40$  mM), e são ineficazes em inibir as contrações quando a concentração extracelular deste íon é aumentada para níveis mais altos, devido a proximidade do potencial de membrana do músculo liso ao potencial de equilíbrio do  $K^+$ , onde o efluxo deste íon e a hiperpolarização são evitados. Esta propriedade distingue os abridores de canais de  $K^+$  dos bloqueadores dos canais de  $Ca^{2+}$ , que apresentam comportamentos opostos (GURNEY, 1994).

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

**Gráfico 4** – Efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por 30 mM (■) e 80 mM de KCl (□) em anéis de aorta isolados de rato com endotélio funcional.



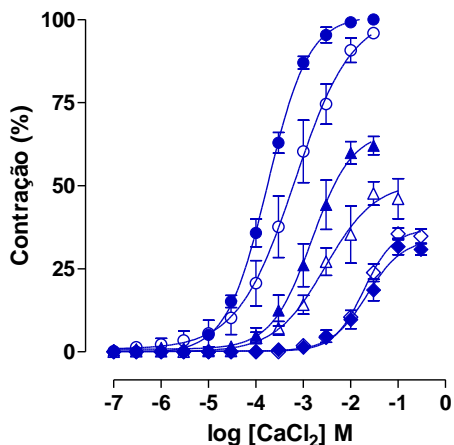
Os símbolos e as barras representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 5).

Tendo em vista os indícios sobre o efeito vasorrelaxante promovido pelo flavonoide através da inibição do influxo de cálcio através dos Cav, sendo esta a principal forma de contração, resolveu-se confirmar esta hipótese através de uma curva cumulativa de CaCl<sub>2</sub> em meio despolarizante nominalmente sem cálcio, na ausência e na presença de diferentes concentrações da 5,7-DMF. Este método é baseado no fato de a despolarização ocasionada pelo aumento da concentração de potássio no meio extracelular ([K<sup>+</sup>]<sub>e</sub>) ativar os Cav, desta forma, todo o Ca<sup>2+</sup> será proveniente do meio extracelular (ANDRADE; BORGES; TORRES, 2016). E pode-se observar que na presença do flavonoide, as curvas

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

cumulativas de  $\text{CaCl}_2$  foram desviadas para a direita com redução do efeito máximo (Gráfico 5), sugerindo que o efeito vasorrelaxante ocasionado pelo flavonoide, provavelmente ocorre por inibição do influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  através dos  $\text{Ca}_v$ .

**Gráfico 5** – Curvas concentrações-resposta cumulativas ao  $\text{CaCl}_2$  em meio despolarizante nominalmente sem  $\text{Ca}^{2+}$  na ausência (●) e na presença da 5,7-DMF nas concentrações  $10^{-6}$  (○),  $3 \times 10^{-6}$  (▲),  $10^{-5}$  (△),  $3 \times 10^{-5}$  (◆) e  $10^{-4}$  M (◇) em anéis de aorta isolado de rato com endotélio funcional.



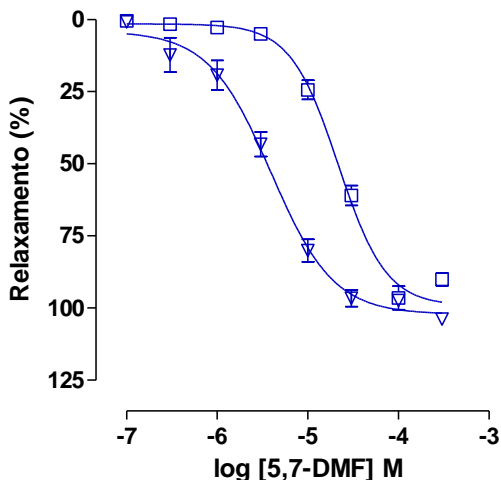
Os símbolos e as barras representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 5).

Para confirmar a hipótese de que a 5,7-DMF estaria agindo por inibição do influxo de cálcio através dos  $\text{Ca}_v$ , foi induzida uma contração com S(-)-Bay K8644, um agonista seletivo dos  $\text{Ca}_v1$ , e observou-se um relaxamento dependente de concentração ( $\text{CE}_{50} = 3,5 \pm 0,7 \times 10^{-6}$  M, Gráfico 6) com um aumento da potência relaxante em torno de 6 vezes em relação

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

a curva de relaxamento da 5,7-DMF na presença de altas concentrações (80 mM) de KCl ( $CE_{50} = 2,2 \pm 0,2 \times 10^{-5}$  M), indicando então que a 5,7-DMF parece inibir os Cav1.2 no seu mecanismo de ação vasorrelaxante.

**Gráfico 6** – Efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF sobre as contrações tônicas induzidas por 80 mM de KCl (□) ou S(-)-Bay K8644 (▽) em anéis de aorta isolados de rato com endotélio funcional.



Os símbolos e as barras representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 5).

Com base em todos os resultados, pode-se confirmar o efeito vasorrelaxante da 5,7-DMF em aorta de rato e a investigação do mecanismo de ação deste flavonoide indica uma modulação positiva sobre a via do NO/PKG e negativa sobre os Cav1, além de corroborar e complementar o mecanismo de ação desta substância, já descrito anteriormente (TEP-AREENAN; SAWASDEE; RANDALL, 2010).

#### 4. CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que a 5,7-DMF, solubilizada em Cremophor<sup>®</sup>, e isolada de *Zornia brasiliensis* apresenta atividade espasmolítica em aorta de rato com maior potência relaxante em comparação aos dados anteriores quando esta era solubiliada em DMSO, através dos prováveis mecanismos de ação:

- Não participação dos receptores muscarínicos;
- Modulação positiva da via NO/PKG;
- Não envolvimento dos canais de K<sup>+</sup>, contrapondo-se com o que há relatado na literatura para este flavonoide;
- Modulação negativa do influxo de Ca<sup>2+</sup> através dos Cav1.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, D. M. L.; BORGES, L. L.; TORRES, I. M. S. Efeito vasodilatador independente do endotélio induzido pela Jabuticaba (*M. cauliflora*) em artérias isoladas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 223-229, 2016.

BAE, S.; D'CUNHA, R.; SHAO, J.; AN, G. Effect of 5,7-dimethoxyflavone on Bcrp1-mediated transport of sorafenib *in vitro* and *in vivo* in mice. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 117, p. 27-34, 2018.

BATISTA, T. M. **Avaliação da toxicidade *in vitro* e *in vivo* do extrato hidroalcolólico das partes aéreas de *Zornia brasiliensis* Vog. (Fabaceae)**. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.

BFG – The Brazil Flora Group, Growing knowledge: an overview of Seed Plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, v. 66, p. 1085–1113, 2015.

BRASILVEIRO, L. A. S. A 7-metoxiflavona apresenta efeito tocolítico por modulação negativa da via Rho cinase e da calmodulina em ratas.

**Dissertação (Mestrado)** – Programa de Pós-Graduação em Produtos

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2018.

BRITO, A. D. F.; SILVA, A. S.; SOUZA, A. A. D.; FERREIRA, P. B.; SOUZA, I. L. L. D.; ARAUJO, L. C. D. C.; FÉLIX, G. S.; SAMPAIO, R. S.; SILVA, M. C. C.; TAVARES, R. L.; PEREIRA, R. A.; MIRANDA-NETO, M.; SILVA, B. A. Aortic response to strength training and *Spirulina platensis* dependent on nitric oxide and antioxidants. **Frontiers In Physiology**, v. 9, p. 1522, 2018.

COSTA, E. V.; MENEZES, L. R. A.; ROCHA, S. L.; BALIZA, I. R. S.; DIAS, R. B.; ROCHA, C. A. G.; BALIZA, I. R. S.; DIAS, R. B.; ROCHA, C. A. G.; SOARES, M. B. P.; BEZERRA, D. P. Antitumor properties of the leaf essential oil of *Zornia brasiliensis*. **Planta Medica**, v. 81, p. 563-5637, 2015.

FERREIRA, S. R. D. Atividade tocolítica *in vitro* do extrato etanólico e flavonoides isolados de *Zornia brasiliensis* Vogel (Leguminosae) em ratas. **Dissertação (Mestrado)** – Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2018.

FORTUNA-PEREZ, A. P.; LEWIS, G. P.; QUEIROZ, R. T.; SANTOS-SILVA J.; TOZZI, A. M. G. A.; RODRIGUES, K. F. Fruit as diagnostic characteristic to recognize Brazilian species of *Zornia* (Leguminosae, Papilionoideae). **Phytotaxa**, v. 219, n. 1, p.027–042, 2015.

GALVÃO, J.; DAVIS, B.; TILLEY, M.; NORMANDO, E.; DUCHEN, M. R.; CORDEIRO, M. F. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. **The FASEB Journal**, v. 28, n. 3, p. 1317-1330, 2014.

GOMES, J. M. **Avaliação da atividade antioxidante e fotoprotetora de *Calliandra umbellifera* e *Zornia brasiliensis* (Fabaceae)**. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

GURNEY, A. M. Mechanisms of drug-induced vasodilation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 46, p. 242 - 251, 1994.

HAIT, W. N. (Ed.). **Drug Resistance**. Springer Science & Business Media, v. 87, p. 165, 2012.

HANSLICK, J. L.; LAU, K.; NOGUCHI, K. K.; OLNEY, J. W.; ZORUMSKI, C. F.; MENNERICK, S.; FARBER, N. B. Dimethyl sulfoxide (DMSO) produces widespread apoptosis in the developing central nervous system. **Neurobiology of Disease**, v. 34, n. 1, p. 1-10, 2009.

KIM, B.; LEE, K.; CHINANNAI, K. S.; HAM, I.; BU, Y.; KIM, H.; CHOI, H. Y. Endothelium-independent vasorelaxant effect of *Ligusticum jeholense* root and rhizoma on rat thoracic aorta. **Molecules**, v. 20, n. 6, 10721-10733, 2015.

KOBAYASHI, H.; SUZUKI, R.; SATO, K.; OGAMI, T.; TOMOZAWA, H.; TSUBATA, M.; ICHINOSE, K.; ABURADA, M.; OCHIAI, W.; SUGIYAMA,

ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE *ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE AÇÃO EM AORTA DE RATO

- K.; SHIMADA, T. Effect of *Kaempferia parviflora* extract on knee osteoarthritis. **Journal of Natural Medicines**, p. 1-9, 2018.
- LIMA, J. P. M.; CAVALCANTE, F. A. Investigação da atividade espasmolítica de 7-metoxiflavona isolada de *Zornia brasiliensis* Vogel (Leguminosae). In XXVI Encontro de Iniciação Científica, 2018.
- LPWG (The Legume Phylogeny Working Group). Legume phylogeny and classification in the 21<sup>st</sup> century: Progress, prospects and lessons for other species-rich clades. **Taxon**, v. 62, p. 217-248, 2013.
- MACÊDO, C. L.; VASCONCELOS, L. H.; CORREIA, A. C. C.; MARTINS, I. R.; LIRA, D. P.; SANTOS, B. V. O.; CAVALCANTE, F. A.; SILVA, B. A. Mechanisms underlying vasorelaxation induced in rat aorta by galetin 3, 6-dimethyl ether, a flavonoid from *Piptadenia stipulacea* (Benth.) Ducke. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 19678-19695, 2014.
- MARTINELLI, A. M.; SANTOS, C. N. R.; MORAES, T. F.; RODRIGUES, G. J. In Endothelial Cells, the Activation or Stimulation of Soluble Guanylyl Cyclase Induces the Nitric Oxide Production by a Mechanism Dependent of Nitric Oxide Synthase Activation. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 38-45, 2018.
- Missouri Botanical Garden, 2017. <http://www.tropicos.org/Name/13035232> (accessed 06.10.17)
- NASCIMENTO, Y. M.; ABREU, L. S.; LIMA, R. L.; SILVA, A. D. S.; COSTA, V. C. O.; MELO, J. I. M.; SCOTTI, M. T.; SOBRAL, M. V.; ARAUJO, S. S.; GOMES-FILHO, M. A.; SILVA, M. S.; TAVARES, F. J. Zornioside, a dihydrochalcone C-glycoside, and other compounds from *Zornia brasiliensis*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2018.
- NASCIMENTO, Y.; ABREU, L.; LIMA, R.; MELO, J.; SILVA, M.; TAVARES, J. Identification of triterpenic saponin by HPLC-DADMS/MS in *Zornia brasiliensis*. **MOL2NET**, v. 2, p. 1-5, 2016.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.
- OLIVEIRA, F. R. M. B. Investigação da atividade espasmolítica de *Zornia brasiliensis* Vogel. (Leguminosae). In: **IV Encontro Unificado de Pesquisa e Extensão da UFPB**. João Pessoa-PB, 2016a.
- OLIVEIRA, F. R. M. B. **O extrato etanólico das partes aéreas de *Zornia brasiliensis* Vogel (Leguminosae) apresenta atividade antidiarreica em camundongos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Farmácia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016b.
- OLIVEIRA, F. R. M. B.; FERREIRA, S. R. D.; MORENO, G. T. A.; SILVA, A. D. S.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S.; CAVALCANTE, F. A. Avaliação da atividade antidiarreica do extrato etanólico obtido das partes aéreas de *Zornia brasiliensis* Vogel (Leguminosae) em camundongos. In: **IX**



ATIVIDADE VASORRELAXANTE DA 5,7-DIMETOXIFLAVONA ISOLADA DE  
*ZORNIA BRASILIENSIS* VOGEL (LEGUMINOSAE) E OUTROS MECANISMOS DE  
AÇÃO EM AORTA DE RATO

**Simpósio Brasileiro de Farmacognosia**, 2013, Goiânia. IX Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, 2013.

OLIVEIRA, F. R. M. B.; FERREIRA, S. R. D.; MORENO, G. T. A.; SILVA, A. D. S.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S.; CAVALCANTE, F. A. Ação espasmolítica de *Zornia brasiliensis* Vogel. (Leguminosae) envolve bloqueio do influxo de cálcio em íleo de cobaia. In: **IX Reunião da Federação de Sociedades de Biologia Experimental**, 2014, João Pessoa. Federação de Sociedades de Biologia Experimental - FeSBE Regional, 2014.

OLIVEIRA, L. M.; OLIVEIRA, T. S.; COSTA, R. M.; SOUZA GIL, E.; COSTA, E. A.; PASSAGLIA, R. D. C. A. T.; FILGUEIRA, F. P.; GHEDINI, P. C. The vasorelaxant effect of gallic acid involves endothelium-dependent and-independent mechanisms. **Vascular Pharmacology**, v. 81, p. 69-74, 2016c.

RANDO, J. G. Fabaceae. In: Flora do Brasil 2020 em construção. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em:<<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB115>>. Acesso em 20 de Setembro de 2016. 2016.

SALAHDEEN, H. M.; IDOWU, G. O.; SALAMI, S. A.; MURTALA, B. A.; ALADA, A. A. Mechanism of vasorelaxation induced by *Tridax procumbens* extract in rat thoracic aorta. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology**, v. 5, n. 2, p. 174, 2016.

SILVA, A. D. S.; CAVALCANTE-SILVA, L. H. A.; MATTA, C. B. B.; SILVA, D. F.; ARAÚJO, M. V.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S. Antinociceptive effect of 7-methoxyflavone isolated from *Zornia brasiliensis*. **Natural Product Research**, v. 27, n. 18, p. 1-5, 2013.

SONG, Y.; KIM, M. B.; KIM, C.; KIM, J.; HWANG, J. K. Adipocytes and High-Fat Diet-Induced Obese C57BL/6J Mice. **Journal of Medicinal Food**, v. 19, n. 12, p. 1111-1119, 2016.

STORCH, A. S.; MATTOS, J. D. ; ALVES,R.; GALDINO, I. S.; ROCHA, H. N . M. Methods of endothelial function assessment: description and applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 3, p. 262-273, 2017.

TEP-AREENAN, P.; SAWASDEE, P.; RANDALL, M. Possible mechanisms of vasorelaxation for 5,7-dimethoxyflavone from *Kaempferia parviflora* in the rat aorta. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 10, p. 1520-1525, 2010.

ZHAO, Y.; VANHOUTTE, P. M.; LEUNG, S. W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 129, n. 2, p. 83-94, 2015.

## CAPÍTULO 9

# ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

Anderson Barbosa GOMES <sup>1</sup>

Isabela Arrais RIBEIRO <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Orientadora / Pesquisadora na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)  
andersonbarbosa872@gmail.com

**RESUMO:** Plantas medicinais podem ser definidas como espécies vegetais que possuem em sua estrutura uma ou mais substâncias que podem ser usadas para benefício do ser humano de uma forma terapêutica. As substâncias terapêuticas presentes em plantas medicinais são chamadas de metabólitos secundários. Eles podem exercer várias funções como anti-inflamatória, antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, dentre outras. Uma planta medicinal que vem se destacando nos últimos anos é o *Caryocar brasiliense*, que, além de apresentar várias propriedades terapêuticas, pode trazer benefícios a muitos setores da sociedade, portanto o objetivo deste estudo foi apresentar as principais atividades biológicas do *Caryocar brasiliense* demonstradas na literatura. Para isso buscou-se estudos presentes na literatura nacional e internacional, eles tinham que respeitar os seguintes critérios: apresentar ano de publicação entre 2013 a 2018; descrever atividades biológicas da espécie *Caryocar brasiliense* que possam indicar algum benefício ao homem, seja de uma forma terapêutica ou em algum setor da sociedade; e constituir um estudo inédito de

pesquisa. Entre os estudos selecionados apenas 20 respeitaram os critérios propostos, onde foi possível observar principalmente as atividades anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e antiparasitária. Como conclusão, foi possível observar que a espécie *Caryocar brasiliense* possui diversas atividades biológicas, podendo ser principalmente usada na área da saúde e indústria representando novas perspectivas de criação e inovação de produtos em um futuro.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais. *Caryocar brasiliense*. Propriedades terapêuticas.

## 1. INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, antes mesmo do aparecimento da escrita, o homem utilizava plantas medicinais, no qual podem ser definidas como espécies vegetais que possuem em sua estrutura uma ou mais substâncias que podem ser usadas para benefício do ser humano de uma forma terapêutica (CARNEIRO *et al.*, 2014; SOUZA, 2017).

Há relatos que no Brasil, antes da colonização, os indígenas usavam algumas plantas de formas terapêuticas, sendo esse conhecimento passado aos colonizadores e alguns resistem até hoje, passando de geração para geração (AMARAL, 2014; BERTOLINO, 2018).

Atualmente calcula-se que cerca da metade das plantas existentes no planeta possa apresentar alguma substância terapêutica, tanto curativa como em prevenção de alguma doença (CARNEIRO *et al.*, 2014; MACHADO *et al.*, 2018).

Uma boa parte da população mundial faz uso de plantas para tratar doenças, demonstrando uma oportunidade de

destaque para o Brasil, que possui uma diversidade de 55.000 espécies descritas de plantas (CARNEIRO *et al.*, 2014).

As substâncias terapêuticas presentes em plantas medicinais são derivadas do seu metabolismo, e são chamadas de metabólitos secundários, elas podem ser compostos fenólicos, terpenos, taninos, flavonoides, entre outros (AMARAL, 2014).

Os metabólitos secundários podem ter uma grande diversidade de atividades, como, por exemplo, anti-inflamatória, antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, dentre outras. Vale salientar que se a planta não for usada de uma forma adequada e em uma dose correta, pode apresentar um risco de intoxicação ao indivíduo (SOUZA, 2017).

O interesse dos pesquisadores e da indústria sobre plantas medicinais cresce cada vez mais a cada ano, isso acontece principalmente em razão do custo elevado na fabricação de medicamentos e outras dificuldades, desde a obtenção da matéria prima até o produto finalizado (CARNEIRO *et al.*, 2014; FARIA-MACHADO *et al.*, 2015; SOUZA, 2017).

Entretanto mesmo com a adesão e confiança da população na utilização de produtos feitos a partir de plantas medicinais (fitoterápicos), deve-se procurar sempre fazer um estudo detalhado sobre suas propriedades antes de lançar qualquer produto no mercado, evitando assim riscos as pessoas (CARNEIRO *et al.*, 2014).

Uma planta medicinal que vem se destacando nos últimos anos é o *Caryocar brasiliense*, que, além de apresentar várias propriedades terapêuticas, pode trazer inúmeros benefícios a muitos setores da sociedade, como na avicultura e pecuária (ALVES *et al.*, 2014; FARIA-MACHADO *et al.*, 2015; RIBEIRO, 2015; FRASÃO, 2017).

O gênero *Caryocar* pertence à família Cayocaraceae, esse gênero engloba uma variedade de 16 espécies, e, dentre elas, 12 são encontradas nos ecossistemas brasileiros, sendo uma das principais estudadas o *Caryocar brasiliense* (FARIA-MACHADO *et al.*, 2015).

O *Caryocar brasiliense* pode chegar a uma altura de 10 metros, possui flores de cor amarela, e produz um fruto conhecido popularmente como pequi, ele é muito utilizado por populações locais na gastronomia, em pratos típicos, produção de cosméticos e também de forma terapêutica, pois alguns habitantes locais acreditam que ele combate dores de garganta e alguns problemas respiratórios, aceleram o processo de cicatrização, aliviam dores musculares e reumáticas e tem atividade afrodisíaca. (ALVES *et al.*, 2014; FARIA-MACHADO *et al.*, 2015; BERTOLINO, 2018).

O pequi se caracteriza por ter uma forma arredondada de cor verde e possuir um exocarpo variando de marrom a verde, um mesocarpo externo branco e um mesocarpo interno, que é a parte do fruto que pode ser consumida, e também de onde pode ser extraído um óleo, esse mesocarpo interno possui cor variando entre amarelo e laranja e, por fim, o pequi apresenta um endocarpo formado de espinhos protegendo a semente (ALVES *et al.*, 2014; FARIA-MACHADO *et al.*, 2015).

O pequi apresenta uma média de 360 calorias em cerca de 100 gramas do fruto, podendo-se dizer que ele possui um bom valor energético, ele tem como característica uma alta concentração de ácidos graxos insaturados, cerca de 60%, dentre eles é possível destacar o ácido mirístico, linolênico, esteárico e com uma maior prevalência do ácido oleico. (ALVES *et al.*, 2014; FARIA-MACHADO *et al.*, 2015; BERTOLINO, 2018).

Esse fruto também possui um alto nível dos íons magnésio, zinco, manganês e potássio, podendo ter certa prevalência de algum deles dependendo do clima, da composição do solo, e da altitude de onde foi cultivada a planta (ALVES *et al.*, 2014; BERTOLINO, 2018).

Além de íons, o pequi também apresenta uma quantidade considerável de vitaminas A e C, e vitaminas do complexo B (AMARAL, 2014; BERTOLINO, 2018).

Do pequi é possível se extrair um óleo, com vastas propriedades terapêuticas, há muitas formas de extrair esse óleo, porém as mais conhecidas são a empregada em comunidades, com a fervura do fruto devidamente descascado por quase 1 hora, então com a diferença de densidade entre a água e óleo e outras propriedades físicas, é possível a extração, porém o rendimento não é tão eficaz (ALVES *et al.*, 2014; AMARAL, 2014; FARIA-MACHADO *et al.*, 2015).

Outra forma que ele pode ser extraído é por processos industriais, utilizando solventes como, por exemplo, hexano, etanol e o isopropanol, e equipamentos específicos como o soxhlet (AMARAL, 2014; FARIA-MACHADO *et al.*, 2015; BERTOLINO, 2018).

Portanto o objetivo deste estudo foi apresentar as principais atividades biológicas do *Caryocar brasiliense* que trazem algum benefício ao homem ou a sociedade, demonstradas na literatura.

## **2. METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo bibliográfico e exploratório nas principais bases de dados nacionais e internacionais (SciELO,

Pubmed, Science Direct e Google acadêmico), entre os anos de 2013 e 2018.

Buscou-se pelos descritores: “*Caryocar brasiliense*”, “*Caryocar*”, “óleo do *Caryocar brasiliense*”, “extrato da folha do *Caryocar brasiliense*”, “extrato da casca do *Caryocar brasiliense*”, “pequi” e as associações desses termos.

Para serem incluídos nesse estudo, as pesquisas presentes na literatura nacional e internacional tinham que respeitar os seguintes critérios: 1. Apresentar ano de publicação entre 2013 a 2018; 2. Descrever atividades biológicas da espécie *Caryocar brasiliense* que possam indicar algum benefício ao homem, seja de uma forma terapêutica ou em algum setor da sociedade; 3. Constituir um estudo inédito de pesquisa.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Entre os estudos selecionados apenas 21 (Tabela 1) respeitaram os critérios propostos, onde foi possível observar principalmente as atividades anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e antiparasitária.

Ainda vale salientar que as outras propriedades encontradas nesse estudo bibliográfico, embora menos frequentes na literatura, também tem sua importância ao homem.

**Tabela 1.** Estudos selecionados

Título	Primeiro autor	Ano	Atividade biológica
Determinação do potencial antioxidante <i>in vitro</i> de frutos do cerrado brasileiro	Morais	2013	Antioxidante, pela captura de radicais livres.
Eficácia <i>in vitro</i> de extratos aquosos de plantas no controle de nematódeos gastrintestinais de bovinos	Fonseca	2014	Antiparasitária, contra <i>Trichostrongylus</i> , <i>Cooperia</i> , <i>Haemonchus</i> , <i>Bunostomum</i> e outros em bovinos.
Methylic and ethylic biodiesels from pequi oil ( <i>Caryocar brasiliense</i> Camb.): Production and thermogravimetric studies	Silva	2014	Novo produto, desenvolvimento de biodiesel a base do óleo da espécie <i>Caryocar brasiliense</i>
Avaliação da segurança e eficácia do extrato de <i>Caryocar brasiliense</i> obtido por CO <sub>2</sub> supercrítico e sua aplicação como ativo para formulações antissépticas	Amaral	2014	Antibacteriana, contra as bactérias <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .



ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO  
BIBLIOGRÁFICO

<p>Avaliação do potencial quimiopreventivo do óleo de Pequi (<i>Caryocar brasiliense camb</i>) na hepatocarcinogênese quimicamente induzida em camundongos</p>	<p>Palmeira</p>	<p>2014</p>	<p>Quimioprevent., reduzindo lesões pré-neoplásicas no fígado.</p>
<p>Biossorção dos íons Cd<sup>2+</sup> e Pb<sup>2+</sup> utilizando a biomassa casca de pequi (<i>Caryocar brasiliense camb</i>) modificada com ácido cítrico</p>	<p>Nascimento</p>	<p>2014</p>	<p>Biossorção, remoção dos metais Cd<sup>2+</sup> e Pb<sup>2+</sup> do meio ambiente.</p>
<p>Phenolic compounds and antioxidant activity of extracts of pequi peel (<i>Caryocar brasiliense Camb.</i>)</p>	<p>Monteiro</p>	<p>2015</p>	<p>Antioxidante, pela remoção de radicais livres.</p>
<p><i>Caryocar brasiliense camb</i> protects against genomic and oxidative damage in urethane-induced lung carcinogenesis</p>	<p>Colombo</p>	<p>2015</p>	<p>Antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo causado por uretano.</p>
<p>Bioprospecção antimicrobiana do óleo extraído e comercial de pequi (<i>Caryocar brasiliense cambess.</i>)</p>	<p>Xavier</p>	<p>2015</p>	<p>Antibacteriana, contra <i>Escherichia coli</i>.</p>

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

Extratos de plantas do Cerrado com eficácia <i>in vitro</i> contra <i>Staphylococcus spp.</i> e <i>Escherichia coli</i> de bovinos	Ribeiro	2015	Antibacteriana, pelo extrato etanólico contra <i>Staphylococcus spp.</i> e <i>Escherichia coli</i> de bovinos.
A ação do óleo de pequi ( <i>Caryocar brasiliense</i> ) no processo cicatricial de lesões cutâneas em ratos	Bezerra	2015	Anti-inflamatória, por diminuição no número de células inflamatórias.
Evaluation of the Effects of Some Brazilian Medicinal Plants on the Production of TNF- $\alpha$ and CCL2 by THP-1 Cells	Gusman	2015	Anti-inflamatória, pela inibição de TNF- $\alpha$ (fator de necrose tumoral $\alpha$ ).
Avaliação <i>in vitro</i> da atividade leishmanicida do óleo essencial do <i>Caryocar brasiliense</i>	Dantas	2015	Antiparasitária, contra <i>Leishmania chagasi</i> .
Phytochemical Analysis and Antifungal Activity of Extracts	Breda	2016	Antifúngica, contra as espécies <i>Alternaria alternata</i> ,

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

<p>from Leaves and Fruit Residues of Brazilian Savanna Plants Aiming Its Use as Safe Fungicides</p>			<p><i>Alternaria solani</i> e <i>Venturia pirina</i>.</p>
<p>Desenvolvimento, caracterização e avaliação da biocompatibilidade de compósito a base de colágeno e óleo da polpa de pequi (<i>Caryocar brasiliense camb.</i>)</p>	<p>Rabbers</p>	<p>2016</p>	<p>Novo produto, desenvolvimento de biomaterial com colágeno e óleo de pequi.</p>
<p>Association between interleukin 6 -174 G/C promoter gene polymorphism and runners' responses to the dietary ingestion of antioxidant supplementation based on pequi (<i>Caryocar brasiliense Camb.</i>) oil: a before-after study</p>	<p>Vilela</p>	<p>2016</p>	<p>Anti-inflamatória, pela diminuição de interleucina-6 e outros marcadores inflamatórios.</p>
<p>Pequi (<i>Caryocar brasiliense Camb.</i>) almond oil attenuates carbon</p>	<p>Torres</p>	<p>2016</p>	<p>Anti-inflamatória, por diminuir os níveis de interleucinas, leucotrienos e</p>

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

tetrachloride-induced acute hepatic injury in rats: Antioxidant and anti-inflammatory effects			TNF- $\alpha$ (fator de necrose tumoral $\alpha$ ).
<i>Caryocar brasiliense</i> oil improves cardiac function by increasing Serca2a/PLB ratio despite no significant changes in cardiovascular risk factors in rats	Oliveira	2017	Anti-inflamatória, reduzindo os triglicerídeos e algumas características inflamatórias.
Estratégia tecnológica aplicada em carne de frango ( <i>Gallus gallus domesticus</i> ): adição de antioxidantes naturais do resíduo da juçara ( <i>Euterpe edulis</i> ) e do pequi ( <i>Caryocar brasiliense</i> ) e atividade antimicrobiana do extrato do pequi	Frasão	2017	Antibacteriana, contra <i>Salmonella enterica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter coli</i> , <i>E. coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isoladas de frangos.
Avaliação do potencial inseticida de extratos de <i>Caryocar brasiliense</i>	Baracho	2018	Antiparasitária, contra <i>Lutzomyia longipalpis</i> .

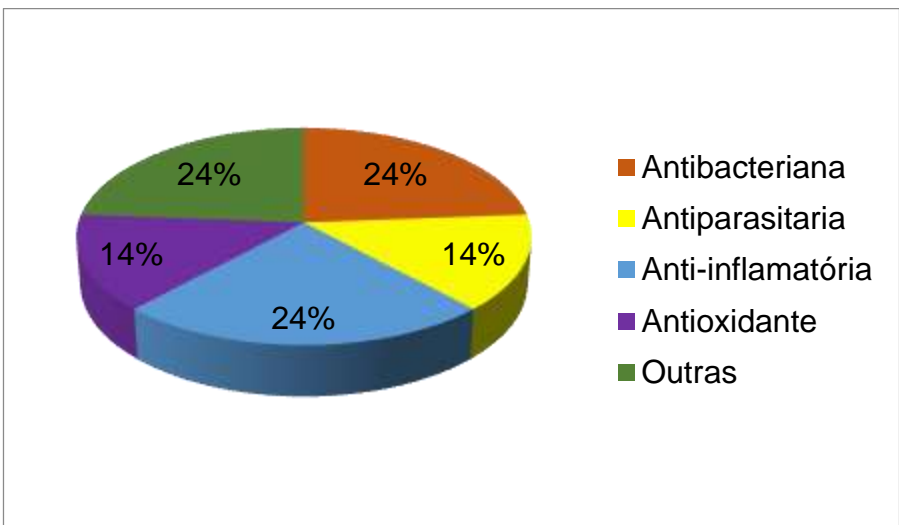
ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO BIBLIOGRÁFICO

(Caryocaraceae) sobre *lutzomyia longipalpis* (diptera: psychodidae)

<p>Avaliação antibacteriana do extrato aquoso da folha de <i>Caryocar brasiliense cambess.</i> (Caryocaraceae).</p>	<p>Machado</p>	<p>2018</p>	<p>Antibacteriana, pelo extrato da folha contra <i>Staphylococcus aureus.</i></p>
---	----------------	-------------	---

Fonte: Dados do autor

Seguindo os critérios propostos foi possível constatar que a maioria dos estudos abordava as atividades antibacteriana e anti-inflamatória, porém foi encontrado o mesmo número de estudos para uma categoria que classificamos como “outras”, pois não se encaixaram em nenhuma das outras propriedades.



Fonte: Dados do autor

Como foi observado a atividade antibacteriana se mostrou presente principalmente nos extratos da planta, seja com a folha ou a casca, várias bactérias mostraram ter certa sensibilidade a esses extratos, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* (AMARAL, 2014; RIBEIRO, 2015; XAVIER *et al.*, 2015; FRASÃO, 2017; MACHADO *et al.*, 2018 ).

Essa sensibilidade pode ser explicada pela alta concentração de taninos nos extratos da folha e da casca do pequi. Os taninos são metabólitos secundários, classificados como compostos fenólicos que podem inibir enzimas, interferir na complexação de íons e no metabolismo e estabilidade das membranas dos microrganismos podendo gerar sua morte (AMARAL, 2014; RIBEIRO, 2015).

Outra atividade constatada importante, que os extratos e o óleo obtiveram, foi à antiparasitária, tanto parasitas humanos como os de animais apresentaram alguma sensibilidade, a exemplo temos as espécies *Leishmania chagasi*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Bunostomum*, *Oesophagostomu* e *Lutzomyia longipalpis* (FONSECA *et al.*, 2014; DANTAS, 2015; BARACHO, 2018).

Essa propriedade é gerada por causa da presença dos taninos e flavonoides, pois inibem o crescimento desses parasitas ou desencadeiam a sua morte, principalmente por alterações na permeabilidade das membranas, alterações no citoplasma e núcleo, então em um futuro próximo a saúde pública, bem como área veterinária poderão ser beneficiadas com produtos a base do *Caryocar brasiliense* (FONSECA *et al.*, 2014; BARACHO, 2018).

Quanto à atividade anti-inflamatória o óleo demonstrou ser mais eficaz, vários testes em animais e humanos revelaram que óleo de pequi diminuía os níveis de IL-6 (interleucina-6), TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$ ), leucotrienos, entre outros marcadores inflamatórios (GUSMAN *et al.*, 2015; BARROS *et al.*, 2015; TORRES *et al.*, 2016; VILELA *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Essa capacidade anti-inflamatória do óleo pode ser atribuída principalmente por sua grande concentração de ácidos graxos insaturados, se destacando o ácido oleico e o palmítico, esses compostos podem atuar em diversas etapas do processo inflamatório, como na adesão e migração celular, podendo diminuir o quadro inflamatório (BARROS *et al.*, 2015; TORRES *et al.*, 2016).

No caso da atividade antioxidante estudos mostraram que os compostos fenólicos, e as vitaminas A e C presentes no pequi e também nas folhas e cascas do pequizeiro, possuíam atividade antioxidante, essas substancias apresentavam características antioxidantes por exercer a captura de radicais livres, e modular a peroxidação lipídica (MORAIS *et al.*, 2013; COLOMBO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2015).

Além das atividades citadas, alguns estudos sugerem que o *Caryocar brasiliense* tem alguma atividade antifúngica, foi possível observar que ele possui uma certa atividade contra os fungos *Alternaria alternata*, *Alternaria solani* e *Venturia pirina*, podendo ser também por causa da concentração de taninos (AMARAL, 2014; BREDA *et al.*, 2016).

As propriedades quimiopreventiva (no fígado), de biossorção, e desenvolvimento de novos produtos como o biodiesel, não são tão presentes na literatura, mesmo em estudos fora do período estipulado nessa pesquisa, porém são

características que tornam o fruto bem relevante no cenário da ciência, por isso mais testes sobre essas propriedades seria o mais adequado a ser feito (PALMEIRA, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2014; RABBERS, 2016).

#### 4. CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a espécie *Caryocar brasiliense* possui diversas atividades biológicas, podendo ser principalmente usada na área da saúde e indústria representando novas perspectivas de criação e inovação de produtos em um futuro.

#### REFERÊNCIAS

- ALVES, A. M.; FERNANDES, D. C.; SOUSA, A. G. O.; NAVES, R. V. . Características físicas e nutricionais de pequis oriundos dos estados de Tocantins, Goiás e Minas Gerais. **Braz. J. Food Technol.**, Campinas, v. 17, n. 3, p. 198-203, 2014.
- AMARAL, L. F. B. . Avaliação da segurança e eficácia do extrato de *Caryocar brasiliense* obtido por CO<sub>2</sub> supercrítico e sua aplicação como ativo para formulações antissépticas. **Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas**, p. 37-115, 2014.
- BARACHO, A. O. . Avaliação do potencial inseticida de extratos de *Caryocar brasiliense* (Caryocaraceae) sobre *lutomyia longipalpis* (diptera: psychodidae). **Tese de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha**, p. 21-37, 2018.
- BERTOLINO, J. F. . Biomaterial de quitosana, gelatina e óleo de pequi: obtenção, caracterização, avaliação da biocompatibilidade e da atividade antimicrobiana. **Tese de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Federal de Goiás**, p. 9-15, 2018.
- BEZERRA, N.K.M.S.; BARROS, T.L.; COELHO, N.P.M.F. . A ação do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) no processo cicatricial de lesões cutâneas em ratos. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.17, n.4, p.875-880, 2015.



ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO  
BIBLIOGRÁFICO

- BREDA, C. A.; GASPERINI, A. M.; GARCIA, V. L.; MONTEIRO, K. M.; BATAGLION, G. A.; EBERLIN, M. N.; Marta Cristina Teixeira DUARTE, M. C. T. . Phytochemical Analysis and Antifungal Activity of Extracts from Leaves and Fruit Residues of Brazilian Savanna Plants Aiming Its Use as Safe Fungicides. **Nat. Prod. Bioprospect**, p. 195-204, 2016.
- CARNEIRO, F. M.; SILVA, M. J. P.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. G.; COSTA, J. D. TENDÊNCIAS DOS ESTUDOS COM PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais**, v.3, n.2, p.44-75, 2014.
- COLOMBO, N. B. R.; RANGEL, M. P.; MARTINS, V.; HAGE, M.; GELAIN, D. P.; BARBEIRO, D. F.; GRISOLIA, C. K.; PARRA, E. R.; CAPELOZZI, V. L. . *Caryocar brasiliense* camb protects against genomic and oxidative damage in urethane-induced lung carcinogenesis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.48, n.9, p. 852-862, 2015.
- DANTAS, E. P. V. . Avaliação in vitro da atividade leishmanicida do óleo essencial do *Caryocar brasiliense*. **Tese de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Universidade do Vale do Paraíba**, p. 12-33, 2015.
- FARIA-MACHADO, A.F. et al. Discrimination of pulp oil and kernel oil from pequi (*Caryocar brasiliense*) by fatty acid methyl esters fingerprinting, using gc-fid and multivariate. **Analysis Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.63, n.45, p.10064-10069, 2015.
- FONSECA, L. D.; VIEIRA, T. M.; LÁZARO, S. F.; SILVA, M. L. F.; FERREIRA, A. V. P.; BASTOS, G. A.; MORAIS-COSTA, F.; MARTINS, E. R.; DUARTE, E. R. . Eficácia *in vitro* de extratos aquosos de plantas no controle de nematódeos gastrintestinais de bovinos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 42, p. 1-8, 2014.
- FRASÃO, B. S. . Estratégia tecnológica aplicada em carne de frango (*Gallus gallus domesticus*): adição de antioxidantes naturais do resíduo da juçara (*Euterpe edulis*) e do pequi (*Caryocar brasiliense*) e atividade antimicrobiana do extrato do pequi. **Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da Universidade Federal Fluminense**, p.18-23, 2017.
- GUSMAN, G. S.; CAMPANA, P. R. V.; CASTRO, L. C.; CASTILHO, R. O.; TEIXEIRA, M. T.; BRAGA, F. C. . Evaluation of the Effects of Some Brazilian Medicinal Plants on the Production of TNF- $\alpha$  and CCL2 by THP-1 Cells. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1-8, 2015.
- IZABELLA, C. O. R. . Extratos de plantas do Cerrado com eficácia *in vitro* contra *Staphylococcus* spp. e *Escherichia coli* de bovinos. . **Tese de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produção Animal da Universidade Federal de Minas Gerais**, p. 14-38, 2015.

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO  
BIBLIOGRÁFICO

- MACHADO, D. S.; ABREU, S. G. F.; LAMOUNIER, L. O.; NEGREIROS, D. Avaliação antibacteriana do extrato aquoso da folha de *Caryocar brasiliense cambess.* (Caryocaraceae). **Visão Acadêmica**, v.19, n.1, p. 6-12, 2018.
- MONTEIRO, S. S.; SILVA, R. R.; MARTINS, S. C. S.; BARIN, J. S.; ROSA, C. S. . Phenolic compounds and antioxidant activity of extracts of pequi peel (*Caryocar brasiliense* Camb.). **International Food Research Journal**, v.22, n.5, p. 1985-1992, 2015.
- MORAIS, M. L.; SILVA, A. C. R.; ARAÚJO, C. R. R.; ESTEVES, E. A.; DESSIMONI-PINTO, A. V. . Determinação do potencial antioxidante *in vitro* de frutos do cerrado brasileiro. **Rev. Bras. Frutic.**, v. 35, n. 2, p. 355-360, 2013.
- NASCIMENTO, J. M.; SILVA, B. S.; CHAVES, M. D.; OLIVEIRA, J. D. . Biossorção dos íons Cd<sup>2+</sup> e Pb<sup>2+</sup> utilizando a biomassa casca de pequi (*Caryocar brasiliense camb*) modificada com ácido cítrico. **Revista de ciências ambientais**, v.8, n.1, p.58-68, 2014.
- OLIVEIRA, L. O.; MORENO, L. G.; MELO, D. S.; COSTA-PEREIRA, L. V.; CARVALHO, M. M. F.; SILVA, P. H. E.; ALVES, A. M.; MAGALHÃES, F. C.; DIAS-PEIXOTO, M. F.; ESTEVES, E. A. . *Caryocar brasiliense* oil improves cardiac function by increasing Serca2a/PLB ratio despite no significant changes in cardiovascular risk factors in rats. **Lipids in Health and Disease**, p. 1-6, 2017.
- PAMEIRA, S. M. . Avaliação do potencial quimiopreventivo do óleo de Pequi (*Caryocar brasiliense camb*) na hepatocarcinogênese quimicamente induzida em camundongos. **Tese de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Universidade de São Paulo**, p. 29-61, 2014.
- RABBERS, A. S. . Desenvolvimento, caracterização e avaliação da biocompatibilidade de compósito a base de colágeno e óleo da polpa de pequi. (*Caryocar brasiliense camb.*). **Tese de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Universidade Federal de Goiás**, p. 2-20, 2016.
- SILVA, T. A.; ASSUNÇÃO, R. M. N.; VIEIRA, A. T.; OLIVEIRA, M. F.;; BATISTA, A. C. F. . Methylic and ethylic biodiesels from pequi oil (*Caryocar brasiliense Camb.*): Production and thermogravimetric studies. **Fuel**, v.136, p. 10-18, 2014.
- SOUZA, R. N. . Potencial do óleo essencial de *Lippia alba* no controle de *Meloidogyne javanica* em plantas alface. **Trabalho de conclusão de Tecnologia em Agroecologia do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia**, p. 4-15, 2017.
- TORRES, L. R. O.; SANTANA, F. C.; LEAL, F. L. T.; MELO, I. L. P.; YOSHIME, L. T.; NETO, E. M. M.; SEELAENDER, M. C. L.; C. M. M. ARAÚJO; COGLIATI, B.; FILHO, J. M. . Pequi (*Caryocar brasiliense*

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DA ESPÉCIE *Caryocar brasiliense*, UM ESTUDO  
BIBLIOGRÁFICO

*Camb.*) almond oil attenuates carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in rats: Antioxidant and anti-inflammatory effects. *Food and Chemical Toxicology*. n.97, p. 205-216, 2016.

VILELA, A. L. M.; RIBEIRO, F. I.; GRISOLIA, C. K. . Association between interleukin 6 -174 G/C promoter gene polymorphism and runners' responses to the dietary ingestion of antioxidant supplementation based on pequi (*Caryocar brasiliense Camb.*) oil: a before-after study. **Genetics and Molecular Biology**, v.39, n. 4, p.554-566, 2016.

XAVIER, A. C. A.; VIANA, D. M. N.; PRINCE, P. M. A.; LACERDA, G. A. . Bioprospecção antimicrobiana do óleo extraído e comercial de pequi (*Caryocar brasiliense cambess.*). **I Simpósio de Engenharia de Alimentos da UFGM – SIMEALI**, p. 137-140, 2015.

## CAPÍTULO 10

# ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Monike Ellen Caetano GOMES<sup>1</sup>

Liviani da Silva FARIAS<sup>1</sup>

Jorge Luiz Silva ARAÚJO-FILHO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandas do curso de Farmácia, UFCG

<sup>2</sup> Orientador/Biólogo, Mestre em Patologia UFPE, Doutor em biotecnologia UFPE.

monikefarmacia.caetano@gmail.com.br

**RESUMO:** Nos últimos anos as bactérias tem desenvolvido cada vez mais mecanismos e formas de resistir aos antimicrobianos, conseqüentemente as escolhas para tratar algumas infecções tendem a diminuir e deixar a população cada vez mais vulnerável e com poucas opções de tratamento. Por isso, é preciso minimizar os grandes impactos do constante aumento de cepas bacterianas resistentes, através de ações que venham evitar esse crescimento, assim, faz-se necessário que equipes multidisciplinares de saúde em especial os farmacêuticos possam promover campanhas no intuito de garantir o uso racional desses medicamentos a fim de conscientizar a população sobre o risco do uso indiscriminado de antimicrobianos. Um dos fatos que precisa ser analisado criteriosamente é se a RDC 44/2010 vem sendo cumprida como deveria, pois sabe-se que os antimicrobianos só devem ser dispensados com retenção de receita. Medicamentos dessa classe precisam de um controle especial visando evitar um significativo aumento na resistência bacteriana, assim como selecionar os usuários desses medicamentos, para que impeça as pessoas de realizem a automedicação que é um dos fatores preponderantes ao número alarmante de bactérias multirresistentes. Deve-se garantir que a população tenha mais

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

acesso a educação em saúde para que assim possa se promover o uso racional de medicamentos e prevenir o aumento da resistência bacteriana.

**Palavras-chave:** Resistência Bacteriana. Uso racional. Farmacêutico.

### 1. INTRODUÇÃO

A palavra antibiótico se origina do grego anti – biotikos que por sua vez significa: Contra um ser vivo. Esses fármacos são tidos como toda e qualquer substância que possua a capacidade de combater determinado microrganismo capaz de causar infecções (REAL et al., 2017).

Tais fármacos foram descobertos na primeira metade do século XX. São compostos naturais ou sintéticos que possuem a capacidade de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias, assim atuam diminuindo enormemente os índices de mortalidade, porém a utilização de maneira inadequada desses fármacos, tem levado ao crescimento alarmante da resistência bacteriana (FRANCO, et al. 2015; MARTINS et al. 2014).

Os antibióticos pertencem a uma classe de medicamentos que se faz indispensável ao uso da população. Sem os mesmos, poderia ser inviável a assistência a saúde principalmente no que diz respeito a realização de procedimentos cirúrgicos, transplantes, e terapias citotóxicas, a sua ausência ainda poderia acerretar uma população vulnerável a infecções mortais. Sabe-se que a utilização desses fármacos revolucionou inúmeras doenças infecciosas acarretando uma melhora acentuada na saúde pública, reduzindo significativamente o índice de mortalidade e

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

morbidade, sua ausência acarretaria perdas significativas na expectativa de vida da população (FREITAS et al., 2015; DA SILVA MARTINS et al., 2015).

Segundo Mølstad et al. (2017) o aumento dos usuários de antimicrobianos e dos níveis de resistência bacteriana tem sido um grande desafio para a saúde pública. Nos últimos anos a resistência de alguns microorganismos passaram a ser de grande interesse em todo o mundo pois a mesma tem causado um grande impacto na saúde humana e animal estando associada também a poluição ambiental. (BARRERA et al., 2017).

De acordo com Beel et al. (2014) o uso de antimicrobianos nos últimos 50 anos tem exercido pressão seletiva sobre bactérias suscetíveis e com isso pode está favorecendo a sobrevivência de cepas resistentes. Foi descoberto que o consumo de antibióticos está diretamente relacionado ao desenvolvimento da resistência a essa classe de fármacos, o aumento no consumo desses medicamentos produz resistência não so no nível individual do paciente, também esta associado a produção de resistência aos níveis comunitários, o que pode prejudicar uma grande parcela da população.

Segundo Freitas et al. (2015) esses fármacos fazem parte da classe de medicamentos mais utilizada pela população, atuando no tratamento de infecções causadas por bactérias, fato esse que torna essa classe passível de receituário médico. Segundo a RDC nº 20 de 5 de maio de 2011, todo e qualquer medicamento classificado como antimicrobiano deverá possuir controle especial, ou seja a dispensação do deve ser efetuada mediante apresentação da prescrição realizada por profissional habilitado.

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Devido a essa classe pertencer ao controle especial ou seja sua dispensação ser realizada apenas com a retenção a receita (que possui validade de 10 dias após a data de emissão), engloba-se a atenção farmacêutica envolvendo a assistência ao paciente prestes a realizar determinada antibioticoterapia, a fim de promover uma orientação que possa prevenir, identificar e resolver problemas relacionados ao uso de determinado medicamento, pois sabe-se que o aparecimento de microrganismos multirresistentes é resultante do uso inadequado de antibióticos. Por esse motivo faz-se necessário promover o uso racional desses medicamentos (MARTINS et al., 2014; REAL et al., 2017).

Atualmente percebeu-se que alguns fármacos pertencentes a classe dos antimicrobianos vem perdendo a eficácia com o aparecimento de microrganismos resistentes podendo assim nos levar de volta a era pré-antibiótica, onde as pessoas tendem a ter graves infecções e os medicamentos não consigam mais combater os agentes infecciosos, por isso faz-se necessário que sejam aplicadas novas estratégias na tentativa de combater a evolução da resistência bacteriana, tais medidas devem ser tomadas inicialmente a nível municipal, promovendo informação a população para que a comunidade saiba como deve se proceder a utilização de antibióticos, preconiza-se também que haja um plano de ação no sentido de aumentar a vigilância epidemiológica para que possa existir uma pratica clínica mais elaborada, e voltada para o combate da resistência bacteriana (DA SILVA MARTINS et al., 2015).

O surgimento de bactérias multirresistentes seja nos humanos ou em animais, mostra que a população necessita de intervenções relacionadas ao padrão de utilização desses fármacos urgentemente, promovendo o uso racional dos

mesmos. Por isso é importante que o profissional farmacêutico amplie a sua participação na comunidade, pois compete a esses profissionais a dispensação de antimicrobianos, além da dispensação é ele que deve orientar a população sobre os assuntos relacionados a uso correto de determinado medicamento, assim como as interações medicamentosas (RAMALHINHO et al., 2015; DE CARVALHO et al., 2017).

Sabendo que a resistência bacteriana tem crescido drasticamente nas últimas décadas o objetivo desse estudo é relatar as principais atitudes que acarretam na resistência desses microrganismos, como se dão os mecanismos para o combate das bactérias e os artifícios que as as mesmas realizam para resistir aos fármacos presentes no mercado. Também são ressaltadas atividades que profissionais multidisciplinares com ênfase nos farmacêuticos podem e devem desenvolver para juntamente com a população evitar que os índices de bactérias multirresistentes continuem crescendo, e podendo interferir na qualidade dos fármacos utilizados para esses fins, o que pode acarretar em um retorno a era pré-biótica.

## 2. MATERIAIS E MÉTODO

Foi realizada uma revisão da literatura, a fim de descrever sobre antibióticos, restência bacteriana, e possíveis interveções que podem ser realizadas pelos farmacêuticos e grupos multidisciplinares de saúde a fim de minimizar essa crescente resistência de microrganismos.

Como critério de inclusão o material que foi selecionado precisava ter sido escrito ou publicado nos últimos 5 (cinco)



## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Anos, ou seja de 2013 a 2018, e que destacassem os critérios de resistência bacteriana.

Levantamento de dados

Foram analisados artigos, teses, dissertações através das plataformas digitais: Science Direct, Pubmed e Scielo, além de informações disponíveis no portal da ANVISA e do Ministério da Saúde. Foram selecionados 50 artigos e documentos, dos quais 28 se enquadraram nos critérios de inclusão.

Análise do material

Após a coleta do material, foi realizada a leitura, onde foi verificado se as informações principais para esse trabalho foram abordadas, todo o material foi analisado criteriosamente a fim de estabelecer uma compreensão, uma atualização do cenário atual relacionado a resistência de microorganismos e aprofundar o conhecimento sobre determinado tema.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira metade do século XX caracterizou-se por uma das mais importantes realizações da medicina: a descoberta da penicilina, e conseqüentemente de todos os antibióticos desenvolvidos posteriormente (LAXMINARAY et al., 2013).

Esses antibióticos tinham na sua composição espécies de microorganismos que impediam crescimento de outros microorganismos, observando tal fato o homem começou a associar os antibióticos a formas de tratamento de doenças infecciosas. Essa classe medicamentos diferenciam-se entre si nas propriedades físicas, químicas, farmacológicas no espectro e mecanismo de ação (GOODMAN; GILMANS, 2008 apud BAPTISTA, 2013).

## Mecanismo de ação dos antibióticos

Uma característica peculiar dos antibióticos é que eles podem ser classificados como bacteriostáticos, que vão atuar inibindo o crescimento bacteriano, mantendo as bactérias estacionadas na fase de crescimento porém, sem matar as células, e bactericidas que possuem um mecanismo capaz de promover a morte celular (OCAMPO, et al., 2014). Para serem definidos ideais os antibióticos podem possuir algumas características, por exemplo, possuir um alvo seletivo, espectro estreito, baixo nível tóxico e elevado nível terapêutico, poucas reações adversas, uma boa absorção e boa distribuição (BAPTISTA, 2013).

Segundo Franco et al. (2015) é necessário conhecer os mecanismos de ação dos antimicrobianos para que se possa entender o grau de toxicidade e seletividade, e com isso contribuir para o uso racional de tais medicamentos. Dentre os mecanismos conhecidos, existem 5 que são estudados como mecanismos principais.

- Inibição da Síntese da Parede celular: São exemplos dessa classe os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos como, as Penicilinas, Cefalosporinas, os Carbapenems e Monobactams, esses fármacos vão atuar inibindo a síntese do peptidoglicano que é o principal constituinte da parede bacteriana, para isso é necessário que esses fármacos se liguem as PLP (Proteínas Ligadoras de Penicilina) que são as responsáveis pelo passo final da síntese da parede bacteriana (COSTA, 2017; ANVISA, 2018).
- Inibição da Síntese de Proteínas: O inibidor dessa síntese vai se ligar no ribossomo 70s na unidade 30s ou 50s afim de interromper a multiplicação. Tem como fármacos pertencentes a esta classe os Aminoglicosídeos e as

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

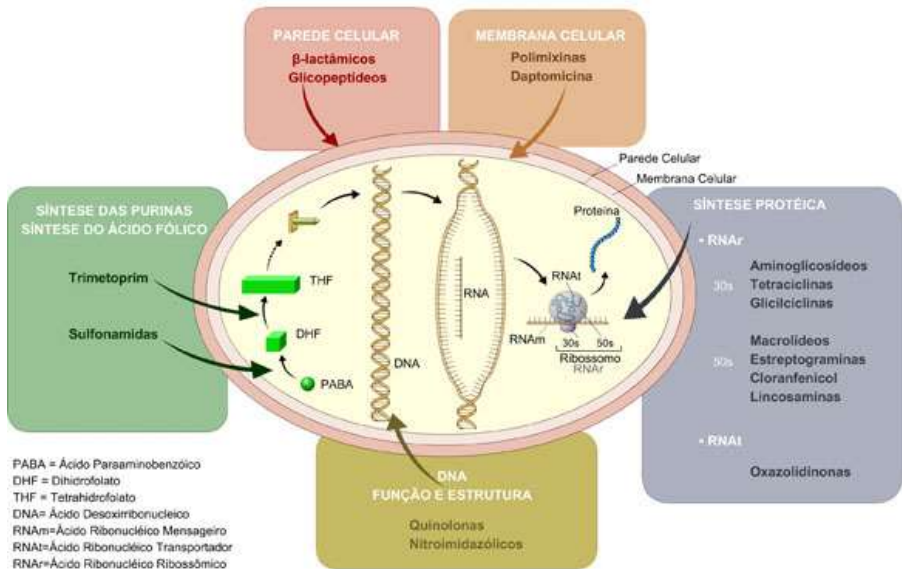
Tetraciclínas que ligam-se a fração 30s, os Anfenicóis, os Macrólitos ou Macrolídeos, e a Lincosamida que fazem ligação com a subunidade 50s, e as Oxazolinidonas que também atuam inibindo a síntese proteica. (BAPTISTA, 2013; FRANCO et al., 2017; ANVISA, 2018).

- Inibição da replicação de ácidos nucleicos e da transcrição: Essa classe tem como representantes as Quinolonas, que atuam inibindo a atividade da DNA girase ou da topoisomerase II, que são enzimas essenciais a sobrevivência bacteriana, e a Rifampicina que inibe a síntese de RNA bacteriano ao inibir a subunidade beta da RNA-polimerase, consequentemente bloqueia o início da transcrição do RNA (FRANCO et al., 2017; BAPTISTA 2013; ANVISA, 2013).
- Dano a membrana plasmática: Fármacos que atuam por esse mecanismo são as polimixinas que vão interagir com a molécula de polissacarídeo da membrana externa de bactérias gram-negativas, promovendo uma saída de Cálcio e Magnésio que são eletrólitos fundamentais para a estabilidade da membrana (ANVISA, 2018; FRANCO et al., 2017).
- Inibição de metabólitos essenciais: O principal representante dessa classe são as Sulfonamidas, essas apresentam um efeito bacteriostático e inibem a síntese de ácido fólico através de uma inibição competitiva, há relatos da utilização concomitante das Sulfonamidas com as Trimetoprimas promovendo um efeito sinérgico e atuando em passos diferentes da síntese de ácido fólico (ANVISA, 2018).

# ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Figura 1. Mecanismos de ação dos antimicrobianos

Fonte: ANVISA, 2018.



De acordo com Levin-Reisman et al. (2017) o comportamento humano frente a utilização desses medicamentos foi decisivo para alcançar o atual cenário de resistência bacteriana com níveis tão alarmantes, e tem como fator principal o uso e abuso dessa droga ao longo de tantos anos em humanos, animais e plantas incluindo tratamento de doenças não bacterianas. A resistência aos antibióticos é atualmente um desafio global, tendo em vista que a cada ano aumentam-se o número de cepas resistentes a múltiplos antibióticos (GONZÁLEZ-BELLO et al., 2017).

## Mecanismos de Resistência bacteriana

A resistência bacteriana pode se dar de duas formas, intrínseca quando a bactéria possui características estruturais ou enzimáticas que promovem resistência a um antibiótico e, na maioria dos casos, a resistência adquirida que se dá pela mudança nos genes das bactérias. (BAPTISTA, 2013).

Segundo Blair et al., (2015) vários genes são codificadores dessa resistência bacteriana, muitos deles podendo ser transferidos para outra geração de bactérias. Novos mecanismos são diariamente descritos e novos genes e vetores são identificados constantemente. Existem entre esses mecanismos 4 que são tidos como principais:

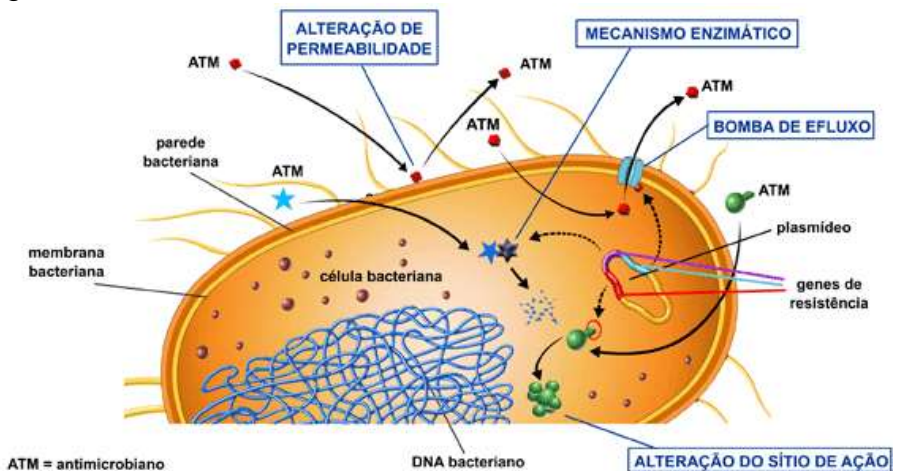
- Inativação enzimática do antibiótico: Esse é tido como o mais importante e mais frequente mecanismo de resistência bacteriana, e se dá pelo fato de uma enzima celular existente nas bactérias denominada  $\beta$ -lactamases hidrolisam a ligação amida do anel  $\beta$ -lactâmico destruindo assim o local onde esses antimicrobianos se ligam, de tal forma que tal medicamento não afeta mais as bactérias. Penicilinas, cefalosporinas são exemplos desses fármacos (ANVISA, 2018; GONZÁLEZ-BELLO et al., 2017).
- Ativação de bombas de efluxo: São proteínas que possui a habilidade de bombear os antimicrobianos do meio intracelular para o meio extracelular, são ativadas pelas bactérias para eliminar o antibiótico (BLAIR et al., 2015;).
- Alteração na permeabilidade: As bactérias vão promover uma alteração em uma porina específica da membrana externa, com isso alguns fármacos podem não conseguir atravessar na membrana pelo fato de que a porina que era

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

alvo, foi modificada impedindo assim a entrada do fármaco (ANVISA, 2018).

- Modificação no sítio de ação: Essas alterações vão limitar a potência do antibiótico, diminuindo ou destruindo a eficiência da ligação do fármaco, sabendo que o local-alvo de atuação do medicamento vai ser alterado, não haverá assim quaisquer efeitos terapêuticos, seja inibitório ou bactericida (BLAIR et al., 2015; GONZÁLEZ-BELLO et al., 2017; ANVISA, 2018).

Figura 2. Mecanismos de resistência bacteriana.



Fonte: ANVISA, 2018.

A fim de bloquear ou minimizar os mecanismos de resistência bacteriana mencionados anteriormente foram desenvolvidos os adjuvantes antibióticos, onde os 3 principais são, Inibidores de  $\beta$ -lactamases; Inibidores da bomba de efluxo; e Permeabilizadores da membrana externa a fim de minimizar os efeitos da resistência bacteriana (RASKO; SPERANDIO 2010 apud GONZÁLES-BELLO et al., 2017).

Motivos que predispõe a resistência bacteriana

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

A exposição de população microbiana a alguns adjuvantes presentes em formulações cosméticas pode ser relacionada a um fator indutor de bactérias resistentes a inúmeros antibióticos, tal fato podendo estar associado a ocorrência de resistência cruzada aos antibióticos em decorrência de uma resposta adaptativa dos microrganismos aos adjuvantes de antibióticos que se fazem presentes em algumas formulações cosméticas (ORÚS et al., 2015).

De acordo com Barrera et al. (2017) existem algumas hipóteses relacionadas a resistências dos microrganismos uma delas esta relacionada ao uso excessivo desses fármacos não so na medicina humana, mas também na produção animal, atuando como um dos fatores determinantes para o crescimento gigantesco dos mecanismos de resistência na maioria dos microrganismos. São apresentados dados sobre o uso de medicamentos dessa classe na pecuárias alguns desses dados são, a porcentagem de antimicrobianos detectadaos no esterco ou na urina de alguns animais, o tempo que leva para degração desses fármacos no meio ambiente o que consequentemente acarreta em uma contaminação severa, com isso causando impacto direto na vida selvagem e consequentemente em todo o meio ambiente.

Segundo Novaretti; Aquino; Piscopo, (2015) outro fator preponderante em relação a resistência de tais microrganismos é o número abusivo de estabelecimentos (Farmácias) no país, que atualmente possui o dobro de estabelecimentos preconizado pela OMS podendo assim gerar uma incompatibilidade nas ações de saúde publica as fiscalizações por exemplo, podendo acarretar em vendas de medicamentos

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

sem receita medica aumentando a probabilidade de automedicação e conseqüentemente de resistência bacteriana.

De acordo com Rodrigues et al. (2013) a prescrição inadequada também tem contribuído de forma significativa a aumento de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos em todo o mundo, exigindo assim estudos sobre o processo de tomada de decisão dos profissionais Médicos.

A automedicação é um fator preponderante nesse quesito e está diretamente relacionado a prevalência de bactérias resistentes, o Brasil tem publicado medidas regulatórias a fim de tornar escasso o uso indiscriminado de antibióticos, foi observado que após a publicação dos atos regulatórios houve uma diminuição das vendas desses medicamentos, porém rapidamente as vendas voltaram aos níveis anteriores a regulamentação (NOVARETTI; AQUINO; PISCOPO, 2015).

Segundo Marco (2017), os antibióticos são medicamentos que devem ser utilizados com muito cuidado, o mesmo so deve ser vendido com prescrição médica. Tem-se como grande problema a interrupção do tratamento, que é um dos principais motivos da resistência bacteriana atualmente.

De acordo com o Ministério da Saúde (2017), A medida que se faz a utilização desse medicamento de forma errônea, os microrganismo criam formas de resistência ao mecanismo dos antibióticos, se não houver esse cuidado na utilização de tais medicamentos, provavelmente quando reutilizados as bactérias já estarão resistentes e o medicamento não fará mais o efeito esperado, e o ciclo se repetirá ate o esgotamento das opções de antibióticoterapia.

O uso irracional dos antibióticos podem estar associado a desfechos negativos em pacientes críticos, acredita-se que a



## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

implantação de um programa de uso racional desses medicamentos possa melhorar os resultados (FRANCO et al., 2018).

Faz-se necessário, que as comunidades possuam um farmacêutico atuante em seu município sabendo que determinado profissional juntamente com outros profissionais da saúde tem a capacidade de deselvonver medidas preventivas as resistências microbianas, através da assistência farmacêutica atuando na CCIH-Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (FRANCO et al., 2015).

### 4. CONCLUSÕES

De acordo com Mölsted et al. (2017) um elemento-chave para alcançar mudanças a longo prazo no quesito a resistência bacteriana, é realizar uma abordagem de baixo pra cima, incluindo os prescritores em nível local. Os profissionais prescritores habilitados a prescrição devem ter conhecimento da importância da adequabilidade da prescrição e retenção das receitas para um possível controle da resistência bacteriana para que o paciente possa ser beneficiado no ato da dispensação, consequentemente tendo acesso a uma terapia de qualidade. As informações dos prescritores devem ser associadas as informações dos farmacêuticos que é o profissional responsável pelo final da cadeia da prescrição (MARTINS et al., 2014).

Segundo Freitas et al. (2015), o uso de antibióticos no ambiente hospitalar e comunitário requerer uma maior atenção, tendo em vista que esses medicamentos possuem controle especial, com retenção de receita médica. São tidos como uma classe restrita devido ao seu potencial de resistência, o que

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

pode ser gerado pelo uso indiscriminado por parte da população.

Os farmacêuticos exercem um papel de grande relevância na prevenção do uso inadequado de antimicrobianos seja nas farmácias privadas ou públicas, para promover a prevenção da resistência bacteriana é necessário que haja uma interação de todos os profissionais da saúde com intuito de sanar o crescimento da resistência (FRANCO 2015).

Segundo Elviro (2016) o farmacêutico promove o uso correto, racional e seguro desses medicamentos através de conscientização da população sobre o quão importante é cumprir todo um ciclo de utilização de tal fármaco para que possa atingir a melhora de determinada patogenia, visto que o farmacêutico hospitalar é apto e qualificado para solucionar o uso irracional de antimicrobianos e garantir uma qualidade integral no sistema de saúde além de minimizar os custos.

De Carvalho et al. (2017) realizou um estudo onde demonstrou que a RDC 44/2010 não tem sido cumprida assiduamente, ainda há antimicrobianos que são dispensados de forma irregular, no entanto percebe-se que a cada ano que se passa a dispensação irracional tende a diminuir, e as retenções de receita tendem a aumentar, tal regulamentação tem o sentido de diminuir a resistência microbiana que tem como uma de suas principais causas o uso abusivo desses medicamentos. A RDC 44/2010 também visa conscientizar os próprios profissionais da área da saúde, para que seja diminuída a dispensação de antimicrobianos e consequentemente o crescente avanço da resistência bacteriana.

Um estudo realizado por Simó et al. (2013) mostrou que na cidade de Barcelona ainda havia a dispensação de medicamentos com e sem prescrição pelos profissionais

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

habilitados apesar das campanhas e mudanças na legislação. Isso prova que eles não cumprem o papel de agentes de saúde e não indicam medidas corretas que devem ser seguidas, recomenda-se que essa dispensação seja evitada pois envolve um risco de saúde que sai de controle, e não contribui para educação em saúde da população.

Franco et al. (2018) sugerem o uso de programas multidisciplinares, liderados pelos serviços de saúde de, Medicina intensiva, e farmácia com acompanhamentos dos pacientes antes, durante e após a antibioticoterapia. Tais programas devem ser ajustados conforme a necessidade individual de cada instituição hospitalar.

Egea et al. (2018) realizaram um estudo de 2016 a 2017 em Alcázar de San Juan que se baseou na implementação de um programa de otimização de antimicrobianos (PROA) onde essa equipe era um grupo multidisciplinar por médicos, farmacêuticos hospitalares, especialistas em doenças infecciosas entre outros, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo gastos com saúde. Esses profissionais estabeleceram 3 linhas de ações:

1. Avaliação e aconselhamento diários dos antimicrobianos prescritos, que consiste em 4 etapas (alerta de prescrição, alertas microbiológicos, avaliação clínica revisão de tratamentos e acompanhamento de bacteremias e comunicação ao médico responsável);
2. Realização de tarefas de treinamentos e informação;
3. Avaliação de eficiência.

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Ao final de 2016 foi realizada uma pesquisa de satisfação onde 93% consideraram a existência do PROA necessária e 92% valorizaram as utilidades das recomendações terapêuticas realizadas.

Podemos observar que a população está cada vez mais alerta ao uso de antimicrobianos, devido a capacidade de resistência que a maioria das bactérias possuem, no entanto algumas pessoas ainda conseguem adquirir esses medicamentos sem a retenção da receita, tal fato ocorre devido a falta de conhecimento ou de fiscalização sanitária no país (DE CARVALHO et al., 2017).

Para que a resistência bacteriana possa diminuir, a assiduidade dos farmacêuticos nas comunidades é de suma importância, sendo tal atuação voltada para orientação da população sobre atitudes que possam caracterizar o aumento da resistência, a comunidade precisa de programas que promovam educação em saúde, precisam alertadas de como se deve ser feito o uso correto, o descarte, como se deve proceder o tratamento e outras atitudes para que todos possam evitar juntos o avanço da resistência bacteriana que tem crescido muito nos últimos tempos. Vale atentar para o fato de que os farmacêuticos conhecem os medicamentos, por tal motivo eles são os profissionais aptos a ajudar na promoção da saúde e na prevenção da resistência bacteriana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Antibióticos-Bases Teóricas e Uso Clínico**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_controle/opas\\_web/modulo1/lactamicos2.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/lactamicos2.htm)> . Acesso em: 06 ago.2018.

ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resistência Microbiana Mecanismos e Impacto Clínico**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede\\_rm/cursos/rm\\_control\\_e/opas\\_web/modulo3/mec\\_enzimatico.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_control_e/opas_web/modulo3/mec_enzimatico.htm)> . Acesso em: 06 ago.2018.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Re-sistência aos Antibióticos**.. 42f. mo-nografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farma-cêuticas, Universidade Lusófona de Huma-nidades e Tecnologia, Lisboa. 2013

BARRERA, J. C. H. et al.. Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. **Revista Ciencia y Agricultura**, v. 14, n. 2, p. 27-38, 2017.

BELL, B. G. et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. **BMC infectious diseases**, v. 14, n. 1, p. 13, 2014.

BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42, 2015.

BRASIL, Ministério da Saúde. Uso racional de antibióticos é fundamental. 2017. Disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/41879-uso-racional-de-antibioticos-e-fundamental>>. Acesso em: 07 ago. 2018

COSTA, A. L. P.; JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

DA SILVA MARTINS, G. et al. Uso indiscriminado de antibióticos pela população de são josé do calçado (es) e o perigo das superbactérias. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 6, n. 2, p. 84-96, 2015.

DE CARVALHO L. et al. Perfil de dispensaçãode antimicrobianos antes e depois da promulgação da rdc 44/2010. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 8, n. 2, p. 47-56, 2017.

DE FREITAS, A. V.; DE OLIVEIRA, C. G. A.; BRASIL, L. O. F. Avaliação das prescrições de antibióticos entre os diferentes dispensários farmacêuticos no município de natividade-rj. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 6, n. 2, p. 68-77, 2015.

EGEA, M. Á. A. et al. Resultados de la implantación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos en la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan (Castilla La Mancha). **Revista Española de Quimioterapia**, v. 31, n. 3, p. 247, 2018.

ELVIRO L. M. **Estudio de la calidad de la prescripción hospitalaria de antibioterapia en la población pediátrica y propuesta de mejora con la colaboración de un farmacéutico en el equipo asistencial**. Tese de Doutoramento. Universidad Complutense de Madrid. 2016.

FRANCO, D. M. et al. Implementación de un programa de uso racional de antibióticos en cuidado intensivo:¿ se pueden mejorar los resultados?. **Acta Colombiana de Cuidado Intensivo**, v. 18, n. 2, p. 71-76, 2018.

## ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NO COMBATE AO CONSTANTE AUMENTO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

FRANCO, J. M. P. L. et al. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Semana Acadêmica Revista Científica**, v. 1, n. 72, p. 1-17, 2015.

GONZÁLEZ-BELLO, C. Antibiotic adjuvants—A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 27, n. 18, p. 4221-4228, 2017.

LAXMINARAYAN, R. et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057-1098, 2013.

LEVIN-REISMAN, I. et al. Antibiotic tolerance facilitates the evolution of resistance. **Science**, p. eaaj2191, 2017.

MARCO A. F. Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Brasil, nov. 2017 disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/41879-uso-racional-de-antibioticos-e-fundamental>>. Acesso em: 07 ago. 2018

MARTINS, N. B. et al. Análise de prescrição médica de antibióticos de uma farmácia comercial do município de Imperatriz-MA. **Revista Científica do ITPAC**, v. 7, n. 4, p. 1-9, 2014.

MÖLSTAD, S. et al. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 11, p. 764, 2017.

NOVARETTI, M. C. Z.; AQUINO, S.; PISCOPO, M. R.. Controle de Vendas de Antibióticos no Brasil: Análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores. **Revista Acadêmica São Marcos**, v. 4, n. 2, p. 25-39, 2015.

OCAMPO, P. S. et al. Antagonism is prevalent between bacteriostatic and bactericidal antibiotics. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, p. AAC. 02463-14, 2014.

ORÚS, P. et al. Increasing Antibiotic Resistance in Preservative-Tolerant Bacterial S-trains Isolated from Cosmetic Products. **International Microbiology**, n.18, p. 51-59, 2015

RAMALHINHO, I. et al. Padrão de prescrição de antibióticos no Algarve: características do doente e dispersão da terapêutica. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, p. 207-221, 2015.

REAL, A. et al. Antibioterapia-uma análise retrospectiva de 3 anos. **Galicja Clínica**, v. 78, n. 3, p. 123-127, 2017.

RODRIGUES, A. T. et al. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. **International journal of antimicrobial agents**, v. 41, n. 3, p. 203-212, 2013.

SIMÓ, S. et al. Dispensación de medicamentos sin prescripción médica en oficinas de farmacia. In: **Anales de Pediatría**. Elsevier Doyma. p. 10-14. 2013.

## CAPÍTULO 11

# ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA- PB

Dafne Dayse Bezerra MACEDO<sup>1</sup>

Leônia Maria BATISTA<sup>2</sup>

Marianna Vieira SOBRAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Professora do DCF/UFPB/Tutora do PET-Farmácia UFPB; <sup>3</sup> Orientadora/ Professora do DCF/ UFPB.  
dafne\_dayse\_scc@hotmail.com

**RESUMO:** O farmacêutico possui atribuição para a realização de atividades técnicas, administrativas e clínicas na farmácia comunitária, sendo considerado essencial nesse contexto. Este trabalho objetivou levantar as atividades realizadas pelos farmacêuticos em farmácias comunitárias de um bairro do município de João Pessoa-PB. Trata-se de um estudo transversal, exploratório e quantitativo. Os dados foram coletados através de um questionário semiestruturado, sendo aplicado aos farmacêuticos responsáveis técnicos de 21 farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira na cidade de João Pessoa-PB. Dentre os entrevistados, 86,0% eram funcionários, 48,0% trabalhava 6 horas/dia, 52,0% possuía outro emprego e 68,0% afirmaram ser sempre procurados pelos clientes na farmácia. Quanto as dificuldades de orientação, 28,0% possuíam dificuldades em informar sobre interações medicamentosas. Quanto aos fatores que dificultam a orientação dos usuários, 22,0% alegaram não possuir tempo e 22,0% não ter experiência profissional. Ademais, 52,0% alegaram possuir local para atendimento individualizado. Em relação as fontes de consultas utilizadas, 29,0% utilizavam a

internet e 27,0% bulários oficiais. Quanto as atividades técnicas, 28,0% realizavam capacitação dos auxiliares da farmácia. Quanto as administrativas, 46,0% realizavam controle de estoque e dentre às de atenção farmacêutica, 30,0% realizavam a dispensação de medicamentos. Ao levantar o conhecimento sobreatenção farmacêutica, 44,0% viram a disciplina no curso. Portanto, tal estudo foi importante para demonstrar as atividades realizadas pelos farmacêuticos nas farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira.

**Palavras-chave:** Farmácia comunitária. Atuação do farmacêutico. Orientação.

## 1. INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária é considerada um estabelecimento de grande importância no contexto da saúde pública brasileira, visto que nesse local são realizados serviços que envolvem desde a dispensação de medicamentos, até o incentivo ao seu uso racional, assim sendo um ambiente de promoção, prevenção e reestabelecimento do estado de saúde do indivíduo que procura esse serviço (BASTOS; CAETANO, 2010).

Além disso, a facilidade de acesso, tanto devido à distribuição geográfica, como pela orientação gratuita são fatores responsáveis por tornar esse estabelecimento a primeira forma de contato do indivíduo com o serviço de saúde (NAVES et al., 2010).

Dentre as diversas áreas de atuação do farmacêutico na farmácia comunitária, pode-se verificar que esse profissional pode atuar executando atividades administrativas direcionadas ao medicamento, como programação, aquisição, admissão, acondicionamento, armazenamento e controle de



estoque. Essas atividades voltadas ao medicamento devem estar contidas nos Procedimentos Operacionais Padrão (POP's) da farmácia e objetivam garantir produtos de qualidade, bem como sua manutenção, assegurando que eles cheguem em boas condições até o usuário. Além disso, é de extrema importância controlar o capital de giro e monitorar a data de validade dos produtos vendidos (BRASIL, 2009a).

Segundo a Resolução/CFF nº 357/2001 o profissional farmacêutico pode atuar em drogarias e farmácias realizando serviços técnicos, tais como: aferição de pressão arterial, aplicação de injetáveis, dispensação de medicamentos, verificação da temperatura corpórea, nebulização, teste de glicemia capilar, perfuração do lóbulo auricular, controle de psicotrópicos, entre outros (BRASIL, 2001b).

Além disso, é de responsabilidade do farmacêutico treinar constantemente todos os profissionais do estabelecimento a fim de torná-los capazes de cumprir todas as atividades que são exigidas, como seguir as legislações sanitárias existentes, promover o autocuidado, realizar boas práticas de higiene pessoal e ambiental, seguir os POP's corretamente, saber como utilizar e descartar os Equipamentos de Proteção Individual (EPI's), entre outras competências que objetivam promover a qualidade dos produtos e do serviço (BRASIL, 2009b).

Nos Estados Unidos, a redução do prestígio do farmacêutico nos estabelecimentos comerciais, em consequência do processo de industrialização, foi resolvida no âmbito hospitalar a partir do surgimento de uma disciplina que objetivava promover o resgate das atividades do farmacêutico na equipe de saúde, a Farmácia Clínica. Com isso, essa área evoluiu, passando a incluir atividades de promoção do uso

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB  
seguro e racional dos medicamentos (ANGONESI; SEVALHO, 2010), que posteriormente passaram a poder ser realizadas em farmácias comunitárias (CORRER; OTUKI, 2013).

Entretanto, alguns estudiosos observaram que a Farmácia Clínica por mais que possuísse uma série de vantagens, ainda possuía limitações. Dessa maneira, com o objetivo de redirecionar essas limitações, surgiu no ano de 1990 a Atenção Farmacêutica (ALMEIDA; MENDES; DALPIZZOL, 2014).

A Atenção Farmacêutica foi caracterizada por seus criadores como uma atividade que, de um lado, iria resolver todos os problemas gerados pela utilização de medicamentos, e, de outro, promoveria o retorno do prestígio social do farmacêutico como parte da equipe de saúde. Com isso, essa prática é realizada por meio de um seguimento farmacoterapêutico direcionado ao reconhecimento dos problemas relacionados aos medicamentos (PRM's), que podem ser potenciais ou reais (HEPLER; STRAND, 1990).

Assim, a identificação desses problemas tem por intuito promover a prevenção e resolução dos resultados negativos associados aos medicamentos (RNM's). Além disso, para que essa prática promova a melhoria da qualidade de vida do indivíduo deve haver comprometimento por parte do profissional e do usuário, sendo realizada de forma sistemática, contínua e documentada (COMITÉ DE CONSENSO, 2007).

Nessa perspectiva, no Brasil, no ano de 2013 foi sancionada a Resolução CFF nº 585/2013, que discorre sobre a atuação clínica do farmacêutico, estabelecendo seus direitos e deveres na execução dessa prática que objetiva promover cuidados à comunidade, ao usuário e a família, desse modo garantindo a prática do uso racional de medicamentos e

aperfeiçoamento da farmacoterapia, tornando-a segura e eficaz (BRASIL, 2013a). Outrossim, no mesmo ano foi regulamentada a Resolução/CFF nº 586/2013 que garantiu ao farmacêutico o ato de prescrever Medicamentos Isentos de Prescrição (MIP's) (BRASIL, 2013b).

Assim, as atividades clínicas do farmacêutico são realizadas a partir do cuidado voltado para o usuário. Dentre essas atribuições, a consulta farmacêutica possui grande destaque, podendo ocorrer em um consultório farmacêutico ou outro local apropriado, desde que assegure sigilo durante o atendimento. Na consulta, o farmacêutico orienta o usuário de acordo com suas necessidades, a partir da realização de um seguimento farmacoterapêutico. Nessa prática, o profissional possui habilidades para orientar o indivíduo acerca da sua farmacoterapia, dando instruções sobre a posologia, vias de administração, interações medicamentosas, risco benefício do uso de medicamentos, entre outros. Dessa maneira, seu principal objetivo é fazer com que o indivíduo esteja apto a realizar seu tratamento corretamente, assim melhorando a adesão ao tratamento, conseqüentemente diminuindo os riscos provocados pelos medicamentos (BRASIL, 2013a).

A prescrição farmacêutica pode tornar o atendimento da população mais flexível, assim, facilitando suas vidas em problemas de menor complexidade e fácil diagnóstico. Essa prática atua contribuindo na diminuição da demanda dos serviços públicos de saúde e consultórios (VIEIRA; ZUCCHI, 2013). No entanto, para executar tal exercício o farmacêutico deve possuir habilidades técnicas e clínicas em semiologia, farmacologia terapêutica e clínica, fisiologia, patologia, boas práticas de prescrição e comunicação interpessoal (BRASIL, 2012).

No Brasil a implantação da Lei nº 13.021/2014 passou a considerar a farmácia comunitária como um estabelecimento de prestação de serviços de saúde, dessa forma, estabelecendo novas atribuições ao profissional farmacêutico na promoção do cuidado ao usuário, bem como tornando obrigatória sua presença nesses locais (BRASIL, 2014b).

Diante desse contexto, constata-se que a profissão farmacêutica deve ser reorientada, passando a desenvolver mais práticas direcionadas ao cuidado do usuário (HEPLER, 2010; ROSENTHAL; AUSTIN; TSUYUKI, 2010). Assim, torna-se fundamental a criação de espaços para a realização de reflexões e discussões acerca da atuação do farmacêutico e de como estão organizados os cursos de graduação em farmácia, a fim de analisar se as práticas de ensino estão de acordo com as exigências do mercado (SILVA; MIGUEL; TEIXEIRA 2011). Além disso, é de grande relevância observar a atuação das autoridades sanitárias e das empresas quanto à valorização desse profissional.

Nessa perspectiva, o objetivo desse trabalho foi levantar as atividades realizadas pelos farmacêuticos em farmácias comunitárias de um bairro do município de João Pessoa-PB.

## **2. MATERIAIS E MÉTODO**

A pesquisa trata-se de um estudo transversal, do tipo exploratório e quantitativo. A coleta de dados foi realizada no mês de dezembro de 2017 e foi executada por meio da utilização de um questionário semiestruturado que continha 27 perguntas, estando esse acompanhado de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O questionário foi aplicado aos farmacêuticos responsáveis técnicos pelas

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM  
BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira, sendo este localizado no município de João Pessoa-PB. Além disso, para que participassem do estudo, tais profissionais deveriam estar devidamente registrados no Conselho Regional de Farmácia da Paraíba (CRF-PB).

O universo da pesquisa foi de 36 farmácias e amostra de 25 farmácias, calculadas por meio da fórmula para populações finitas. No entanto, a partir dos critérios de exclusão a amostra final foi de 21 farmácias.

Para a obtenção do cálculo do universo foi solicitado ao Conselho Regional de Farmácia da Paraíba (CRF-PB) a listagem oficial de farmácias comunitárias do bairro Mangabeira localizado no município de João Pessoa-PB.

Fizeram parte desse levantamento os farmacêuticos responsáveis técnicos pelas farmácias comunitárias registrados no CRF-PB, bem como que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Além disso, participaram do estudo as farmácias de economia privada e com atividade de dispensação. Contudo, não fizeram parte desse estudo as farmácias em que os responsáveis técnicos não fossem cadastrados no CRF-PB, aquelas que possuísem atividade específica de manipulação de produtos farmacêuticos, que fossem visitadas por até três vezes e cujo farmacêutico não estivesse presente, bem como as farmácias que estivessem fechadas durante o horário comercial.

Após a realização da coleta dos dados, foram elaboradas tabelas e gráficos para a realização da sua análise, utilizando como instrumento os programas Microsoft Office Word versão 2013 e o Microsoft Office Excel® 2013, utilizando-se da estatística descritiva e inferencial.

## ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Essa pesquisa foi submetida à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, e aprovadasob parecer nº2.305.271/17.

### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da análise dos dados obtidos nesse estudo foi possível organizar os resultados nas seguintes categorias: Função do farmacêutico na farmácia comunitária e as atividades técnicas, administrativas e clínicas exercidas.

De acordo com os dados analisados 86,0% dos entrevistados eram funcionários das farmácias e apenas 14,0% eram farmacêuticos proprietários, como explanado na tabela 1.

**Tabela 1.** Vínculo do profissional farmacêutico em farmácias comunitárias, João Pessoa-PB, 2017

Variável	N= 21	%
<b>Função na farmácia</b>		
Proprietário	3	14,0%
Funcionário	18	86,0%

Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Souza (2012) ao realizar um estudo em farmácias comunitárias da cidade de Natal-RN mostrou que dentre os 175 farmacêuticos entrevistados, a maioria (90,0%) alegou ser apenas funcionário do estabelecimento e 10,0% afirmou ser proprietário, assemelhando-se aos resultados dessa pesquisa.

Os dados obtidos corroboram com o levantamento realizado por Farina; Romano-Lieber (2009) com 91 farmacêuticos responsáveis técnicos por farmácias e drogarias do município de Jundiaí-SP, que demonstrou que a maioria

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB (87,9%) dos entrevistados não eram proprietários do estabelecimento e apenas 12,1% afirmaram serem proprietários.

O fato da maioria dos entrevistados serem apenas funcionários dos estabelecimentos farmacêuticos pode ocorrer em detrimento da característica jovem da maioria dos entrevistados dessa pesquisa, conseqüentemente não havendo recursos financeiros suficientes para o investimento em uma farmácia.

Quando foi avaliada a carga horária exercida pelos farmacêuticos na farmácia, verificou-se que 48,0% trabalha 6 horas/dia, totalizando aproximadamente 30 horas/semanais; 19,0% 8 horas/dia; 14,0% 12 horas/dia; 9,0% maior que a carga horária permitida; 5,0% 4 horas/dia e 5,0% 5 horas/dia conforme disposto na tabela 2.

**Tabela 2.** Carga horária (CH) exercida e presença de mais de um vínculo empregatício dos farmacêuticos em farmácias comunitárias, João Pessoa-PB, 2017

Variável	N= 21	%
<b>Carga horária (CH) exercida (horas/dia)</b>		
4 horas/dia	1	5,0%
5 horas/dia	1	5,0%
6 horas/dia	10	48,0%
8 horas/dia	4	19,0%
12 horas/dia	3	14,0%
Maior que a CH permitida	2	9,0%

Fonte: Dados da pesquisa, 2017

**Presença de mais um  
vínculo empregatício**

Sim	11	52,0
Não	10	48,0

---

Um estudo realizado por Tomassi; Ribeiro (2012) em farmácias e drogarias da cidade do Butantã-SP demonstrou que dentre os 14 farmacêuticos entrevistados, 14,0% alegaram trabalhar 6 horas/dia no estabelecimento, 43,0% 8 horas/dia, 14,0% 9 horas/dia e 28,0% 10 horas/dia, divergindo dos resultados dessa pesquisa.

Souza (2012) ao realizar uma pesquisa em farmácias comunitárias da cidade de Natal-RN mostrou que dentre os 175 farmacêuticos entrevistados, 12,0% exerciam uma carga horária de 6 horas/dia, 56,0% 8 horas/dia e 19,0% 12 horas/dia, assim mostrando-se contrário aos dados desse estudo.

Pode-se observar que uma parcela significativa (42,0%) dos entrevistados ainda possui uma carga horária maior que 30h/semanais, sendo um fator responsável pelo surgimento de grande insatisfação por parte dos profissionais farmacêuticos, visto que o trabalho em excesso além de comprometer a qualidade do serviço oferecido por esses indivíduos, também interfere na sua qualidade de vida.

Quando se avaliou a presença de mais de um emprego, foi observado que 52,00% dos entrevistados possuíam outro emprego e 48,00% alegaram ter apenas um emprego, como descrito na tabela 2.

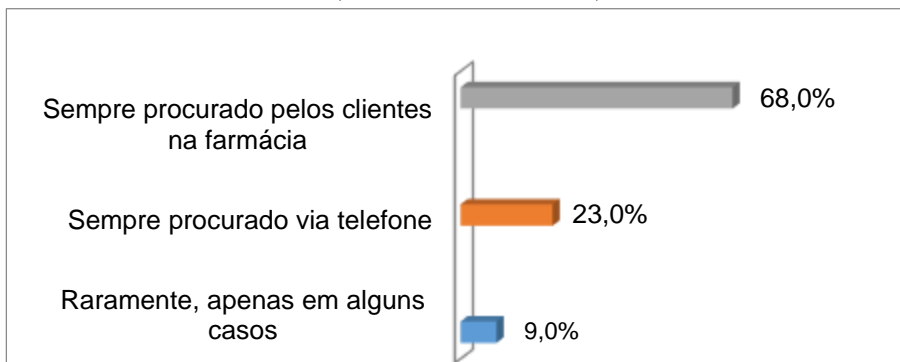
Pode-se inferir que a presença de mais de um vínculo empregatício por parte dos entrevistados esteja associada à complementação de sua renda mensal.

Ao avaliar o índice de procura pelo profissional farmacêutico na farmácia, foi observado que 68,20% afirmaram ser sempre procurados pelos clientes na farmácia, 22,70%



ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB sempre procurados via telefone e 9,10% raramente, apenas em alguns casos, como demonstrado na figura 1.

**Figura 1.** Índice de procura pelo profissional farmacêutico em farmácias comunitárias, João Pessoa-PB, 2017



Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Souza (2012) ao realizar um estudo em farmácias comunitárias da cidade de Natal-RN mostrou que dentre os 175 farmacêuticos entrevistados, a maioria (78,9%) alegou ser sempre procurado pelos usuários, seja pessoalmente ou pelo telefone, e (22,0%) relataram raramente ser procurados, mostrando-se semelhante aos dados dessa pesquisa.

O alto índice de procura pelos farmacêuticos entrevistados é considerado um fator importante para a classe, visto que em muitos locais ainda há uma desvalorização do farmacêutico como um profissional da saúde, conseqüentemente não havendo procura por parte do usuário. Além disso, tal índice pode estar associado à fidelização dos clientes que residem no local estudado.

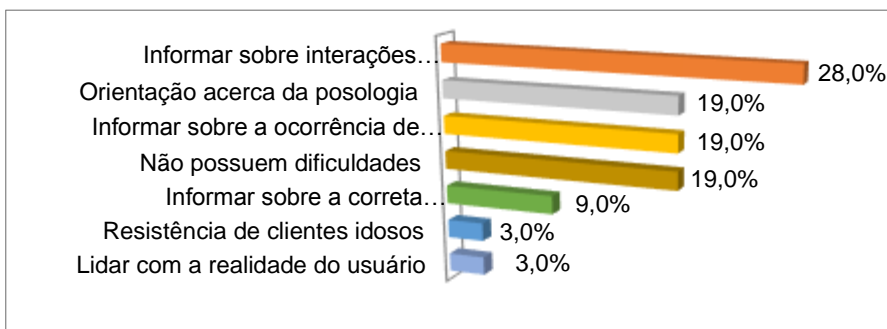
A figura 2 demonstra as principais dificuldades existentes para orientação dos usuários na farmácia, sendo observado

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM  
BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

que 28,0% possuem dificuldades em informar sobre interações medicamentosas, 19,0% em orientar acerca da posologia, 19,0% em informar sobre a ocorrência de reações adversas/efeitos colaterais, 9,0% em informar sobre a correta administração dos medicamentos, 3,0% em lidar com a realidade do usuário, 3,0% devido a resistência de clientes idosos e 19,0% não possuem dificuldades.

**Figura 2.** Principais dificuldades existentes para orientação dos usuários em farmácias comunitárias, João Pessoa-PB, 2017

Fonte: Dados da pesquisa, 2017



Reis (2013) em um estudo sobre o conhecimento e a conduta dos farmacêuticos em drogarias de municípios brasileiros (Ribeirão Preto, Londrina, Araraquara e Alfenas), mostrou que as principais dificuldades apresentadas pelos 112 entrevistados acerca da orientação dos usuários foram sobre interações medicamentosas (36,6%), reações adversas (21,4%) e mecanismos de ação (20,5%), corroborando com os resultados encontrados nessa pesquisa.

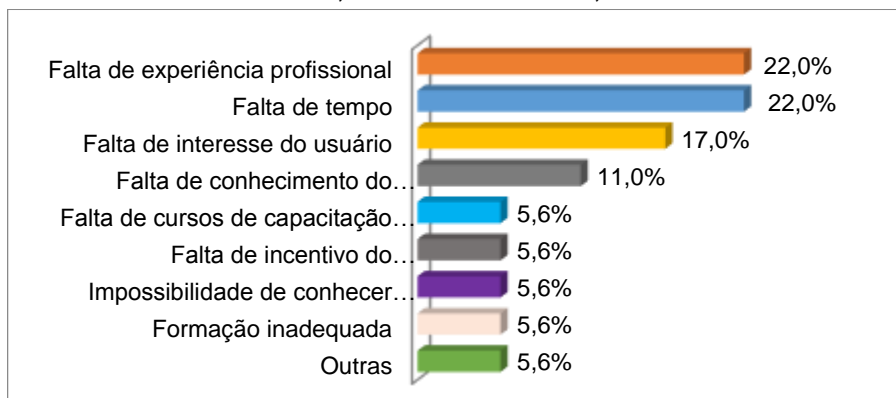
Tal resultado demonstra que apesar da maioria dos entrevistados possuírem cursos de especialização e participarem de congressos e cursos de atualização

## ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

rotineiramente, observa-se que grande parte possui dificuldades em orientar o usuário acerca de questões relacionadas aos medicamentos.

Quando foram analisados os fatores que dificultam a orientação dos usuários na farmácia comunitária, pode-se observar que 22,0% alegaram não possuir tempo, 22,0% não ter experiência profissional, 17,0% por falta de interesse do usuário, 11,0% por falta de formação do usuário, 5,6% por falta de incentivo do estabelecimento comercial, 5,60% por falta de cursos de capacitação e atualização após graduação, 5,6% devido a uma formação inadequada, 5,6% devido a uma impossibilidade de conhecer todas as interações medicamentosas e 5,6% por outros fatores, como constatado na figura 3.

**Figura 3.** Fatores que dificultam a orientação dos usuários em farmácias comunitárias, João Pessoa-PB, 2017



Fonte: Dados da pesquisa, 2017

Os resultados encontrados corroboram com um estudo realizado por Farina; Romano-Lieber (2009) com 91 farmacêuticos responsáveis técnicos por farmácias e drogarias

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM  
BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

do município de Jundiá-SP que demonstrou que os principais fatores que dificultam a orientação do usuário são a falta de tempo (38,6%), falta de incentivo do estabelecimento (20,5%), falta de interesse do usuário (16,9%), falta de confiança e de conhecimento do trabalho do farmacêutico (14,5%) e falta de conhecimento do profissional (12,0%).

Reis (2013) em seu estudo sobre o conhecimento e conduta dos farmacêuticos em drogarias de municípios brasileiros (Ribeirão Preto, Londrina, Araraquara e Alfenas), afirmou que dentre os 112 entrevistados, 22,3% relataram que as dificuldades ocorriam devido a não realização de atividades de capacitação e 15,2% em detrimento de uma formação acadêmica insuficiente, mostrando-se divergente aos dados obtidos.

Ao levantar a presença de local para atendimento individualizado dos usuários, foi observado que 52,0% dos entrevistados alegaram possuir local para atender os usuários individualmente e 48,0% afirmaram não possuir esse espaço.

Filho; Batista (2011) ao realizar um levantamento acerca do perfil da atenção farmacêutica nas farmácias comunitárias do município de João Pessoa-PB mostrou que dentre os 17 farmacêuticos entrevistados, 40,0% afirmaram possuir espaço para atendimento individualizado ao cliente e 60,0% alegaram não possuir tal espaço, mostrando-se contraditório aos dados obtidos.

Tal contradição está associada à evolução do consultório farmacêutico no município de João Pessoa do ano de 2011 até o ano de realização do estudo.

Um estudo executado por Reis (2013) sobre o conhecimento e conduta dos farmacêuticos em drogarias de municípios brasileiros (Ribeirão Preto, Londrina, Araraquara e

Alfenas), mostrou que dos 112 entrevistados, 53,6% alegaram que a ausência de um local para atendimento individualizado é considerado um dos maiores obstáculos para a prática da Atenção Farmacêutica.

No município de João Pessoa, pode-se observar que o consultório farmacêutico ainda está em processo de crescimento, visto que a prática da Atenção Farmacêutica na cidade ainda é bastante recente, conseqüentemente não havendo em todas as farmácias comunitárias.

Quanto as fontes de consultas mais utilizadas pelos farmacêuticos entrevistados, foi observado que 29,0% utilizam a internet como fonte, 27,0% usam bulários oficiais, 18,0% livros de farmacologia, 10,0% Dicionários de Especialidades Farmacêuticas (DEF), 8,0% boletins informativos enviados pelos pelos Conselho Federal de Farmácia (CFF) e Conselho Regional de Farmácia (CRF), 6,0% revistas especializadas e 2,0% aplicativos de celular especializados.

Fernandes; Freitas; Melchioris (2015) ao avaliar os indicadores de estrutura e processo de farmácias comunitárias do município de São Mateus-ES mostrou que dentre os 40 farmacêuticos entrevistados, 30,8% utilizavam o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) como fonte de consulta, 30,8% o guia de medicamentos, 27,5% livros de farmacologia, 22,5% e 7,5% a internet, assim divergindo dos resultados dessa pesquisa.

Um estudo executado por Fernandes (2014) em farmácias comunitárias do município de São Mateus-ES é divergente dos dados obtidos nessa pesquisa, visto que mostrou que, dentre os 57 farmacêuticos entrevistados, 80,4% utilizavam o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF)

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB e bulários oficiais como fonte de consulta; e 33,3% utilizavam livros de farmacologia.

Pode-se inferir que o maior percentual de utilização da internet e dos bulários oficiais pelos entrevistados se deu em decorrência da maior facilidade de acesso a essas ferramentas.

Quando se avaliou as atividades técnicas realizadas pelos farmacêuticos, observou-se que 28,0% realizavam Capacitação dos auxiliares da farmácia, 25,0% controle de psicotrópicos, 20,0% aviamento de medicamentos, 10,0% verificação de Pressão Arterial (PA), 9,0% administração de injetáveis, 5,0% teste glicemia capilar e 2,0% não realizavam nenhuma dessas atividades.

Um estudo realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (2015) sobre o perfil do farmacêutico no Brasil constatou que 74,7% dos entrevistados executavam controle de psicotrópicos, 61,9% treinamento dos auxiliares da farmácia, 45,9% verificação de PA, 42,3% administração de injetáveis e 29,7% realização de teste de glicemia capilar, assim assemelhando-se às atividades técnicas exercidas nas farmácias comunitárias do município de João Pessoa-PB.

Silva et al. (2016) em um estudo com farmacêuticos atuantes em farmácias do município de Pindamonhangaba- SP, mostrou que dentre os 21 entrevistados, 42,9% realizavam administração de injetáveis e 33,0% verificação de pressão arterial, mostrando-se divergente aos dados encontrados.

Em relação às atividades administrativas realizadas pelos entrevistados, foi observado que 46,0% realizavam controle de estoque, 24,0% atendimento em caixa, 16,0% gerência, 8,0% compra de medicamentos e 6,0% ignoraram a pergunta.

## ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

O Conselho Federal de Farmácia (2015) em um estudo sobre o perfil do farmacêutico no Brasil constatou que 64,1% dos entrevistados realizavam controle de estoque e compra de medicamentos, 48,1% gerência e 36,2% atendimento em caixa.

Souza (2012) ao realizar um levantamento em farmácias comunitárias da cidade de Natal-RN mostrou que dentre os 175 farmacêuticos entrevistados, 56,0% executavam o controle de estoque e 25,0% atendimento em caixa.

Quanto às atividades de Atenção Farmacêutica realizadas pelos entrevistados, foi observado que 30,0% executavam atividades de dispensação de medicamentos, 25,0% orientação sobre uso racional de medicamentos, 20,0% educação em saúde, 18,0% farmacovigilância e 7,0% seguimento farmacoterapêutico.

Souza (2012) ao realizar um levantamento em farmácias comunitárias da cidade de Natal-RN mostrou que dentre os 175 farmacêuticos entrevistados, 93,0% realizavam a orientação do usuário, 78,0% dispensação de medicamentos, 25,0% acompanhamento farmacoterapêutico e 21,0% educação em saúde, constatando que essas são as principais atividades de atenção farmacêutica executadas no estabelecimento farmacêutico.

Um estudo realizado por Silva et al. (2016) com farmacêuticos atuantes em farmácias do município de Pindamonhangaba- SP mostrou que dentre os 21 entrevistados, 100% realizavam dispensação e orientação sobre o uso de medicamentos, assim demonstrando a importância dessas atividades na farmácia comunitária.

Ao levantar o conhecimento dos farmacêuticos acerca da Atenção Farmacêutica, verificou-se que 44,0% viram a disciplina durante a graduação, 28,0% realizaram curso de

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB  
especialização na área, 22,0% viram o tema em congresso, simpósios e fóruns, e 6,0% não possuíam conhecimento nessa área de atuação do farmacêutico.

A Atenção Farmacêutica é considerada uma prática recente no Brasil e só surgiu como disciplina em grande parte dos cursos de farmácia a partir do ano 2002, através da reformulação curricular que estabeleceu a formação generalista do farmacêutico (CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO, 2002). Diante disso, o fato da maioria dos entrevistados possuir algum conhecimento sobre a Atenção Farmacêutica se deu tendo em vista que esses se formaram após a implantação da disciplina na grade curricular do curso de Farmácia.

#### **4. CONCLUSÕES**

Por meio desse estudo conclui-se que a maioria dos farmacêuticos eram funcionários das farmácias comunitárias, trabalhavam 6 horas/dia e possuíam outro vínculo empregatício. Em relação a procura por parte dos clientes, a maioria afirmou ser sempre procurado pelos clientes na farmácia.

Quanto as dificuldades de orientação, as principais dificuldades foram em informar sobre interações medicamentosas, orientar acerca da posologia e informar sobre a ocorrência de reações adversas/efeitos colaterais.

Quanto aos fatores que dificultam a orientação dos usuários, a maioria alegou não possuir tempo e não ter experiência profissional.

Em relação a presença de local para atendimento individualizado, a maioria dos farmacêuticos afirmaram ter esse espaço no estabelecimento farmacêutico.



## ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Quanto as fontes de consultas utilizadas, a maioria dos entrevistados afirmaram utilizar a internet e os bulários oficiais como fonte de consulta.

Por fim, as principais atividades técnicas realizadas foram capacitação dos auxiliares da farmácia, controle de psicotrópicos e aviamento de medicamentos; as administrativas foram controle de estoque e atendimento em caixa; as de Atenção Farmacêutica foram dispensação de medicamentos, orientação sobre uso racional de medicamentos e educação em saúde. Além disso, ao levantar o conhecimento sobre Atenção Farmacêutica, a maioria viu durante a graduação.

A presença do farmacêutico na Farmácia Comunitária é essencial para a promoção do uso correto e racional dos medicamentos.

Apesar de possuírem uma boa formação, ainda existem muitas dificuldades que impedem sua atuação nas farmácias comunitárias.

Além disso, torna-se necessário que ocorra uma reformulação do currículo do curso de farmácia, passando a ser mais voltado para a clínica.

Diante desse contexto, a realização desse estudo foi de grande relevância para demonstrar como se dá a atuação dos farmacêuticos nas farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, R.B.; MENDES, D.H.C.; DALPIZZOL, P.A. Ensino farmacêutico no Brasil na perspectiva de uma formação clínica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**.v.35, n.3, p.347-354, 2014.

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM  
BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**.v.15 supl.3. p.3603-3614. Rio de Janeiro, 2010.

BASTOS, C.R.G.; CAETANO, R. As percepções dos farmacêuticos sobre seu trabalho nas farmácias comunitárias em uma região do estado do Rio de Janeiro. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. 15(Supl. 3), p.3541-3550, 2010.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Atividades do Farmacêutico na Farmácia Comunitária. Brasília, 2009a**. Disponível em: [http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/69/encarte\\_farmAcia\\_comun itAria.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/69/encarte_farmAcia_comun itAria.pdf)>.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia (CFF). **Resolução n. 585, de 29 de agosto de 2013**. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências, 2013a.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001**. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 abr. 2001. Seção 1, p. 24, 2001b.

BRASIL. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Resolução-RDC No-44, de 17 de agosto de 2009**. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Brasília, 2009b.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Perfil do Farmacêutico no Brasil. Brasília-DF, 2015.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. **Resolução nº. 586, de 29 de agosto de 2013**. Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 26 set. 2013b. Seção 1, p. 136- 8.

BRASIL. **Lei nº 13.021, de 08 de agosto de 2014**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 ago. 2014b. Disponível em: < [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm)>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde, P.156 2012.

COMITÉ DE CONSENSO. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharmaceutica**.v.48, n.1, p. 5-17, 2007.

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB  
CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO. **Resolução nº CNE/CES 2, de 19 de fevereiro de 2002**. Brasília: Diário Oficial da União, 4 de março de 2001. Disponível em: <<http://portal.mec.gov.br/cne/arquivos/pdf/CES022002.pdf>>. Acesso em: 10 de abril de 2018.

CORRER, C. J.; OTUKI, M. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed; 434 p, 2013.

FARINA, S.S.; ROMANO-LIEBER, N.S. Atenção Farmacêutica em Farmácias e Drogarias: existe um processo de mudança? **Saúde e Sociedade**. v.18, n.1, p.7-18. São Paulo, 2009.

FERNANDES, B. Avaliação da qualidade dos serviços farmacêuticos prestados em farmácias comunitárias e a satisfação dos usuários: uma análise espacial. **Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná**. Curitiba-PR, 2014.

FERNANDES, B.D.; FREITAS, R.R.; MELCHORS, A.C. Avaliação dos serviços farmacêuticos: indicadores de estrutura e processo em farmácias comunitárias. **Revista Brasileira de Pesquisa e Saúde**. v. 17, n.1, p. 31-37. Vitória-ES, 2015.

FILHO, J.R.; BATISTA, L.M. Perfil da atenção farmacêutica nas farmácias comerciais no município de João Pessoa-PB. **Revista Brasileira de Farmácia**. v.92, n.3, p. 137-141. João Pessoa-PB, 2011.

HEPLER CD, STRAND LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**. v.47, p.533-543,1990.

HEPLER, C.D. A dream deferred. **American Journal of Health-System Pharmacy**.n.67, p.1319-1325, 2010.

NAVES J. et al. Self-medication:a qualitative approach of its motivations. **Ciência & Saúde Coletiva**.v.15(Suppl 1), p.1751– 1762, 2010.

REIS, T. M. Conhecimento e condutas dos farmacêuticos para a dispensação de medicamentos e a realização da Atenção Farmacêutica em drogarias. **Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção de título de mestre**. Ribeirão Preto, 2013.

ROSENTHAL, M.M.; AUSTIN, Z.; TSUYUKI, R.T. Are pharmacists the ultimate barrier to pharmacy practice change? **Canadian pharmacists journal**.n.143, p.37-42, 2010.

SILVA, N.H. et al. Atuação do farmacêutico quanto à prestação de serviços e à prescrição farmacêutica em farmácias de Pindamonhangaba – SP. **Revista de Ciências da Saúde**.v.1n.3, p.16-23. São Paulo, 2016.

SILVA, R.H.A.; MIGUEL, S.S.; TEIXEIRA, L.S. Problematização como método ativo de ensino-aprendizagem: estudantes de Farmácia em

ATUAÇÃO DOS FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM  
BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB  
cenários de prática. **Revista Trabalho, Educação e Saúde**.v.9, n.1, p.77-  
93, 2011.

SOUZA, S.D. Farmacêuticos e suas atividades em Farmácias  
Comunitárias: uma análise do perfil. **Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito ao título  
de mestre em Ciências Farmacêuticas**. Natal-RN, 2012.

TOMASSI, M.H.; RIBEIRO, E. Conhecimentos e atitudes de farmacêuticos  
em farmácias e drogas do Butantã - São Paulo. **Revista de Ciências  
Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.33, n.1, p.125-132, 2012.

VIEIRA, F. S.; ZUCCHI, P. Financiamento da assistência farmacêutica no  
sistema único de saúde. **Saúde e sociedade**. v. 22, n. 1, São Paulo,  
Jan./Mar. 2013.

## CAPÍTULO 12

# AVALIAÇÃO DA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL QUANTO À PARÂMETROS DE ANSIEDADE

Larissa Adilis Maria PAIVA FERREIRA <sup>1</sup>  
Talissa Mozzini MONTEIRO <sup>2</sup>  
Laércia Karla Diega PAIVA FERREIRA <sup>2</sup>  
Grasiela Costa BEZERRA <sup>1</sup>  
Marcia Regina PIUVEZAM <sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Alunas do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/UFPB  
(<sup>1</sup> doutoranda, <sup>2</sup> mestranda); larissaadilis@hotmail.com

<sup>3</sup> Orientadora/Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia/UFPB/ João Pessoa, PB,  
Brasil, mrpiuvezam@lff.ufpb.br .

**RESUMO:** A asma afeta diretamente a qualidade de vida, apresentando uma prevalência significativamente maior de transtornos mentais como depressão e/ou ansiedade. Objetivamos implantar o modelo experimental de ansiedade nos animais desafiados com o alérgeno Ovalbumina (OVA), no laboratório de Imunofarmacologia (LIMFA). Para isso utilizamos camundongas BALB/c que foram sensibilizadas e desafiadas com OVA. 1 h após o último desafio, foram feitos os testes comportamentais adequados. No último dia do protocolo foi obtido o cérebro para a imunohistoquímica. Os resultados do teste de labirinto em cruz elevado demonstram que o grupo OVA permaneceu um tempo maior nos braços fechados do aparelho. Entretanto, o tratamento com o diazepam foi capaz de reverter o comportamento de ansiedade. No teste da placa perfurada (PP), o grupo OVA aumentou a latência, quando comparado ao grupo Basal ( $p < 0,001$ ). Na ambulacão e número de mergulhos nos orifícios da PP, o grupo OVA apresentou diminuição quando comparado ao grupo basal ( $p < 0,05$ ). O

grupo diazepam apresentou diminuição significativa na latência e aumentou os parâmetros de ambulacão e número de mergulhos ( $p < 0,0001$ ). O grupo OVA apresentou um aumento da proteína c-fos nos núcleo central da amígdala (CeA) e no núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) quando comparados com o grupo Basal (CeA  $p < 0,0001$ ; PVN  $p < 0,05$ ). Esse estudo comprovou a efetividade do modelo experimental de ansiedade associado a asma alérgica.

**Palavras-chave:** Ansiedade. Asma Alérgica. Psiconeuroimunologia.

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico (SI) e o sistema nervoso (SN) evoluíram para a manutenção da homeostase fisiológica e proteção contra possíveis agressões ao organismo, sendo o processo inflamatório uma ferramenta de defesa do SI (CHAVAN; PAVLOV; TRACEY, 2017). No entanto, quando o processo inflamatório não é resolvido, este pode ser prejudicial, causando o surgimento de doenças inflamatórias crônicas ou distúrbios autoimunes.

O SN integra as funções biológicas e fornece um controle homeostático instantâneo pela liberação de neurotransmissores e moléculas regulatórias. Esses dois sistemas, SI e SN, reconhecem alterações e ameaças em um microambiente em constante mudança, montam respostas e desenvolvem memória para facilitar respostas à alterações semelhantes no futuro (CHAVAN; PAVLOV; TRACEY, 2017). Assim, a interação entre neurônios e células imunes, suas

comunicações e cooperação funcional, são partes integrantes da homeostase e sobrevivência das espécies.

Estudos identificaram componentes da interação neuro-imune compartilhados entre os dois sistemas. Além das células imunes, a presença de receptores de reconhecimento de padrões (PRR), incluindo os receptores tipo *Toll* (TLRs) e dos receptores de citocinas, nas células do SI e nos neurônios fornecem substratos moleculares para modulação simultânea da função imune e neuronal por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), citocinas e outras moléculas imunológicas (SÁINZ, 2015; BONAZ, 2016) (PARK et al., 2014; STEINBERG et al., 2016).

Essa interação resulta na ativação de vias de sinalização intracelulares mediadas por fatores como NFκB e AP1, assim como a ativação de inflamasomas e aumento da síntese de citocinas (DAVIS; WEN; TING, 2011; PATEL, 2018). A ativação das células imunes periféricas e liberação de citocinas e outros mediadores inflamatórios (serotonina, histamina, prostaglandinas) tem um impacto nos nervos sensoriais no local inflamado. A maior classe de neurônios sensoriais é de nociceptores e a ativação destes promove a liberação de substância P (SP), peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e outros neurotransmissores, que se ligam a seus receptores nas células imunes promovendo ou suprimindo as respostas inflamatórias (PINHO-RIBEIRO; VERRI; CHIU, 2017).

Nociceptores também podem desempenhar um papel crítico na condução de hiperreatividade pulmonar e inflamação na asma (TALBOT et al., 2015). O trato respiratório é inervado por neurônios nociceptores que podem induzir tosse, produção de muco e broncoconstrição. Estes neurônios detectam estímulos nocivos, incluindo irritantes químicos e alérgenos

(PINHO-RIBEIRO; VERRI; CHIU, 2017). Os neurônios nociceptores podem gerar inflamação pulmonar pela liberação do neuropeptídeo VIP, que atua sobre o receptor VPAC2 expresso nas células linfoides inatas Tipo 2 (ILC2) para induzir a produção de IL-5 (TALBOT et al., 2015). Os neuropetídeos também potencializam a desgranulação de mastócitos com liberação de mediadores principais na inflamação alérgica (KIM et al., 2014).

Nos últimos 50 anos tem-se abandonado a ideia de que os organismos sejam constituídos por órgãos e sistemas funcionalmente separados uns dos outros. Neste sentido a Neuroimunologia ou Psiconeuroimunologia é um ramo de estudos que vem crescendo nas pesquisas a fim de analisar o relacionamento recíproco entre o SN e os componentes do SI.

Muito se tem avançado em relação à interação entre os sistemas nervoso, endócrino e imune e os efeitos que o estresse tem sobre a imunidade (FRANÇA, 2017), porém àqueles relacionados aos efeitos da ativação do sistema imune sobre o sistema nervoso necessitam ser aprofundados. Sabe-se da presença de citocinas e de receptores para as mesmas, nos SN e SI, fato que, provavelmente, justifica as alterações neuroquímicas e comportamentais que acompanham processos infecciosos (TOMOSHIGE, 2017; TURK, 2016). Esta interação sugere um papel imunoregulatório para as citocinas no cérebro, e um papel do sistema imune nas aferências sensoriais, sendo algumas doenças psiquiátricas como ansiedade, depressão e esquizofrenia atreladas com disfunções imunológicas, ou seja, alterações imunes são capazes de modular a atividade neuronal e, conseqüentemente, as emoções e o comportamento (FRANÇA, 2017).



A asma afeta diretamente a qualidade de vida dos indivíduos, não apenas pela alteração respiratória, mas também por prejuízos comportamentais, funcionais e físicos podendo estar relacionada com sintomas de depressão e ansiedade ( SOLÉ, 2015; HENNEMANN, 2015).

Alterações da função pulmonar influenciam diretamente os aspectos psicossociais, como depressão, ansiedade e qualidade de vida em pacientes asmáticos. Muitos pacientes se apresentam ansiosos e depressivos, justamente pelas mudanças que a doença ocasiona. A alta prevalência desses sintomas pode estar associada às manifestações da doença, como intensa dispneia e respostas psicológicas do paciente à medida que este se confronta com as significativas limitações para realizar as atividades de vida diária e com o esforço exigido para ajustar-se à incapacidade (HENNEMANN, 2015).

Evidências de ligação entre a respiração e a ansiedade em ratos vêm sendo documentadas, mostrando que parâmetros respiratórios são fortemente afetadas pelo condicionamento e pela novidade (FRYSZTAK; NEAFSEY, 1991; HEGOBURU et al., 2011). Há também estudos mostrando que diminuições na frequência respiratória são indicativas de dano pulmonar em modelos de asma murinho (PARK, 2014). Assim a respiração é o ponto comum da asma e da ansiedade. Utilizando modelo de asma experimental murino, demonstraram mudanças na atividade em núcleos cerebrais específicos no hipotálamo e amígdala, juntamente com mudanças comportamentais associadas a exposição à alérgeno específicos em camundongos (HIRAIDE, 2017; VEIGA-FERNANDES, 2016). Estes estudos ainda demonstraram um aumento na atividade cerebral no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e núcleo central da amígdala (CeA),

desencadeada por desafio com OVA em camundongos alérgicos (HIRAIDE, 2017; VEIGA-FERNANDES, 2016). Podemos, então, afirmar que estas são importantes áreas na modulação de fatores afetivos comportamentais que participam de respostas ao estresse, incluindo a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), contendo as maiores quantidades de fator liberador de corticotropina (CRF) no SNC. Estudo demonstrou por imunohistoquímica que a expressão de c-fos nestas regiões cerebrais está aumentada em animais sensibilizados e desafiados com OVA (JORDOVAS-MONTANES, 2015).

A literatura relata uma prevalência, significativamente, maior de transtornos mentais em pessoas com asma, com ênfase particular nas desordens como depressão e/ou ansiedade (ELAN GADA, 2014). Essa associação tem importante implicação para os pacientes, decorrente da presença de comorbidade psiquiátrica, levando a gravidade dos sintomas e redução do controle da asma (ZHANG et al., 2016). Ainda, cerca de 80% dos pacientes asmáticos têm ansiedade descontrolada (MATSUNAGA, 2015).

Em modelos animais, a associação destas doenças é apresentada pelos biomarcadores da asma e altos níveis de ansiedade (KAREM, 2015). Embora a compreensão mecanicista desta associação esteja sob investigação, está se tornando evidente que o manejo da ansiedade é importante para o tratamento do paciente com asma (MOZZINI MONTEIRO et al., 2016).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi implantar o modelo experimental de ansiedade nos animais desafiados com o alérgeno Ovalbumina, o qual promove a asma alérgica, no laboratório de Imunofarmacologia (LIMFA) da UFPB.

## 2 MATERIAL E MÉTODO

**Animais.** Camundongos isogênicos da linhagem BALB/c fêmeas, com idade entre 6-8 semanas (20-25g) e ratas Wistar (120-150g) foram fornecidos pelo biotério Prof. Dr. Thomas George no Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais da Universidade Federal da Paraíba, Brasil. Os animais foram mantidos em condições adequadas de temperatura e alimentação. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as orientações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), além de observar as exigências dispostas na Lei nº11794/2008. A eutanásia dos animais foi realizada pela administração intramuscular (i.m.) de 150 µL de uma solução anestésica contendo 29 mg/mL de ketamina e 1,91 mg/mL de xilasina em solução salina (NaCl 0,9 %). Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA/UFPB) sob o protocolo de número 35/16.

**Tratamento dos animais.** Os animais foram divididos nos grupos (n=6): Basal (não sensibilizado e desafiado com OVA), OVA (sensibilizado e desafiado com OVA) e diazepam (sensibilizado e desafiado com OVA e tratados com diazepam 1mg/kg).

**Protocolo de asma alérgica induzida por Ovalbumina.** Nos dias 0, 7 e 14, os camundongos foram sensibilizados com injeção de 10 µL/g do animal, intraperitoneal (i.p.) de uma suspensão contendo 50 µg/mL de OVA grade V (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) e 10 mg/mL de Al(OH)<sub>3</sub> (VETEC, Rio de Janeiro, RJ) em solução salina. Entre os dias 19 a 22 os animais foram desafiados com aerossol de OVA grade II (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) a 5% em solução salina. Os

desafios foram realizados durante 30 minutos diários em uma câmara fechada, sob um fluxo contínuo de aerossol, com o auxílio de um nebulizador ultra-sônico (KIANMEHR, 2016). O tratamento dos animais foi realizado 1 hora antes dos desafios.

**Análise comportamental.** Imediatamente após o último desafio alergênico (23º dia), os animais foram avaliados com relação à presença de sinais comportamentais de ansiedade, utilizando os testes do Labirinto em Cruz Elevado (LCE) e da Placa Perfurada (PP). Para análise comparativa foi utilizado como droga padrão o diazepam (DZP) na dose de 1 mg/kg.

**Teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE).** O aparelho utilizado neste experimento é constituído de material acrílico cinza (introspecção®, São Paulo, Brasil) e apresenta dois braços abertos (30 cm x 5 cm x 15 cm) e dois braços fechados (30 cm x 5 cm x 15 cm) irradiando do centro da plataforma (5 x 5 cm) para formar um sinal de mais (+). O aparelho é elevado a uma altura de 38,5 cm, e colocado dentro de uma sala de som atenuado. A análise se inicia ao colocar um animal na plataforma central do labirinto, de frente para um dos braços abertos, sendo que estes foram pré-tratados de acordo com o protocolo experimental. O número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos foram contados durante um período de teste de 5 minutos. O critério de entrada em um dos braços só era considerado quando o animal posicionava as quatro patas no seu interior (MOZZINI MONTEIRO et al., 2016). Os testes de LCE foram realizados no laboratório de Psicofarmacologia do CCS/UFPB, João Pessoa, PB.

**Teste da Placa Perfurada (PP).** O aparelho de Placa Perfurada (Ugo Basile-Itália, modelo 6650), utilizado para o teste, consiste em uma plataforma de formato quadrado, medindo 40 x 40 cm, contendo 16 orifícios de 3 cm de diâmetro, acoplados a

fotocélulas sensíveis ao mergulho da cabeça do animal, as quais são conectadas à central que registra, de forma cumulativa, o número de mergulhos e contém dispositivos para ligar e zerar o aparato. Essa estrutura é posicionada a 18 cm do balcão, através de dois suportes localizados nas duas laterais do mesmo. O teste baseia-se no fato de animais ansiosos explorarem menos o aparelho e animais tratados com drogas ansiolíticas fazerem o oposto (LIMA et al., 2013). Os testes PP foram realizados no laboratório de Psicofarmacologia da UFPB.

**Análise de c-fos no tecido cerebral** . Entre 90 a 120 minutos após o desafio com OVA, cada animal foi anestesiado e foi realizado a perfusão transcardíaca com solução salina 9% (50 mL) e, posteriormente, com formaldeído 4% (paraformaldeído 350 mL) para fixar o tecido cerebral. Em seguida, os encéfalos foram removidos, pós-fixados no mesmo fixador por 2 horas e acondicionados em solução sacarose 30%. Os encéfalos foram microtomizados por congelamento (30 µm) em criostato e os cortes do tecido cerebral foram divididos em 4 séries de cortes alternados para contemplar as várias regiões do encéfalo.

**Coloração do tecido cerebral por imunohistoquímica** . Os cortes do tecido encefálico foram marcados com anticorpos específicos para a proteína c-fos pela técnica de imunohistoquímica. A técnica consiste, inicialmente, em lavagens com tampão fosfato 0,1M (PBS). Os cortes dos tecidos cerebrais, *free floating*, foram submetidos a um pré-tratamento com uma solução de peróxido de hidrogênio a 0,3% em PB 0,1M com Triton X-100 (TXPB) durante 30 minutos em agitador orbital para inativação da peroxidases endógenas. Após esse período, os cortes de tecido foram incubados em TXPB com o anticorpo primário anti-cFos de coelho

## AVALIAÇÃO DA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL QUANTO À PARÂMETROS DE ANSIEDADE

(Calbiochem; 1:10.000), acrescido de soro de fetal bovino (1:1000; Jackson Laboratories) e incubados por 12 horas (*overnight*). Após esse período, os cortes de tecidos foram lavados em PBS e incubados com o anticorpo secundário (Jackson Laboratories; 1:1000) diluído em TXPB, por 2 horas.

Os cortes de tecido foram, novamente, lavados em PBS e incubados por 2 horas em solução de avidina-biotina-peroxidase (kit ABC, Vector, 1:333) diluídos em PBS. Os cortes foram novamente lavados em PBS e incubados com o cromógeno diaminobenzidina (DAB) 0,05 % e sulfato de amônio e níquel (NAS) 0,05 %, acrescidos de peróxido de hidrogênio 0,01 % por aproximadamente 6 minutos. A reação foi bloqueada com lavagens em PBS e em agitador orbital.

O tecido cerebral foi analisado em microscópio óptico de campo claro. Os núcleos paraventricular do hipotálamo (PVN) e central da amígdala (CeA) foram identificados com o auxílio do Atlas Estereotáxico de Encéfalo de Camundongo (MOZZINI MONTEIRO et al., 2016). Essas estruturas foram analisadas e tiveram suas áreas medidas bilateralmente em 2 níveis utilizando o programa NIS (Nikon). As áreas de cada núcleo de interesse foram então somadas resultando em uma área total que foi usada como uma forma de correção proporcional da contagem. Na sequência, os neurônios imunorreativos ao c-fos foram contados bilateralmente dentro destas áreas utilizando o programa NIS (Nikon). Apenas os neurônios cuja marcação estivesse bem acima da coloração de fundo foram contados. O resultado está expresso em neurônios c-Fos por  $\text{mm}^2$ , usando como base as áreas previamente medidas.

**Análise estatística.** Os resultados obtidos foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média, e analisados estatisticamente utilizando o teste ANOVA *one-way* seguido de

Tukey ou Teste t-student, onde os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Todos os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism versão 7.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, U.S.A.).

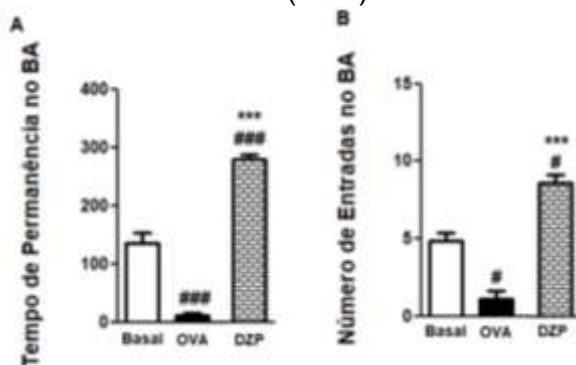
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No LCE, como demonstra a figura 1 (A e B), o desafio com Ovalbumina promoveu redução significativa no tempo de permanência nos braços abertos (BA), bem como no número de entradas dos braços abertos (BA), quando comparados aos do grupo Basal ( $11,78 \pm 13,02$  vs  $135,8 \pm 18,90$ ;  $p < 0,0001$ ;  $1,125 \pm 1,356$  vs  $4,857 \pm 1,464$ ;  $p < 0,0001$ ).

O tratamento com o diazepam induziu aumentos significativos tanto no tempo de permanência nos BA ( $280,0 \pm 7,783$ ;  $p < 0,0001$ ), quanto no número de entradas nos BA ( $8,625 \pm 1,506$ ;  $p < 0,0001$ ) quando comparados ao grupo OVA (figura 1 A e B, respectivamente).

Em adição, o tratamento com diazepam foi capaz de aumentar o tempo de permanência nos BA ( $280,0 \pm 7,783$ ;  $p < 0,0001$  vs  $135,8 \pm 18,90$ , figura 1 a), bem como no número de entradas nos BA ( $8,625 \pm 1,506$ ;  $p < 0,05$  vs  $4,857 \pm 1,464$ , figura 1 B) de forma significativa, quando comparados ao grupo Basal.

**Figura 3** - Efeito da sensibilização e desafio com Ovalbumina, modelo experimental de asma alérgica, na ansiedade no teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE).



Fonte: Pesquisa direta. 2018

O teste do LCE baseia-se no comportamento de ansiedade de roedores e a predisposição desses animais a permanecer em espaços fechados, escuros e um incondicionado medo das alturas e espaços abertos (MOZZINI MONTEIRO et al., 2016). Assim, ao serem colocados no centro do aparato, os animais demonstram clara tendência a explorar os braços fechados, em detrimento aos abertos, devido à aversão por altura e por espaços abertos.

Inicialmente, os resultados do teste LCE demonstram diferenças comportamentais de ansiedade entre os animais não sensibilizados e os sensibilizados com OVA, onde os animais doentes (grupo OVA) permaneceram tempo maior nos braços fechados do aparelho. O comportamento dos animais do grupo OVA, nesse teste, pode-se comprovar às alterações respiratórias, as quais levam o animal a desenvolver, o que chamamos, comportamento doentio, que se apresenta como o conjunto de alterações tais como: diminuição de locomoção em



geral (porém, com maior importância daquela dirigida à exploração ambiental) e, entre outros sinais e sintomas, redução da auto-limpeza (ALVES; PALERMO-NETO, 2010; MOZZINI MONTEIRO et al., 2016).

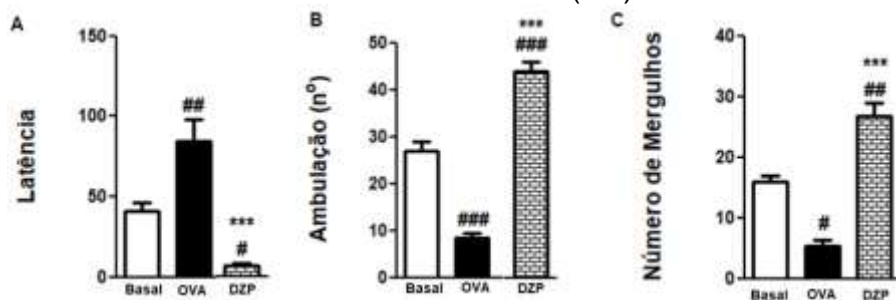
Entretanto, o tratamento, desses animais, com o diazepam foi capaz de reverter o comportamento de ansiedade, comprovando o seu efeito ansiolítico, já descrito.

Na figura (2), observa-se que o desafio com o alérgeno OVA promoveu um aumento significativo no parâmetro latência na Placa Perfurada (figura 2 A), quando comparado aos do grupo Basal ( $84,33 \pm 13,89$  vs  $40,70 \pm 5,772$ ;  $p < 0,001$ ). O grupo OVA apresentou diminuição significativa nos parâmetros ambulação (figura 2 B) e número de mergulhos (figura 2 C), quando comparado ao grupo Basal ( $8,375 \pm 2,973$  vs  $26,82 \pm 7,222$ ;  $p < 0,0001$ ;  $5,286 \pm 2,628$  vs  $16,00 \pm 2,777$ ;  $p < 0,05$ ).

A droga padrão diazepam apresentou diminuição significativa na latência ( $6,286 \pm 5,438$ ;  $p < 0,0001$ , figura 2 A) quando comparado ao grupo OVA. Ainda, aumentou de forma significativa os parâmetros de ambulação ( $43,88 \pm 5,668$ ;  $p < 0,0001$ , figura 2 B) e número de mergulhos ( $27,00 \pm 5,598$ ;  $p < 0,0001$ , figura 2 C) quando comparado ao grupo OVA.

O tratamento com o diazepam, ao ser comparado com o grupo Basal, diminuiu a latência ( $6,286 \pm 5,438$ ;  $p < 0,05$  vs  $40,70 \pm 5,772$ , figura 2 A), aumentou a ambulação ( $43,88 \pm 5,668$ ;  $p < 0,0001$  vs  $26,82 \pm 7,222$ ; figura 2 B), e aumentou o número do mergulhos ( $27,00 \pm 5,598$ ;  $p < 0,001$  vs  $16,00 \pm 2,777$ ; figura 2 C).

**Figura 4** - Efeito da sensibilização e do desafio com Ovalbumina, modelo experimental de asma alérgica, sobre a ansiedade no teste da Placa Perfurada (PP).



Fonte: Pesquisa direta. 2018

O teste da Placa Perfurada (PP) baseia-se na observação da atividade exploratória, espreitamento (mergulhos) ou *headdips* (mergulho de cabeça), e o número aumentado desses parâmetros são inversamente proporcionais ao estado de ansiedade dos animais (TAKEDA; TSUJI; MATSUMIYA, 1998).

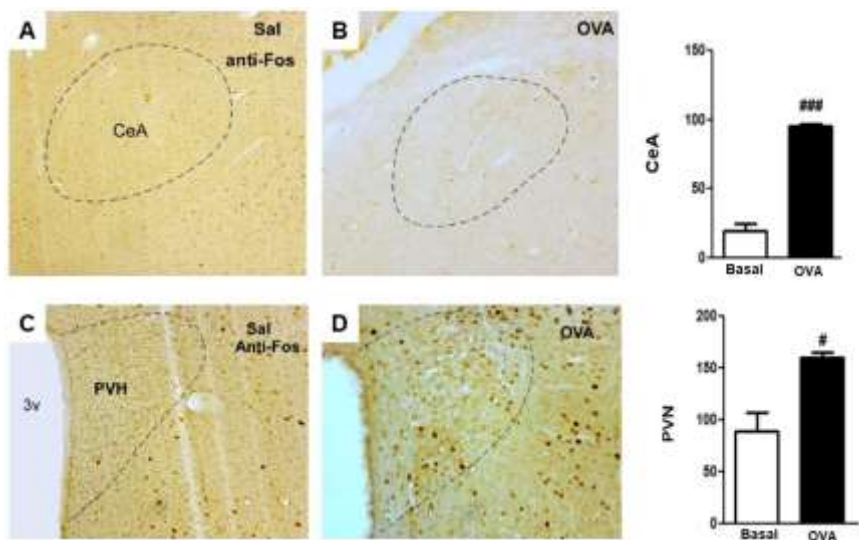
Utilizando o teste PP observamos que houve diferenças comportamentais entre o grupo Basal (não sensibilizado com o alérgeno) e o grupo OVA (animais doentes). Os animais do grupo OVA apresentaram diminuição da capacidade exploratória demonstrando, portanto, o efeito ansiogênico da OVA, apresentando um comportamento doentio, o que diminui a capacidade exploratória, aumentando assim os sinais de ansiedade, característicos deste comportamento.

Os animais doentes tratados com diazepam apresentaram um quadro inverso ao observado nos os animais doentes, confirmando atividade ansiolítica, já descrita, do diazepam.

## AVALIAÇÃO DA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL QUANTO À PARÂMETROS DE ANSIEDADE

Na figura (3), após o último dia de desafio, os animais foram eutanasiados e as cabeças dos grupos Basal e OVA, foram removidas para obtenção do cérebro e avaliação da expressão de c-fos no núcleo central da amígdala (CeA) (figura 3 A e B) e no núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) (Figura 3 C e D). Os animais do grupo OVA quando comparados com o grupo Basal apresentaram aumento significativo na expressão de c-fos tanto no no CeA ( $95,05 \pm 1,750$  vs  $19,33 \pm 5,783$ ;  $p < 0,0001$ ) quanto no PVN ( $160,0 \pm 5,350$  vs  $89,37 \pm 18,21$ ;  $p < 0,05$ ).

**Figura 3** - Efeito da sensibilização e do desafio com Ovalbumina, modelo experimental de asma alérgica, sobre a expressão de c-fos no núcleo central da amígdala (CeA) e no núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) desses animais.



Fonte: Pesquisa direta. 2017

Estudos têm demonstrado que camundongos expostos a protocolos de alergia apresentam-se ansiosos em testes comportamentais, e que ocorrem mudanças na atividade cerebral de alguns núcleos específicos no hipotálamo. Essas mudanças cerebrais são evidenciadas pela presença da proteína c-Fos nesses núcleos nesses animais alérgicos, com elevada produção de IgE (HIRAIDE, 2017; VEIGA-FERNANDES, 2016).

O c-fos é o produto de um gene (c-Fos) que desempenha um papel importante como fator de transcrição, transcrevendo a proteína c-fos, em vários tipos de células, incluindo neurônios. A atividade desse gene demonstra intensa atividade cerebral na área onde a proteína se deposita. Os núcleos cerebrais, que são ativados na última hora antes da eutanásia, aparecem castanho escuro após a coloração, permitindo a quantificação de núcleos c-Fos positivos, diretamente associados à atividade dessa área específica do cérebro (JORDOVAS-MONTANES, 2015).

Há um aumento na atividade do núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) e núcleo central da amígdala (CeA) pela produção da proteína c-fos em animais sensibilizados e desafiados com OVA (modelo experimental de asma alérgica), sendo essas áreas cerebrais descritas na modulação de comportamentos afetivos e respostas ao estresse, incluindo a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (HIRAIDE, 2017; VEIGA-FERNANDES, 2016; JORDOVAS-MONTANES, 2015).

Esses resultados indicam que animais sensibilizados e desafiados com o alérgeno Ovalbumina, submetidos a um protocolo de asma alérgica, apresentam um quadro de ansiedade, indicando a relação íntima entre o sistema nervoso

## AVALIAÇÃO DA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL QUANTO À PARÂMETROS DE ANSIEDADE

e sistema imune em uma doença de extrema repercussão mundial.

### 4 CONCLUSÕES

Esse estudo comprovou a efetividade do modelo experimental de ansiedade atrelada a asma alérgica implantado no Laboratório de Imunofarmacologia (LIMFA) da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil, o qual nos permite sua utilização futura nos estudos de novas moléculas com potenciais psicoimunomoduladores no processo inflamatório crônico alérgico das vias aéreas inferiores atrelado a ansiedade.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, G. J.; PALERMO-NETO, J. **Neuroimunomodulação: influências do sistema imune sobre o sistema nervoso central** **Neuroimmunomodulation: influences of the immune system about the nervous system** *Rev Neurocienc.* [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1802/329\\_revisao.pdf](http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1802/329_revisao.pdf)>. Acesso em: 14 out. 2018.
- BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PALLISSIER, S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *The Journal of Physiology*, v. 594, n. 20, p. 5781-5790, 2016.
- CHAVAN, S. S.; PAVLOV, V. A.; TRACEY, K. J. Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication. *Immunity*, v. 46, n. 6, p. 927-942, 20 jun. 2017.
- DAVIS, B. K.; WEN, H.; TING, J. P.-Y. The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. **Annual Review of Immunology**, v. 29, n. 1, p. 707-735, 23 abr. 2011.
- ELAN GADA, M.D. et al. The relationship between asthma and self-reported anxiety in a predominantly healthy adult population. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, v. 112, n. 4, p. 329-332, 2014.**
- França, K.; Lotti, T. M. *Psycho-Neuro-Endocrine-Immunology: A Psychobiological Concept. Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 996, p. 123-134, 2017**

AValiação DA ASMA ALéRGICA EXPERIMENTAL QUANTO À PARâMETROS DE ANSIEDADE

FRYSZTAK, R. J.; NEAFSEY, E. J. The effect of medial frontal cortex lesions on respiration, &quot;freezing,&quot; and ultrasonic vocalizations during conditioned emotional responses in rats. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 1, n. 5, p. 418–25, 1991.

HEGOBURU, C. et al. The RUB Cage: Respiration-Ultrasonic Vocalizations-Behavior Acquisition Setup for Assessing Emotional Memory in Rats. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 5, p. 25, 2011.

HENNEMANN, M. L.T. et al. Diferença de gênero no controle da asma, na função pulmonar e na qualidade de vida de adultos asmáticos. **Clinical and Biomedical Research**, v. 35, p. 173, 2015

**HIRAIDE, E.** et al. **Oral administration of ovalbumin after sensitization attenuates symptoms in a mouse model of food allergic enteropathy.** *Bioscience , biotechnology and biochemistry*, v. 81, n. 10, p. 1967-1972, 2017.

JORDOVAS-MONTANES , J. et al. The Regulation of Immunological Processes by Peripheral Neurons in Homeostasis and Disease. *Cell*, v. 36, n. 10, p. 578-504, 2015.

**KAREM, T.L.L. et al. Anxiety, depression and hyperventilation symptoms in treatment-resistant severe asthma.** *Clinical and Translational Allergy*, v. 5, n. 2. p.7, 2015.

KIANMEHR, M.; GHORANI, V.; BOSKABADY, M.H. Animal Model of Asthma, Various Methods and Measured Parameters: A Methodological. **Iran Journal of Allergy Asthma and Immunology** , v. 15, n.6, p.445-465, 2016.

KIM, J.-H. et al. CGRP, a neurotransmitter of enteric sensory neurons, contributes to the development of food allergy due to the augmentation of microtubule reorganization in mucosal mast cells. **Biomedical research (Tokyo, Japan)**, v. 35, n. 4, p. 285–93, 2014.

LIMA, N. G. P. B. et al. Anxiolytic-like activity and GC–MS analysis of (R)-(+)-limonene fragrance, a natural compound found in foods and plants. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 103, n. 3, p. 450–454, jan. 2013.

MATSUNAGA, N.Y. et al. Avaliação da qualidade de vida de acordo com o nível de controle e gravidade da asma em crianças e adolescentes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 6, p. 502-508, 2015.

MOZZINI MONTEIRO, T. et al. Anti-asthmatic and anxiolytic effects of *Herissantia tiubae* , a Brazilian medicinal plant. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 4, n. 2, p. 201–212, jun. 2016.

PARK, C.-K. et al. Extracellular MicroRNAs Activate Nociceptor Neurons to Elicit Pain via TLR7 and TRPA1. **Neuron**, v. 82, n. 1, p. 47–54, 2 abr. 2014.

PARK, S. et al. *Treatment with pyranopyran-1, 8-dione attenuates airway responses in cockroach allergen sensitized asthma in mice.* **PLoS One**, v. 29, n. 9(1), p. 875-58,2014.

**PATEL, S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): the Derivatives and Triggers of Inflammation.** *Current Allergy Asthma reports*, v. 28, n. 18(11), p. 63, 2018.

PINHO-RIBEIRO, F. A.; VERRI, W. A.; CHIU, I. M. Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. **Trends in Immunology**, v. 38, n. 1, p. 5–19, jan. 2017.

STEINBERG, B. E. et al. Cytokine-specific Neurograms in the Sensory Vagus Nerve. **Bioelectronic medicine**, v. 3, p. 7–17, 2016.

TAKEDA, H.; TSUJI, M.; MATSUMIYA, T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. **European journal of pharmacology**, v. 350, n. 1, p. 21–9, 29 maio 1998.

TALBOT, S. et al. Silencing Nociceptor Neurons Reduces Allergic Airway Inflammation. **Neuron**, v. 87, n. 2, p. 341–354, 15 jul. 2015.

TOMOSHIGE KINO, M.D. AIDS/HPA Axis [Atualizado em 7 de agosto de 2017]. ENDOTEXT [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279014/>, 2017.

TURK, D.C. et al. Assessment of Psychosocial and Functional Impact of Chronic Pain. **The Journal of Pain**, v. 17, n. 9, p. 21-49, 2016.

SOLÉ, D. et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 1, p. 30-35, 2015.

SÁINZ, N. et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*, v. 64, n. 1, p. 35-46, 2015

**VEIGA-FERNANDES ,H.; MUCIDA, D. Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces.** *Cell*, v. 165, n. 4, p. 801-811, 2016.

ZHANG, Z. et al. Dietary fiber intake regulates intestinal microflora and inhibits ovalbumin-induced allergic airway inflammation in a mouse model. **PLoS ONE**, v. 11, n. 2, p. 1–16, 2016.

## CAPÍTULO 13

# AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL) BAILL

André Luis de Melo SALES<sup>1</sup>

Raíra Justino Oliveira COSTA<sup>2</sup>

Rômulo Carlos Dantas da CRUZ<sup>2</sup>

Helimarcos Nunes PEREIRA<sup>2</sup>

Ivone Antônia de SOUZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Biomedicina, UFPE; <sup>2</sup>Doutorandos do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas – PPGCF/UFPE; <sup>3</sup>Orientadora/Professora Doutora do Departamento de Antibióticos da UFPE.  
andre.melo.5@hotmail.com

**RESUMO:** *Jatropha mollissima*, conhecida popularmente como “pinhão-bravo”, pertencente à família das Euforbiaceas e ao gênero *Jatropha*, é uma planta endêmica da caatinga brasileira que é muito utilizada como fitoterápico para tratar ferimentos e picadas de serpente. Espécies do gênero *Jatropha* demonstraram concentrações relevantes de taninos, fenóis e flavonoides que possuem atividade anti-inflamatória. Com isso, objetiva-se neste trabalho realizar a análise da toxicidade do Extrato Etanólico Bruto das Folhas de *Jatropha mollissima* (EEBJM) e investigar o seu potencial antinociceptivo. O protocolo para a realização da toxicidade aguda foi baseado na Metodologia da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) 423. Para avaliar a ação antinociceptiva do extrato, seguiu-se a metodologia da formalina 1,0%. De acordo com os resultados do ensaio de toxicidade aguda, o extrato foi classificado na categoria 5 (segundo o Globally



Harmonised System – GHS), sua dose letal média (DL50) foi estipulada como  $\geq 5000$  mg. Quanto a antinocicepção, foi possível observar um forte indício de atividade anti-inflamatória relevante, principalmente na dose de 100 mg/kg do EEBJM, mediante à redução de cerca de 98,4% do tempo total de reação ao estímulo álgico quando comparado ao controle negativo. Desta forma, conclui-se que são necessários novos estudos objetivando a caracterização dos componentes químicos associados às ações constatadas pelos testes realizados, com a finalidade de isolar e analisar compostos de interesse terapêutico presentes em *Jatropha mollissima*.

**Palavras-chave:** Analgesia. Anti-inflamatório. Plantas medicinais.

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil há um grande interesse no estudo de possíveis efeitos benéficos dos vegetais e seus derivados e o país vem buscando evidenciar e comprovar as atividades de plantas a partir dos relatos da população. A combinação entre a biodiversidade brasileira, que conta com um grande número de espécies existentes, e o rico conhecimento tradicional, obtido através da união de diversos povos, coloca o país em uma posição privilegiada para o desenvolvimento de novos produtos (BRASIL, 2016; FENALTI et al., 2016).

Porém, é necessário conhecer as características farmacológicas e toxicológicas, a posologia e os aspectos clínicos associados às substâncias naturais, para evitar o uso inadequado e permitir que o seu uso seja realmente seguro. Sendo assim, são desenvolvidos vários estudos buscando elucidar as questões relacionadas às atividades farmacológicas

das plantas e dos seus princípios ativos (CARNEIRO et al., 2014; SILVA et al., 2017; COSTA, 2018).

As plantas pertencentes ao gênero *Jatropha* possuem extensos relatos de usos medicinais e vêm sendo utilizadas amplamente pelas populações nativas da Ásia, África e América Latina. Pesquisas apontam que dentre as espécies desse gênero podem ser observadas as atividades: purgativas, antiulcerogênicas, cicatrizantes, antioxidantes, anti-inflamatórias, antimetastáticas, antibacterianas, analgésicas, entre outras (SABANDAR et al., 2013).

*Jatropha mollissima* L., popularmente conhecida como “pinhão-bravo”, é uma planta endêmica da Caatinga Brasileira. Essa espécie faz parte da família Euforbiaceae que apresenta plantas arbustivas, são nativas na América do Sul, no entanto, podem ser encontradas na América Central, África e Ásia. Compreende aproximadamente 290 gêneros e 7.500 espécies, sendo no Brasil encontrados 70 gêneros e 1.000 espécies. Possuem crescimento rápido e em condições de clima e solo favoráveis podem chegar a uma altura de 5 metros e um diâmetro de 20 cm, têm como vantagem o fácil cultivo, adaptação a solos pouco férteis e tolerância a longos períodos de estiagem (RAMPADARATH; PUCHOOA; RANGHOO-SANMUKHIYA, 2014; LIMA, 2015; COSTA, 2018).

*Jatropha mollissima* L. é rica em óleos fixos e suas sementes são utilizadas principalmente na produção de biodiesel (DE ASSIS; PORTO; AGRA, 2013). Foi demonstrado que essa espécie apresenta efeitos anti-helmínticos (RIBEIRO et al., 2014), tranquilizante e antidepressivo (SARAIVA et al., 2015). Porém ainda são escassos os estudos sobre seus potenciais terapêuticos.

Dentre as terapias que podem ser analisadas no intuito de investigar o potencial de *Jatropha mollissima* L., destacam-se as atividades antinociceptiva e anti-inflamatória. A inflamação e a dor são respostas fisiológicas que estão associadas à grande parte das doenças e esta é definida como uma desagradável experiência sensorial associada a lesões teciduais ou à iminência delas. Ela pode se apresentar como dor fisiológica ou nociceptiva, que induz um reflexo protetor no organismo, à fim de manter a integridade física do indivíduo; e a dor patológica, que age como um alerta para que as condições de cicatrização sejam providenciadas. A dor patológica pode ser classificada quanto à sua origem como: dor nociceptiva (somática ou visceral) ou dor neuropática (neuroológica, podendo ou não ser idiopática); ou quanto à sua duração como: aguda (curta duração), crônica (constante e de longa duração) ou episódica (irruptiva idiopática ou associada à estímulos específicos) (MIRANDA; SEDA JUNIOR; PELLOSO, 2016).

A inflamação é considerada como a reação tecidual a um agente agressor e é caracterizada por uma série de reações que resultam na saída de líquidos e células do sangue para o interstício da área lesada. A reação inflamatória é um dos principais mecanismos da imunidade, tanto adaptativa quanto inata, sendo essencial para a defesa do organismo contra inúmeras infecções. No entanto, em muitos casos ela também pode causar danos aos tecidos e órgãos do indivíduo. A reação inflamatória pode ser dividida em dois tipos: a inflamação aguda, cuja função é combater o agente agressor de forma direta com a finalidade de eliminá-lo rapidamente; e a inflamação crônica, cujo objetivo é controlar e isolar o agente

lesivo, podendo ou não eliminá-lo. Ela possui como sinais cardeais: o calor, o rubor, o tumor, a dor e a perda de função (KUMAR et al., 2013; FILHO, 2017).

A neurotransmissão do estímulo álgico ao córtex cerebral não ocorre de forma totalmente passiva, o sistema de transmissão intramedular possui a capacidade de alterar o estímulo que passa pela medula, sendo assim capaz de modular a intensidade da resposta dolorosa resultante (MARTELLI; ZAVARIZE, 2013). Pode ocorrer a hipersensibilização central do neuroeixo em questão, seja pelo aumento da excitabilidade neuronal, pela diminuição de sua inibição ou pelo aumento da eficácia sináptica, este efeito é chamado de neuroplasticidade central. Tal efeito está presente em casos de dor inflamatória, neuropática, enxaqueca, entre outras, e em muitos casos se dá de forma adaptativa e reversível, sendo assim possível o tratamento por meio da regulação do estímulo periférico inicial (ASHMAWI; FREIRE, 2016). Desta forma, este trabalho tem como objetivo realizar a análise da toxicidade do EEBJM e investigar o seu potencial antinociceptivo.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

### **MATERIAL VEGETAL E PREPARAÇÃO DO EXTRATO**

As folhas de *Jatropha mollissima* foram coletadas em julho de 2017, na cidade de Caruaru, Pernambuco, Brasil, no Instituto Agrônomo de Pernambuco – IPA. Sítio Malhada Pedras (Coo. dms; 8° 14' 24.662" S 35° 55' 15.085" W ") e enviadas à Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). A

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO  
EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL)  
BAILL

exsicata foi depositada no herbário Geraldo Mariz da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número de registro 82.721 (Figura 1).

**Figura 1** : *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill



Fonte: Dados da pesquisa

Em A: Arbusto de *Jatropha mollissima*. B: Local de coleta (Instituto Agrônomo de Pernambuco). C: Exsicata depositada sob o número de registro 82.721.

Posteriormente, as folhas foram lavadas, pesadas e levadas para estufa de secagem com circulação de ar e temperatura de 45 °C por 48 horas. O extrato de folhas secas foi preparado por maceração em etanol PA, foram utilizados 100 g de folhas secas e a extração aconteceu por esgotamento, finalizando as extrações com um volume utilizado de 5 L de etanol. O extrato foi filtrado e rotaevaporado a temperatura média de 45 °C e a pressão reduzida, obtendo o extrato seco.

## ANIMAIS

Para os ensaios foram utilizados camundongos albinos Swiss (*Mus musculus*), que foram mantidos em gaiolas de polipropileno do tipo caixa com grade, em temperatura constante de  $22 \pm 2$  °C e com ciclo claro/escuro controlado (12 horas). Os testes foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso Animal (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) sob protocolo de nº 0034/2017.

## TOXICIDADE AGUDA

Como sugerido pelo protocolo, quando não houver estudos preliminares, deve-se partir da dose inicial de 300 mg/kg, onde a próxima dose a ser testada é determinada a partir do resultado da primeira aplicação.

A alimentação dos animais foi suspensa por, no mínimo 4 horas, antes do experimento e a água liberada *ad libitum*, a alimentação foi reintegrada após 3 horas da administração. O EEBJM foi solubilizado com Polysorbate (Tween 80) e água destilada. Posteriormente, a solução foi administrada por via oral nos camundongos, introduzida no trato digestório dos animais através de cânula metálica acoplada a seringa (gavagem).

Após a administração das doses por via oral, os animais foram acompanhados nas primeiras 2 horas, periodicamente nas primeiras 24 horas e diariamente por 14 dias. Cada animal foi marcado de forma diferente para posterior acompanhamento das reações comportamentais.

## TESTE DE NEURALGIA POR FORMALINA

A metodologia utilizada no teste foi baseada nas pesquisas de Martelli e Zavarize (2013) com modificações. Os camundongos foram divididos em 4 grupos de 5 animais, sendo eles: G1: grupo controle positivo; G2: grupo controle negativo; G3: grupo tratamento EEBJM (50 mg/kg); e G4: grupo tratamento EEBJM (100 mg/kg). Em seguida os grupo foram tratados por via oral com dipirona sódica 150 mg/kg (G1); solução salina a 0,9% estéril + tween 80 (G2); com EEBJM 50 mg/kg (G3) e EEBJM 100 mg/kg (G4). Uma hora após as aplicações foram realizadas as administrações subplantares de 20 µL de uma solução de formalina a 1% na pata direita traseira de cada animal.

Posteriormente, estes animais foram colocados individualmente sob funis de vidro, imediatamente após a administração da solução de formalina, para facilitar a observação. Foi cronometrado o total de tempo que os animais gastaram lambendo ou mordendo a pata que recebeu a solução. As fases neurogênica (0-5 minutos após a injeção) e inflamatória (15-30 minutos após a injeção) foram observadas.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados do teste da neuralgia induzida por formalina foram tabulados em uma planilha eletrônica do programa Microsoft Office Excel 2010. Foi realizada um cálculo de média simples com os valores individuais de cada animal para a obtenção do tempo total médio de cada grupo. Os valores obtidos foram utilizados para a elaboração dos elementos gráficos.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No ensaio de toxicidade, a menor dose testada nesse experimento (300 mg/kg), não levou nenhum dos 3 animais a apresentarem mortalidade ou morbidade nas primeiras 24 horas após a exposição ao extrato e nem durante o estudo. Sendo assim, seguiu-se o protocolo e realizou a exposição dos animais a dose de 2000 mg/kg, onde também não foi verificada morbidade ou mortalidade.

De acordo com esses resultados, diante das doses testadas o extrato foi classificado na categoria 5 de acordo com o *Globally Harmonized System of Classification* (GHS) e sua DL<sub>50</sub> foi estipulada como  $\geq 5000$  mg.

Os sinais clínicos observados após a exposição dos animais às doses de 300 mg/kg e 2000 mg/kg foram observados em relação à um grupo controle (CT), onde os animais receberam apenas solução salina + tween 80, na mesma proporção das doses. Os resultados foram tabulados segundo MALONE (1983) e estão demonstrados na Tabela 1. Observou-se que os efeitos mais pronunciados foram no sistema nervoso central (SNC), principalmente desencadeando atividade estimulante, tais como aumento da ambulação, aumento da frequência respiratória, ereção de cauda, movimento estereotipado e reação de fuga.

Na Tabela 1, observa-se que não foi constatada mortes em nenhuma das doses testadas, porém Braquehais (2016) realizou um teste de toxicidade que caracterizou o EEJM como tóxico. No entanto nesse estudo o ensaio de toxicidade foi baseado na concentração letal média (CL<sub>50</sub>), utilizando o micro crustáceo *Artemia salina* e no presente, utilizamos o modelo da



AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO  
EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL)  
BAILL

OECD, buscando a DL<sub>50</sub> em um modelo *in vivo* utilizando camundongos, o que pode contribuir para a obtenção de resultados diferentes. Associado a esse fator, soma-se o fato do material vegetal ter sido coletado em datas e locais diferentes, o que pode levar a diferentes constituições fitoquímicas que poderão gerar respostas biológicas divergentes.

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO  
EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL)  
BAILL

**Tabela 1.** Sinais clínicos e taxa de mortalidade após administração por via oral do EEBJM em Camundongos *Mus musculus*.

Parada cardiorrespiratória	-	-	-	-	-	-
Refluxo	-	+	-	+	-	-
<b>1.1 Efeitos estimulantes</b>						
Agressividade	-	-	-	-	-	-
Ambulação aumentada	+++	++	++	+++	+++	++
Aumento da respiração	+	+	+	+++	+++	+++
Autolimpeza	-	-	-	+	+	-
Bocejo	-	-	-	-	-	-
Ereção de cauda	++	++	++	+++	+++	++
Espasmos	-	+	-	+	++	
Frêmito vocal	-	-	-	-	-	-
Movimento estereotipado	+++	+++	++	+	+	-
Ambulação diminuída	-	-	-	-	-	-
Ataxia	-	-	-	-	-	-
Catatonía	-	-	-	-	-	-
Cauda em straub	-	-	+	-	-	-
Perda do reflexo auricular	-	-	-	-	-	-
Ptose palpebral	-	-	-	-	-	-
Prostração	-	-	-	-	-	-
Resposta diminuída (toque)	-	-	-	-	-	-
Sedação	-	-	-	-	-	-
<b>2. Sist. Nervoso Autônomo</b>						
Cianose	-	-	-	-	-	-
Contorções	-	-	-	-	-	-
Diarreia	-	-	-	-	-	-
Dispneia	-	-	-	-	-	-
Distensão abdominal	-	-	+	-	-	-
Diurese	-	-	-	-	-	-
Edema de focinho	-	+	-	+	-	-
Excreção fecal	+	+	-	+	-	-
Piloereção	-	-	-	-	-	-
Taquipneia	-	-	-	-	-	-
Salivação	-	-	-	-	-	-

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL)

BAILL

<b>3. Mortalidade (%)</b>	0	0	0	0	0	0
---------------------------	---	---	---	---	---	---

Sinais clínicos	300 mg/kg			2000 mg/kg		
	1 h			1 h		
	CR	TM	SM	CM	LM	RM
<b>1. Sist. Nervoso Central</b>						
Ausência de coord. motora	-	-	-	-	-	-
Convulsão tônica crônica	-	-	-	-	-	-

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Resultado negativo (-), Resultado positivo (+), Resultado positivo moderado (++) e Resultado positivo intenso (+++).

Animais diferenciados quanto a marcação, CR: cabeça e rabo marcado, TM: todo marcado, SM: sem marca, CM: cabeça marcada, LM: lombo marcado, RM: rabo marcado.

Em relação às ações comportamentais estimulantes demonstradas pelos animais após receberem a dose do extrato, alguns autores já relataram a capacidade de metabólitos secundários extraídos de plantas demonstrarem atividades no sistema nervoso central (MUSTARD, 2014). Costa (2018) realizou um estudo fitoquímico do EEBJM onde encontrou metabólitos conhecidos por causarem alterações a nível desse sistema. Um exemplo seria a classe das catequinas, encontradas nessa pesquisa e que em estudo realizado por Westerterp-Plantenga (2010) demonstrou que elas podem atuar inibindo a enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) que é a responsável pela degradação das catecolaminas. Como consequência do acúmulo de substâncias como a noradrenalina, o SNC será estimulado continuamente.

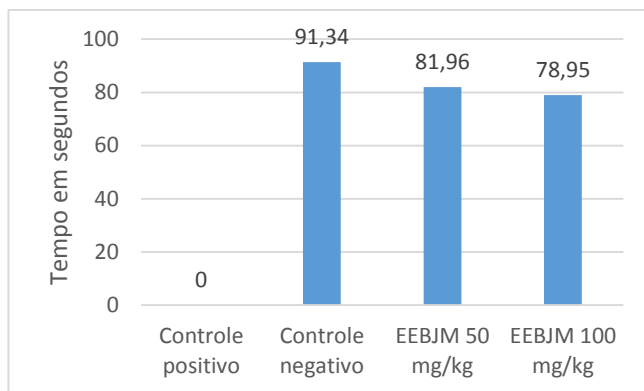
Com base na metodologia da antinocicepção induzida por formalina, tornou-se possível realizar uma análise de

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL) BAILL

triagem simultânea quanto às possíveis atividades anti-inflamatória e analgésica do EEBJM, funções essas que já foram comprovadas em outras espécies pertencentes ao gênero *Jatropha* (BESERRA et al., 2014).

O total de tempo (em segundos) no qual o animal lambeu e/ou mordeu a pata é utilizado como indicativo de dor e foi cronometrado individualmente para análise da primeira fase do teste, de 0 a 5 minutos, e da segunda fase do teste, de 15 a 30 minutos (fases neuropática e inflamatória, respectivamente). Os valores de tempo médio quanto às fases neuropática (Figura 2) e inflamatória (Figura 3) estão demonstrados separadamente abaixo.

**Figura 2.** Teste de Neuralgia por Formalina – Fase Neuropática



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

A fase neuropática do teste consiste no estímulo químico direto da formalina nos nociceptores das fibras aferentes dos tipos C e A $\delta$ , estando em grande parte relacionado à liberação

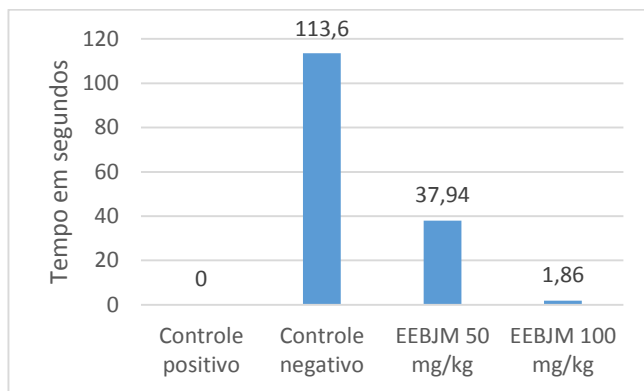
de aminoácidos excitatórios, óxido nítrico e substância P (SILVA et al., 2013).

De acordo com os resultados obtidos nos primeiros cinco minutos de observação (Figura 2), foi observada uma discreta diminuição da resposta álgica em ambas doses do extrato. Espécies do gênero *Jatropha* vêm apresentando relevantes concentrações de fenóis, taninos e flavonoides que podem estar ligados às atividades antiinflamatória e antiálgicas associadas ao gênero (MUÑOZ, 2016). No entanto, o EEBJM parece não apresentar concentrações grandes o suficiente destes compostos para que seja observada uma relevante ação antiálgica com relação às dores de origem neuropática nas doses de 50 mg/kg e 100 mg/kg.

Esses resultados são considerados normais ao observarmos que além da diferença entre espécies existem inúmeros outros fatores que influenciam nas atividades farmacológicas das plantas, como por exemplo: ecossistema onde a planta se encontra, iluminação, calor, constituição do solo, umidade, dentre outros.

Após o período de quiescência de 10 minutos (de 5 a 15 após a injeção subplantar de formalina), iniciou-se a observação da fase 2 do teste, chamada de fase inflamatória, que está majoritariamente associada à liberação de mediadores como bradicinina, prostaglandinas, serotonina, entre outros (SILVA et al., 2013).

**Figura 3.** Teste de Neuralgia por Formalina – Fase 2



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

De acordo com os resultados obtidos com a observação na segunda fase do teste (Figura 3), pôde-se constatar uma importante ação antiálgica em relação às dores de origem inflamatória em ambas doses testadas do EEBJM. Em relação à dose de 50 mg/kg, houve uma redução de aproximadamente 66,7% no tempo total das reações à dor em relação ao grupo de controle negativo, enquanto o percentual de redução foi de aproximadamente 98,4% para a dose de 100 mg/kg. Tal resultado é um forte indício da presença de atividade anti-inflamatória relevante nos compostos obtidos pela extração etanólica das folhas da *Jatropha mollissima* L.

No estudo de Costa (2018), onde se realizou a análise fitoquímica do EEBJM, foram reveladas as presenças de diversas classes de metabólitos com atividade anti-inflamatória já comprovadas, a saber esteróides livres, flavonas, flavonóis, xantonas, flavanonas, taninos e terpenos. Esses compostos podem ser os responsáveis pela redução do tempo de lambidas

apresentada pelos animais que receberam o EEBJM. Aos compostos fenólicos têm sido atribuídos vários efeitos fisiológicos como antialérgicos e anti-inflamatórios (DE REZENDE, 2016).

Os flavonoides, triterpenos e esteroides encontrados em espécimes de *J. mollissima* possuem grandes potencialidades como anti-inflamatórios e analgésicos, como relatado por Barbosa e colaboradores (2017). Outros componentes que revelam resultados positivos nesse sentido, são os taninos, que demonstram ser eficazes como anti-inflamatórios, antissépticos e hemostáticos (LIMA, 2015).

#### 4 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no teste de toxicidade demonstram que o EEBJM não causou mortalidade e nem morbidade a nenhum dos animais que receberam as doses testadas, sendo assim considerado com baixa toxicidade. Além desse fato, demonstrou-se um potencial antiálgico, principalmente quando utilizado na fase inflamatória da dor. Outros estudos devem ser realizados na tentativa de identificar e isolar os compostos responsáveis pela atividade antinociceptiva, identificando a via de ação pela qual ocorre e criando alternativas terapêuticas para o tratamento de dores e inflamações.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASHMAWI, H. A.; FREIRE, G. M. G. Peripheral and central sensitization. **Revista Dor**, v. 17, p. 31-34, 2016.
- BARBOSA, H. M. et al. ABORDAGEM FITOQUÍMICA DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS EM *Solanum acanthodes* (SOLANACEAE) HOOK. **South**

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO  
EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL)  
BAILL

**American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 4, n. 1, 2017.

BESERRA, F. P. et al. *Jatropha curcas* L.(Euphorbiaceae) como novo bioinseticida: análise fitoquímica preliminar e atividade larvicida contra *Aedes aegypti* (Diptera: culicidae). **Amazônia: Science & Health**, v. 2, n. 3, p. 17-25, 2014.

BRAQUEHAIS, I. D. et al. Estudo preliminar toxicológico, antibacteriano e fitoquímico do extrato etanólico das folhas de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill.(pinhão-bravo, Euphorbiaceae), coletada no Município de Tauá, Ceará, Nordeste Brasileiro. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. a00101s1, p. 582-587, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política e Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. Brasília, DF, 2016.

CARNEIRO, F. M. et al. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Rev Sapiê: Soc Sab Prát Educ**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.

COSTA, R. J. O. Perfil fitoquímico do extrato etanólico das folhas de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. e avaliação da sua atividade toxicológica, antitumoral e antibacteriana. 2018. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

DE ASSIS, J. M; PORTO, N. M; AGRA, M. F. Caracterização anatômica e histoquímica de estruturas Secretoras de folhas e caule de *Jatropha mollissima* (euphorbiaceae). In: Congresso Nacional de Botânica, 64., 2013, Belo Horizonte. **Anais eletrônicos...** Disponível em: <http://www.botanica.org.br/trabalhos-cientificos.php?evento=64CNBot>. Acesso em: 20 nov. 2018.

DE REZENDE, F. M. et al. Vias de síntese de metabólitos secundários em plantas. **Laboratório de Ensino de Botânica**, p. 93, 2016.

FENALTI, J. M. et al. Diversidade das plantas brasileiras com potencial anti-helmíntico. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 28, n. 1, p. 38-49, 2016.

FILHO, G. B. **Bogliolo – Patologia** . 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA., 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins patologia básica**. Elsevier Brasil, 2013.

LIMA, J. O. et al. Morphological characterization of fruits and seeds of *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill.(Magnoliopsida: Euphorbiaceae). **Brazilian Journal of Biological Sciences**, v. 2, n. 4, p. 263-269, 2015.

MALONE, M. H. The pharmacological evaluation of natural products—general and specific approaches to screening



AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO  
EXTRATO ETANÓLICO BRUTO DAS FOLHAS DE *Jatropha mollissima* (POHL)  
BAILL

ethnopharmaceuticals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 8, n. 2, p. 127-147, 1983.

MARTELLI, A.; ZAVARIZE, S. F. Vias nociceptivas da dor e seus impactos nas atividades da vida diária. **Uniciências**, v. 17, n. 1, 2015.

MIRANDA, C. C. V. et al. New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain. **Revista Dor**, v. 17, p. 2-4, 2016.

MUÑOZ, M. M. **Evaluación farmacológica de la actividad analgésica del extracto hidroalcohólico de las hojas de *Jatropha gossypifolia* L.** 2016. Tese de Doutorado. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. Facultad de Química Farmacia. Departamento de Farmacia.

MUSTARD, J. A. The buzz on caffeine in invertebrates: effects on behavior and molecular mechanisms. **Cellular and molecular life sciences**, v. 71, n. 8, p. 1375-1382, 2014.

RAMPADARATH, S.; PUCHOOA, D.; RANGHOO-SANMUKHIYA, V. M. A comparison of polyphenolic content, antioxidant activity and insecticidal properties of *Jatropha* species and wild *Ricinus communis* L. found in Mauritius. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 7, p. S384-S390, 2014.

RIBEIRO, A. R. C. et al. Estudo da atividade anti-helmíntica do extrato etanólico de *Jatropha mollissima* (Pohl) Baill. (Euphorbiaceae) sob *Haemonchus contortus* em ovinos no semiárido paraibano. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 11, p. 1051-1055, 2014.

SABANDAR, C. W. et al. Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): a review. **Phytochemistry**, v. 85, p. 7-29, 2013.

SARAIVA, M. E. et al. Plant species as a therapeutic resource in areas of the savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 171, p. 141-153, 2015.

SILVA, J. C. et al. Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de produtos naturais: uma revisão. **Brazilian Journal of Pharmacy**, v. 94, p. 18-23, 2013.

SILVA, N. C. S. et al. A UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS EM PROL DA SAÚDE. **ÚNICA Cadernos Acadêmicos**, v. 3, n. 1, 2017.

WESTERTERP-PLANTENGA, M. S. Green tea catechins, caffeine and body-weight regulation. **Physiology & Behavior**, v. 100, n. 1, p. 42-46, 2010.

## CAPÍTULO 14

# AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

Edvaldo Ferreira de PONTES NETO <sup>1</sup>

Evellyne Dias de Lima e SILVA <sup>2</sup>

Jadon Araujo Macêdo SILVA <sup>2</sup>

Priscilla Anne Castro de ASSIS <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Ciências Biológicas, UFPB; <sup>2</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>3</sup> Orientadora/Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia, UFPB.  
priscilla.cassis@gmail.com

**RESUMO:** A leishmaniose é considerada uma doença tropical negligenciada e a sua prevalência vem sendo associada a resistência do protozoário aos tratamentos atuais e a inviabilidade do acesso aos tratamentos da população acometida devido aos altos custos e uma elevada toxicidade dos fármacos. Devido a isso, o presente trabalho objetivou desenvolver um estudo *in silico* com uma classe de fármacos preexistentes, os antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, utilizando os *softwares* — *PASS Online*, *Osiris* e o *Molinspiration* — que reportaram a predição da bioatividade, da toxicidade e dos alvos farmacológicos. Os principais alvos moleculares escolhidos para o foco do estudo foram: antiprotozoário (leishmania); doador de óxido nítrico; inibidor de leishmanolisina; inibidor da lanosterol 14-alfa-demetilase; inibidor da oligopeptidase B; inibidor da ornitina decarboxilase e inibidor da esterol 24-C-metiltransferase. As análises do estudo *in silico* resultaram em uma atividade considerável do propranolol, visto sua maior interação com os alvos moleculares quando comparado aos demais fármacos do estudo. Contudo,

a Anfotericina B apresentou índices mais expressivos do que os compostos analisados. Infere-se, portanto, a necessidade de maiores incentivos e investimentos em novos estudos na busca e desenvolvimento de fármacos, bem como, para o aprimoramento dos fármacos já comercializados, diminuindo os riscos e suas toxicidades, assim como, os altos custos dos tratamentos.

**Palavras chave:** Leishmaniose. Receptores  $\beta$ -adrenérgicos. Estudo *in silico*.

## 1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença parasitária classificada como uma doença tropical negligenciada. Esse termo é dado devido à falta de interesse do desenvolvimento de tratamentos ou cura, bem como de fármacos e sua comercialização, por pesquisadores da área de saúde e das empresas farmacêuticas. Trata-se de inúmeras doenças endêmicas em populações de países pobres e em desenvolvimento da América, África e Ásia (LACERDA et al., 2016).

A leishmaniose humana é uma doença causada por cerca de 20 espécies de parasitos do gênero *Leishmania* ssp. pertencentes à família dos *Trypanosomatidae*, protozoários do filo *Sarcomastigophora*. Tem como vetor cerca de 90 espécies de fêmeas hematófagas de flebotomíneos dos gêneros *Phlebotomus* sp. no velho mundo e *Lutzomyia* sp. no novo mundo (AKHOUNDI et al., 2016; WHO, 2018).

Possuindo um ciclo de vida digenético (ZULFIQAR; SHELPER; AVERY, 2017) a transmissão da *Leishmania* ocorre por meio da picada de flebotomíneos fêmeas, durante seu repasto sanguíneo, onde inoculam promastigotas metacíclicos regurgitados durante a hematofagia do flebotomíneo através da

pele, estes promastigotas podem invadir ativamente ou são fagocitados por macrófagos e/ou por outras células fagocitárias, dentro dos fagolisossomos se transformam em amastigotas que se replicam nos hospedeiros vertebrados. A infecção do flebótomo se dá após embebição de sangue contendo amastigotas, no intestino do flebótomo há a diferenciação e proliferação em promastigotas e subsequente diferenciação em promastigotas metacíclicos, forma infecciosa, migrando para a glândula salivar do flebótomo, na refeição seguinte reinicia o ciclo (ALVES et al., 2018).

A leishmaniose apresenta três formas clínicas principais: Leishmaniose Cutânea (LC), a mais comum causando lesões ulcerosas ou não na pele, Leishmaniose muco-cutânea (LCM), que gera lesões destrutivas parciais ou totais nas mucosas do nariz, boca e faringe sendo mais comum na América do Sul, e a Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como calazar (Kala-azar) é a forma clínica mais grave e letal se não tratada, tem como características a esplenomegalia e hepatomegalia, febre, anemia e perda de peso (HERWALDT, 1999; WHO, 2018).

Estima-se a prevalência mundial da leishmaniose de 700 mil a 1 milhão de novos casos relatados anualmente e com uma taxa de morte de 20 mil a 30 mil por ano (WHO, 2018). É considerada endêmica em aproximadamente 98 países, 3 territórios e 5 continentes, colocando em risco cerca de 350 milhões de pessoas (ALVAR et al., 2012; AKHOUNDI et al., 2016).

No Brasil, em 2017, foram relatados 4.515 casos para LV e 18.775 casos para Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), sendo que as regiões Nordeste e Sudeste possuem o maior número de casos de LV, respectivamente, e Norte e

Nordeste para casos de LTA, respectivamente. Em 2017 o estado da Paraíba notificou 49 casos de LV e 51 casos de LTA (BRASIL, 2018).

Tendo em vista os parâmetros epidemiológicos e do atual tratamento da doença, observa-se um sério problema quanto a emergente resistência dos fármacos mais utilizados no tratamento de todas as formas clínicas da leishmaniose, seu alto custo e baixa eficácia, da via de administração parenteral que dificulta sua adesão, além de que as drogas alternativas atuais para o tratamento sofrem de alta toxicidade e efeitos colaterais graves (ZULFIQAR; SHELPER; AVERY, 2017; HENDRICKX et al., 2016).

Portanto, nosso estudo tem como objetivo a analisar e reavaliar através de programas computacionais *in silico* a atividade de fármacos já conhecidos, com larga distribuição no mercado e administração menos evasiva, quanto a alguma potencial ação antileishmania. Para este estudo fizemos uso da classe dos antagonistas dos receptores beta adrenérgicos.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Toda a busca bibliográfica foi realizada entre agosto e outubro de 2018 nas bases de dados do portal periódicos CAPES, *Web Of Science*, *ScienceDirect*, PUBMED e Scielo. Os descritores usados foram: *Antiprotozoal*, *Donor Of Nitric Oxide*, *Inhibitor Of Sterol-24-C-Methyltransferase*, *Irinidine Decarboxylase Inhibitor*, *Lanosterol 14-Alpha-Demethylase Inhibitor*, *Leishmania*, *Leishmaniasis*, *Leishmanolysin Inhibitor*, *Macrophages*, *Molecular Target*, *Nitric Oxide*, *Oligopeptidase B Inhibitor*, *Vasodilators*, *B-Blockers*. Foram usados operadores

booleanos AND, OR e NOT para cruzar os descritores acima citados nas bases de dados mencionadas.

Neste trabalho foram compreendidos artigos científicos que incluíssem o tema “avaliação de atividade antileishmania de antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos” sob perspectiva biológica. Os estudos foram publicados preferencialmente em inglês e publicados nos últimos 5 anos, e ao total foram usados 34 trabalhos científicos, sendo 28 artigos, 3 documentos exclusivamente em meio eletrônico, 2 livros e 1 dissertação de mestrado.

Para os testes *in silico* dos compostos selecionados — Atenolol, Bopindolo, Carteolol, Celiprolol, Nebivolol, Nipradilol e Propranolol — foram utilizados os seguintes *softwares*: *Osiris* para a predição dos riscos de toxicidade, *PASS Online* para a reportação da probabilidade de atividades biológicas baseada em arranjos moleculares e o *Molinspiration* para avaliar os alvos farmacológicos em os compostos podem interagir (PEREIRA et al., 2017).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As drogas de primeira e segunda linha usadas no tratamento de todas as formas clínicas da leishmaniose possuem efeitos colaterais graves como: extensa toxicidade, administração parenteral, falta de eficácia, altos custos de produção (ZULFIQAR; SHELPER; AVERY, 2017), efeito teratogênico (SUNDAR et al., 2012) surgimento de resistência aos medicamentos e (MANDAL et al., 2017; JAIN; JAIN, 2018) uma meia-vida mais longa, que aumenta as chances de os parasitas desenvolverem resistência as drogas (SINGH et al., 2016).

São relatados com frequência casos de emergência de resistência (HENDRICKX et al., 2016) as poucas drogas hoje existentes, o que gera apreensão, uma vez que não são relatadas vacinas ou medicamentos profiláticos que combatam a leishmaniose, apesar dos esforços de pesquisadores que, neste momento atual, desenvolveram apenas várias candidatas a vacinas em diferentes estágios de desenvolvimento pré-clínico e clínico (GILLESPIE et al., 2016). Sendo assim, a medida de controle e tratamento ainda é exclusivamente dependente da quimioterapia (SINGH et al., 2016).

O tratamento da leishmaniose, como determina os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, é feito com base no uso dos medicamentos antimoniais pentavalentes (Antimoniato de N-metil-glucamina) para as formas viscerais, cutâneas, difusa, e mucosa em doses que variam entre 10 a 20 mg/kg/dia por 20 dias, via endovenosa ou intramuscular uma vez ao dia. Para as formas viscerais, cutânea e mucosa da doença também deve ser administrado o Desoxicolato de Anfotericina B em doses de 1 mg/kg/dia durante 14 a 20 dias, via infusão venosa uma vez ao dia, e ainda a Anfotericina B lipossomal em doses de 1 a 4 mg/kg/dia durante 5 a 7 dias, via infusão venosa uma vez ao dia (BRASIL, 2016).

Dito isto, as terapias disponíveis atualmente para as várias formas clínicas de leishmaniose inviabiliza e/ou torna difícil o desenvolvimento e aplicação de programas de tratamento de longa data, devido à vulnerabilidade econômica da maioria dos pacientes acometidos pela doença, desta forma, consideradas inadequadas e longe do ideal (LACERDA et al., 2016; ZULFIQAR; SHELPER; AVERY, 2017).

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS  
RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

A busca pela produção de novas drogas que estimulem a continuidade do tratamento pelo paciente, que apresentem efeitos colaterais reduzidos, como baixa toxicidade e uma via de administração menos dolorosa, que sejam acessíveis economicamente, tem sido alvo de diversos estudos. Neste contexto, destacamos a importância da busca por alternativas e o estudo *in silico* nos permite fazer análises que podem descobrir um fármaco já conhecido para o tratamento de outra enfermidade, tal como a leishmaniose (PEREIRA et al., 2017).

Ferramentas computacionais *in silico* permitem cientistas selecionem os melhores compostos candidatos no desenvolvimento de novos fármacos a partir de avaliações farmacocinéticas, biológicas e toxicológicas. A aplicação desses *softwares* reduz os custos, o tempo e o número de testes de laboratório. Além de permitir obter parâmetros de estudo na ausência de sacrifícios de animais, fato que faz com que aja um estímulo desse tipo de estudo (PEREIRA et al., 2017).

Baseando-se nessa premissa, este estudo é o primeiro estudo *in silico* realizado com compostos antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, já comercializados, a saber — Atenolol, Bopindolo, Carteolol, Celiprolol, Nebivolol, Nipradilol e Propranolol — usando os programas computacionais *Osiris*, *Molinspiration* e *PASS Online*, para a sua avaliação de um potencial bioatividade antileishmania a partir de sua estrutura molecular.

Para isso selecionamos a partir da predição da bioatividade do *PASS online* alvos moleculares não homólogos ao hospedeiro vertebrado, proteína ou ácido nucléico com atividade biológica ligada ao protozoário em que pode ser alterada por outras moléculas, em que esse alvo é essencial



AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO* para a sobrevivência do organismo ou patógeno (HOSEN et al., 2014).

Os alvos moleculares escolhidos como parâmetro dentre os fármacos estudados estão as atividades de: antiprotozoário (leishmania); doador de óxido nítrico; inibidor de leishmanolisina, inibidor da lanosterol 14-alfa-demetilase, inibidor da oligopeptidase B; inibidor da ornitina decarboxilase e Inibidor da esterol 24-C-metiltransferase.

Na *Leishmania* essas moléculas apresentam diversas funções, no caso da leishmanolisina tem como atividade a hidrólise de proteínas do hospedeiro importantes para disseminação, nutrição e escape/modulação da resposta imune do hospedeiro (PEREIRA et al., 2010);

O inibidor da lanosterol 14-alfa-demetilase catalisa a remoção do grupo 14-alfa metila do lanosterol pela ação da lanosterol 14-alfa-demetilase, sendo considerada crucial para a sobrevivência do protozoário. A oligopeptidase B é uma protease altamente ativa responsável pela regulação do nível de enolase na superfície celular do parasita, (VIJAYAKUMAR; DAS, 2018), visto que, a enolase é importante na ligação ao plasminogênio hospedeiro e funcionar como um fator de virulência a *Leishmania* (SWENERTON et al., 2010).

Por outro lado, a ornitina decarboxilase é considerada essencial para a sobrevivência do protozoário por poder permitir a catálise de ornitina para formar putrescina. Inibidor da esterol 24-C metiltransferase está associado ao esterol 24-C metiltransferase que é considerada essencial para a sobrevivência do protozoário já que envolve a síntese do ergosterol e não o colesterol pela a adição do grupo metila na posição C24 na cadeia lateral do esterol (VIJAYAKUMAR; DAS, 2018).

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

O óxido nítrico desempenha diversas funções no organismo, desde efeito vasodilatador, pela via da guanilil ciclase, até efeitos citotóxicos sobre a parede e organelas dos parasitas, visto seu papel e importância (MURPHY, KENNETH et. al, 2014).

As funções biológicas foram selecionadas a partir dos resultados das atividades em alvos moleculares com potencial leishmanicida apresentadas entre todos os fármacos selecionados. Com base nesses alvos, comparamos os compostos entre si e com a droga controle, Anfoterecina B, atualmente administrada nos tratamentos contra leishmaniose.

O Antimoniato de Meglumina foi excluído da análise do *PASS Online*, uma vez que é um composto duplo e este *software* tem o limite de um componente por análise. O *PASS Online* informa a atividade biológica potencial com base no arranjo molecular mediante a um banco de dados consultivo, em que este *software* compara a molécula do composto em estudo com outras moléculas com atividade biológica definida e, dessa maneira, fornece predições simultâneas de muitas atividades biológicas baseadas apenas na estrutura química.

O programa computacional *PASS Online* apresenta seus resultados em probabilidades: probabilidade de a molécula ser ativa para uma atividade biológica particular ( $P_a$ ), e a probabilidade de a molécula ser inativa para uma atividade biológica particular ( $P_i$ ) (PEREIRA et al., 2010).

Neste estudo, através da ferramenta computacional constatamos que o Propranolol, demonstrou possuir várias bioatividades em alvos moleculares de combate a leishmaniose, mas todos com baixa expressividade, apenas a atividade antiprotozoário (*Leishmania*) se destacou ( $P_a$  de

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO* (39,9% e Pi de 4,9%), os demais fármacos apresentaram bioatividades de baixa expressividade, Tabela 1.

**Tabela 1.** Predição de Bioatividades pelo *PASS Online*

Atividade	Compostos							
	Atenolol		Bopindolol		Carteolol		Celiprolol	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Antiprotosoário (Leishmania)	0,268	0,127	—	—	—	—	—	—
Doador de Óxido Nítrico	0,033	0,030	0,047	0,010	—	—	—	—
Inibidor da Lanosterol 14-Alfa-demetilase	—	—	—	—	—	—	—	—
Inibidor da Oligopeptidase B	0,169	0,057	—	—	—	—	—	—
Inibidor da Ornitina Decarboxilase	0,105	0,030	—	—	0,074	0,069	0,085	0,051
Inibidor da Esterol 24-C Metiltransferase	0,077	0,062	—	—	—	—	—	—
Inibidor de Leishmanolisina	—	—	—	—	—	—	—	—
Atividade	Compostos							
	Nebivolol		Nipradilol		Propranolol		Anfotericina B	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Antiprotosoário (Leishmania)	—	—	—	—	0,399	0,049	0,996	0,000
Doador de Óxido Nítrico	—	—	0,193	0,002	0,037	0,022	—	—
Inibidor da Lanosterol 14-Alfa-demetilase	0,122	0,070	—	—	—	—	—	—
Inibidor da Oligopeptidase B	—	—	—	—	0,149	0,073	—	—
Inibidor da Ornitina Decarboxilase	—	—	0,077	0,062	0,112	0,025	—	—
Inibidor da Esterol 24-C Metiltransferase	—	—	0,088	0,047	0,081	0,056	0,223	0,004
Inibidor de Leishmanolisina	—	—	—	—	0,145	0,105	—	—

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS  
RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

Pa = Probabilidade de a molécula ser ativa para uma atividade biológica particular  
Pi = probabilidade de a molécula ser inativa para uma atividade biológica particular

Fonte: Dados obtidos do programa *PASS Online*, 2018 (Adaptado).

Analisando os resultados obtidos por meio do *Osiris*, programa que faz a predição do risco de toxicidade, verificou-se a avaliação do risco de toxicidade dos compostos selecionados, Tabela 2.

**Tabela 2.** Cálculos de Risco de Toxicidade pelo *Osiris*

Compostos	Risco de Toxicidade			
	Mutagênico	Tumorigênico	Efeito Irritante	Efeito Reprodutivo
Anfotericina B				
Antimoniato de Meglumina				
Atenolol				
Bopindolol				
Carteolol				
Celiprolol				
Nebivolol				
Nipradilol				
Propranolol				
<span style="color: red;">■</span> Alto Risco <span style="color: yellow;">■</span> Médio Risco <span style="color: green;">■</span> Baixo Risco				

Fonte: Dados obtidos do programa *Osiris*, 2018 (Adaptado).

Os compostos Atenolol e o Propranolol apresentaram alto risco mutagênico e de interferência na reprodução, os demais compostos para todos os parâmetros demonstraram baixo risco. Interessante notar que dentre os fármacos tóxicos,

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

o Propranolol apresentou maiores atividades leishmanicida potencias dentre os quais estudamos.

O *software Molinspiration* informa scores representando a probabilidade de um medicamento em estudo interagir com diferentes alvos farmacológicos, isso é importante para entender seu mecanismo de ação, no *software* um valor  $\geq 1$  indica a alta probabilidade de a molécula interagir, Tabela 3.

**Tabela 3.** *Molinspiration*: Cálculos de Alvos Farmacológicos

Compostos	Parâmetros					
	LGPCR	MCI	IQ	LRN	IP	IE
Anfotericina B	-3.06	-3.51	-3.54	-3.45	-2.45	-2.95
Antimoniato de Meglumina	-0.34	-0.10	-0.72	-1.00	-0.30	0.23
Atenolol	0.13	-0.01	-0.27	-0.31	0.08	0.03
Bopindolol	0.17	0.01	-0.00	-0.09	0.02	-0.04
Carteolol	0.15	-0.06	-0.39	-0.25	0.05	-0.12
Celiprolol	0.16	-0.04	-0.16	-0.22	0.09	-0.06
Nebivolol	0.23	0.07	-0.01	0.15	0.30	0.18
Nipradilol	0.24	-0.19	-0.38	-0.26	-0.15	0.18
Propranolol	0.12	0.06	-0.17	-0.20	-0.04	0.04
LGPCR = Ligante de GPCR; MIC = Modulador de Canais Iônicos; IQ = Inibidor da Quinase; LRN = Ligante do Receptor Nuclear; IP = Inibidor de Protease e IE = Inibidor Enzimático						

Fonte: Dados obtidos do programa *Molinspiration*, 2018 (Adaptado).

Todos os fármacos exibiram baixa afinidade nos parâmetros avaliados do *software*, o que é um bom resultado para o mecanismo de ação que almejamos, principalmente, a saber, a baixa atividade inibidora da cinase e da via dos TLR's, uma vez que não queremos que o fármaco altere de alguma

forma na sinalização que geram respostas imunológicas pelos macrófagos.

O mecanismo pelo qual os macrófagos liberam óxido nítrico é amplo e baseia-se no reconhecimento do parasita pelos receptores do tipo Toll (TLR), que consiste em uma via do tipo tirosina cinase, nos quais os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP), normalmente um lipopolissacarídeo (LPS) de membrana, é reconhecido e promove a ativação da proteína tirosina cinase que leva a fosforilação e dimerização do receptor TLR. Por esse mecanismo, os TLR's recrutam proteínas de respostas, associada especificamente a uma isoforma dos TLR's' correspondentes (MURPHY, KENNETH et. al, 2014).

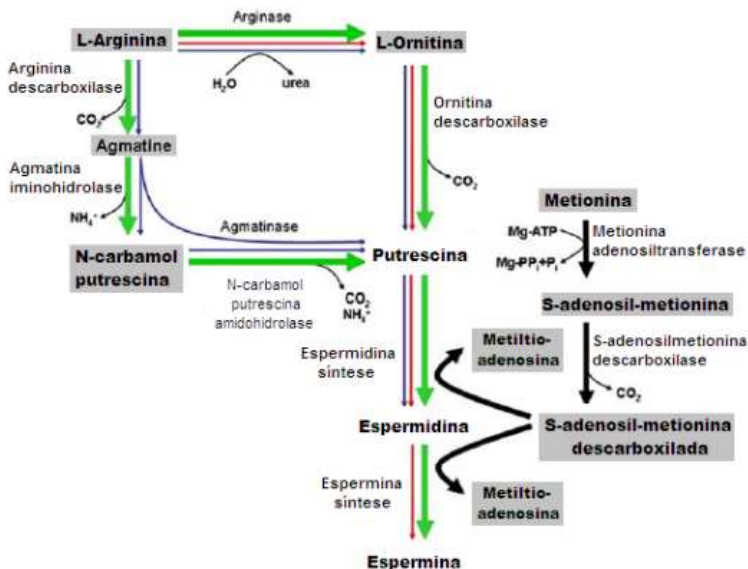
Para os TLR5, TLR7 e TLR9, a proteína associada é o fator primário de diferenciação mieloide 88 (MyD88), que ativa a via de sinalização para produção e ativação do complexo proteico que age como fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), que é um fator crucial para produção de citocinas, como o interferon (IFN), e o desencadeamento da resposta Th1. Além disso, com a interação TLR-PAMP, ocorre uma cascata de sinalização intracelular, culminando predominantemente na regulação positiva de componentes antivirais, incluindo a sintase induzida do óxido nítrico (iNOS). Após a ativação, várias vias de TLR podem promover a produção de iNOS através da proteína MyD-88. O mecanismo de produção de NO catalisado pela iNOS consiste na conversão de L-Arginina com participação de oxigênio (O<sub>2</sub>), gerando L-Citrulina e óxido nítrico, que se difunde nas membranas e realiza suas diversas funções (MURPHY, KENNETH et. al, 2014).

Mediante o exposto, acerca da produção de NO a partir da L-Arginina, o parasito também possui sua própria via de

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

utilização desse aminoácido, sendo essa essencial para sobrevivência do parasito. Como mostrado na Figura 1, com o auxílio da resposta Th2 que inibe a síntese de NO, a L- arginina é convertida em L-orinitina pela arginase. A L-ornitina é descarboxilada pela ornitina descarboxilase formando a putrescina, primeira poliamina da cascata do mecanismo que levará a formação de mais duas, a espermidina e conseguinte a espermina. As poliaminas são estruturas essenciais para o crescimento e função normal das células que resultam na estimulação da síntese de ácidos nucleicos e proteínas, e conseqüentemente proliferação do parasito (FIOCRUZ, Paes., 2017).

Figura 1. Mecanismo de síntese das poliaminas.



Fonte: Adaptado de *Natureza das Poliaminas*, PUC-Rio, 2015.

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

Como foram apresentados na Tabela 1, alguns dos betabloqueadores analisados tem ação de inibir a ornitina descarboxilase, essa última é uma proteína com um fosfato de piridoxal que limita a velocidade de biossíntese das poliaminas. Assim, como citado no parágrafo acima, é conferido por essa inibição uma ação leishmanicida.

Ainda com base no estudo *in silico* da molécula do Nabevilol, podemos ressaltar o mecanismo de inibição da Lanosterol 14 alfa-demetilase, semelhante ao mecanismo de ação antifúngica dos chamados agentes “imidazóis”, uma enzima responsável pela conversão de Lanosterol em Ergosterol, e quando inibida promove um aumento na concentração e acúmulo de esteróis metilados no interior da celular parasitaria, impedindo por fim o crescimento da célula e a interrupção no desenvolvimento do parasito, sendo, portanto leishmanistáticos (COELHO, CAROLINA, 2013). O Nebivolol é descrito na literatura como possuidor de uma atividade de indutor de NO (GOLAN et al., 2014), no entanto, em nosso estudo ele não apresentou a capacidade de doador de NO.

Em comparação com a Anfotericina B, droga de escolha primaria no tratamento da leishmania, que age ligando-se as moléculas de ergosterol da membrana de fungos e parasitas, causando uma alteração na permeabilidade e descompensação do equilíbrio osmótico da célula, promovendo atividade leishmacida e antifúngica por meio da lise das células parasitarias e não só isso, como também age inibindo a oligopeptase B, enzima responsável pelo recrutamento e fusão de lisossomos da célula hospedeira até o local de ligação do parasito por uma via dependente de  $Ca^{2+}$ , (COELHO, CAROLINA, 2013) bloqueando a fusão dos endossomos com os lisossomos.



AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

Alguns agentes anti-hipertensivos da classe dos antagonistas dos receptores beta desencadearam também uma atividade inibidora da enzima oligopeptidase B, com baixa expressividade, dentre os fármacos analisados, os principais foram o Atenolol e o Propranolol (VIJAYAKUMAR; DAS, 2018).

Os antagonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, ou betabloqueadores, pertencem a uma classe de fármacos destinados habitualmente para o tratamento da hipertensão. Sua ação resulta em um efeito cronotrópico e inotrópico negativos, devido a sua atividade de inibir a resposta das catecolaminas, adrenalina e noradrenalina, que possuem efeito vasoconstritor no sistema cardiovascular (GOLAN et al., 2014). Quando ligadas às proteínas  $G_s$ , que está acoplada a Adenilil ciclase, provocam aumento na concentração do segundo mensageiro celular, monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), onde ocorrerá uma cascata de reações que resultará em um efeito final dependente da sua localização no órgão-alvo (BORTOLOTTI; CONSOLIM-COLOMBO, 2009).

O Propranolol, um betabloqueador não seletivo, exibiu um melhor resultado dentre os fármacos investigados sobre a atividade antiprotozoário (*Leishmania*), apesar de mostrar um resultado relativamente bom, não temos uma clara definição do mecanismo de ação desempenhado por trás de tal atividade, se fazendo necessário uma melhor investigação quanto a elucidação de tal atividade. Todavia, é visto na literatura que o Propranolol foi eficaz em doses baixas contra a toxoplasmose murino aguda e latente (MONTAZERI et al., 2016), como também, tendo um efeito inibitório dose-dependente na motilidade de *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis*, sendo estes parasitas humanos (FARTHING; INGE; PEARSON, 1987).

Dois possíveis alvos dos antagonistas dos receptores beta que aparentemente tem efeito antileishmania por inibição das enzimas 24-C Metiltransferase e Leishmanialisina, que quando inibidas podem levar a um aumento na concentração de fosfatidilinositol e uma redução na concentração de fosfatidilserina, induzindo grandes alterações morfológicas, como edema mitocondrial, invaginações da membrana mitocondrial interna, o surgimento de grandes corpos contendo membranas concêntricas, além de modificações e o surgimento de estruturas autofágicas típicas e protrusões do corpo celular em direção à bolsa flagelar, culminando na morte de parasito (RODRIGUES, JULIANY et. al, 2002).

Diante disso, é possível observar que o Propranolol, assim como os outros fármacos utilizados no estudo *in silico* apresentaram atividades biológicas que podem ser melhoradas com a mudança da sua estrutura química, por meio da realização de mais estudos computacionais que, posteriormente, venham a ser testados em ensaios *in vitro* e clínico. Assim, esses estudos auxiliam na predição de novas moléculas com suas atividades otimizadas, efeitos colaterais reduzidos e pesquisas que economicamente sejam favoráveis.

#### **4 CONCLUSÕES**

Neste cenário, vimos às novas possibilidades de desenvolvimento de fármacos que possuem atividade antileishmania a partir de drogas já existentes que não são destinados a esse propósito. A partir das análises *in silico*, foi possível concluir que o antagonista beta adrenérgico Propranolol exibiu uma atividade leishmanicida, uma vez que mostrou atividade em quase todos os alvos moleculares. O

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS  
RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

Atenolol também apresentou mais de uma atividade, no entanto, de maneira pouco expressiva. Contudo, ambos os fármacos demonstraram atividades mutagênicas e teratogênicas, porém são possíveis alternativas para futuras terapias se trabalhados.

Com isso, é necessário um maior incentivo frente a realização de novos estudos, aprimorar potenciais fármacos, como os antagonistas beta adrenérgicos, para que possam ter uma boa atividade antiparasitária, com baixo custo para as populações economicamente vulneráveis que são as mais acometidas pela doença, diminuição na toxicidade das moléculas, incluindo atividades mutagênicas e teratogênicas, bem como outros efeitos colaterais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKHOUNDI, Mohammad et al. Correction: A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies. **Plos Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], v. 10, n. 6, p.1-40, 2 jun. 2016. Public Library of Science (PLoS).
- ALMEIDA B. L. Síntese e caracterização de compostos com poliaminas, adenosina 5`trifosfato, fosfocreatina e alguns metais de interesse biológica. UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO - PUC-RIO, 2008. Disponível em <[https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/Busca\\_etds.php?strSecao=resultado&nrSeq=12171@1&msg=28#](https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/Busca_etds.php?strSecao=resultado&nrSeq=12171@1&msg=28#)>. Acesso em 17 de novembro de 2018.
- ALVAR, Jorge et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **Plos One**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.1-12, 31 maio 2012. Public Library of Science (PLoS).
- ALVES, Carlos Roberto et al. Understanding serine proteases implications on Leishmania spp lifecycle. **Experimental Parasitology**, [s.l.], v. 184, p.67-81, jan. 2018. Elsevier BV.
- BORTOLOTTTO, Luiz Aparecido; CONSOLIM-COLOMBO, Fernanda M.. Betabloqueadores adrenérgicos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [s.l.], v. 16, n. 5, p.215-220, 13 set. 2009.

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO* BRASIL, Resolução nº 510, de 07 de Abril de 2016. Disponível em <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>>. Acesso em: 16 agosto 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. **DATASUS**: Informações de Saúde (TABNET) Epidemiológicas e Morbidade. 2018. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29892192&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/leishv>> . Acesso em: 29 mar. 2018.

COELHO, C. M. R. **Caracterização da oligopeptidase B (OpB) de Trypanosoma rangeli**. Repositório da Universidade Federal de Santa Catarina, 2013. Disponível em <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/106840>>. Acesso em 10 de outubro de 2018.

FARTHING, M. J. G.; INGE, P. M. G.; PEARSON, R. M.. Effect of D-propranolol on growth and motility of flagellate protozoa. **Journal Of Antimicrobial Chemothera**, [s.l.], v. 4, n. 20, p.519-522, out. 1987.

GILLESPIE, Portia M. et al. Status of vaccine research and development of vaccines for leishmaniasis. **Vaccine**, [s.l.], v. 34, n. 26, p.2992-2995, jun. 2016. Elsevier BV.

GOLAN, David E. et al. **Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

H. P. Rang, J. M. Ritter, R. J. Flower, G. Henderson. **Rang & Dale: Farmacologia**. 8ª Edição, Elsevier, Rio de Janeiro, 2016.

HENDRICKX, S et al. Evaluating drug resistance in visceral leishmaniasis: the challenges. **Parasitology**, [s.l.], p.1-11, 21 nov. 2016. Cambridge University Press (CUP).

HERWALDT, Barbara L. Leishmaniasis. **The Lancet**, [s.l.], v. 354, n. 9185, p.1191-1199, out. 1999. Elsevier BV.

HOSEN, Md. Ismail et al. Application of a subtractive genomics approach for in silico identification and characterization of novel drug targets in Mycobacterium tuberculosis F11. **Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.48-56, 28 jan. 2014. Springer Nature.

LACERDA, Ariane F. et al. Anti-parasitic Peptides from Arthropods and their Application in Drug Therapy. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 7, p.1-11, 5 fev. 2016. Frontiers Media SA.

MANDAL, Goutam et al. Drug Resistance in Leishmania. **Antimicrobial Drug Resistance**, [s.l.], p.649-665, 2017. Springer International Publishing.

MELO, F. Martins. **Estudo in silico de inibidores da lanosterol 14 alfa-desmetilase de Trypanossoma cruzi**. 2012. Disponível em <

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*  
[https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/22622/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o\\_Francielle\\_Martins\\_de\\_Melo.pdf](https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/22622/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o_Francielle_Martins_de_Melo.pdf)>. Acesso em 10 de outubro de 2018.

MONTAZERI, Mahbobeh et al. Evaluation of Propranolol Effect on Experimental Acute and Chronic Toxoplasmosis using Q-PCR. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [s.l.], p.1-16, 19 set. 2016. American Society for Microbiology.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway**. 8º edição, ArtMed, São Paulo, 2014.

OLIVEIRA M. S. Síntese e caracterização de complexos envolvendo poliaminas e os íons metálicos zinco (ii), níquel (ii) e paládio (ii). UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO - PUC-RIO, 2010. Disponível em <[https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/Busca\\_etds.php?strSecao=resultado&nrSeq=16447@1&msg=28#](https://www.maxwell.vrac.puc-rio.br/Busca_etds.php?strSecao=resultado&nrSeq=16447@1&msg=28#)>. Acesso em 17 de novembro de 2018.

PAES T. Análise comparativa de aspectos biológicos e moleculares de isolados de *Leishmania infantum*. INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2017. Disponível em <[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/25144/2/taiana\\_paes\\_ioc\\_mest\\_2017.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/25144/2/taiana_paes_ioc_mest_2017.pdf)>. Acesso em 17 de novembro de 2018.

PEREIRA, Fernanda M. et al. Influence of leishmanolysin-like molecules of *Herpetomonas samuelpessoai* on the interaction with macrophages. **Microbes And Infection**, [s.l.], v. 12, n. 12-13, p.1061-1070, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2010.07.010>.

PEREIRA, Julio Abrantes et al. Geraniol: In Silico Pharmacological and Toxicological Profiles and In Vitro Antifungal Activity Studies. **Journal Of Chemical And Pharmaceutical Research**, [s.i.], v. 2, n. 9, p.111-116, 2017.

RODRIGUES J., ATTIAS M., RODRIGUEZ C., URBINA J., SOUZA WANDERLEY., **Alterações Ultraestruturais e Bioquímicas Induzidas por 22,26-Azasterol, um Inibidor da  $\Delta 24$  (25) -esterol Metiltransferase, em formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis***. PCM, 2002. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127026/>> . Acesso em 16 de novembro de 2018.

SILVA-LOPEZ R. *Leishmania* proteases: new targets for rational drug development. *Química Nova*, Vol.33 no.7, São Paulo, 2010. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422010000700022](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000700022)>. Acesso em 17 de novembro de 2018.

SINGH, Om Prakash et al. Current challenges in treatment options for visceral leishmaniasis in India: a public health perspective. **Infectious Diseases Of Poverty**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-15, 8 mar. 2016. Springer Nature.

AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DE ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES  $\beta$ -ADRENÉRGICOS: UM ESTUDO *IN SILICO*

SINGH, Premshanker; KUMAR, Manoj. Current treatment of visceral leishmaniasis (Kala-azar): an overview. **International Journal Of Research In Medical Sciences**, [s.l.], v. 2, n. 3, p.810-817, 2014. Medip Academy.

SUNDAR, S. et al. Efficacy of Miltefosine in the Treatment of Visceral Leishmaniasis in India After a Decade of Use. **Clinical Infectious Diseases**, [s.l.], v. 55, n. 4, p.543-550, 9 maio 2012. Oxford University Press (OUP).

SWENERTON, Ryan K. et al. The Oligopeptidase B of Leishmania Regulates Parasite Enolase and Immune Evasion. *Journal Of Biological Chemistry*, [s.l.], v. 286, n. 1, p.429-440, 20 out. 2010. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB).  
<http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m110.138313>.

VIJAYAKUMAR, Saravanan; DAS, Pradeep. Recent progress in drug targets and inhibitors towards combating leishmaniasis. **Acta Tropica**, [s.l.], v. 181, p.95-104, maio 2018. Elsevier BV.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**: Fact sheet. 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acesso em: 29 set. 2018.

ZULFIQAR, Bilal; SHELPER, Todd B.; AVERY, Vicky M.. Leishmaniasis drug discovery: recent progress and challenges in assay development. **Drug Discovery Today**, [s.l.], v. 22, n. 10, p.1516-1531, out. 2017. Elsevier BV.

## CAPÍTULO 15

# AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

Joice Kelly Cordeiro de SOUZA <sup>1</sup>

Leônia Maria BATISTA <sup>2</sup>

Temilce Simões de ASSIS <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Tutora/Professora do DCF/ UFPB; <sup>3</sup>  
Orientadora/Professora do DFP/UFPB.  
temilce@gmail.com.br

**RESUMO:** Os descongestionantes nasais pertencem à classe de medicamentos mais procurados, pois são de baixo custo e fácil aquisição. Todavia, a população negligencia os efeitos adversos e praticam a automedicação. Nesse sentido, esse estudo avaliou o perfil de utilização de descongestionantes nasais entre os acadêmicos na área da saúde, da Universidade Federal da Paraíba. Foram analisados 341 formulários, distribuídos randomicamente entre acadêmicos do Centro de Ciências da Saúde e do Centro de Ciências Médicas. 36,07% usavam descongestionantes nasais, sendo 23 deles do curso de educação física. A maioria era do sexo feminino (70,73%), entre 18 e 22 anos (73,98%), solteiros (95,93%), e sem renda própria (84,55%). 50,41% utilizavam ocasionalmente e a classe medicamentosa mais utilizada foi a dos agonistas alfa-adrenérgico (65,85%). Dos estudantes que utilizavam diariamente, 27,78% afirmaram usar duas vezes ao dia, e 22,22% utilizam há 1-2 anos e 22,22% há mais de 10 anos. Observou-se a prática da automedicação (44,72%) e a obstrução nasal (62,60%) foi a principal causa do uso. Apenas 16,26% sentiram efeitos indesejáveis, sendo o ardor (21,05%)

o mais prevalente. Alguns indivíduos afirmaram ter doença pré-existente (39,02%), como doença respiratória (95,74%) e hipertensão (4,25%). 23,58% utilizavam essas substâncias concomitantemente com outros medicamentos, sendo os antialérgicos mais prevalentes (27,59%). Nesse sentido, é necessário conhecer mais acerca desses medicamentos considerados como um dos mais vendidos no Brasil.

**Palavras-chave:** Descongestionantes nasais. Discentes. Efeito colateral.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças que afetam a respiração fazem parte do grupo com maior incidência na população. Elas levam à perda na qualidade de vida do indivíduo sendo necessário tratamento específico e acompanhamento médico. Dentre elas as mais incidentes são as rinites alérgicas, vasomotoras e medicamentosas, as rinosinusites agudas e crônicas, com e sem polipose nasal (MELLO et al., 2013; BÁRBARA et al., 2016).

Os descongestionantes nasais são os medicamentos mais utilizados nessas condições, tendo em vista que agem diretamente nos vasos das conchas nasais (drogas simpaticomiméticas) (MELLO et al., 2013). Além disso, eles também são utilizados no tratamento para desobstrução nasal em gripes, febre, sinusites, alergias do nariz e garganta, desvio de septo, neoplasias e hipertrofia das conchas nasais (ZAFFANI et al., 2007; FREITAS, 2014).

Os descongestionantes mais utilizados são os tópicos que podem ser aminas simpaticomiméticas (fenilefrina, anfetamina, benzedrina, cafeína, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina) ou imidazóis (clonidina, nafazolina,



AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB tetraidrozolina, oximetazolina, xilometazolina), sendo este último, causador do efeito rebote devido à durabilidade no seu efeito farmacológico nos vasos sanguíneos da mucosa nasal (LAGUE; ROITHMAN; AUGUSTO, 2013; RODRIGUES; PILOTO; TIYO, 2017).

Porém, o uso desses medicamentos ocorre muitas vezes mediante a automedicação (FREITAS, 2014; ARRUDA et al., 2015). Em consequência disso, geralmente ocorre o efeito rebote, ou seja, o retorno dos sintomas da doença mesmo após o fim do tratamento, e, em alguns casos, ainda mais graves do que no começo (KANG et al., 2015).

Todavia, o efeito rebote ocorre dependendo do organismo do usuário, surgindo em alguns, após 3 a 10 dias de uso contínuo, em outros indivíduos, ocorre somente após 8 semanas. No entanto, o uso contínuo culmina em dependência, rinite medicamentosa ou agravamento da doença (LAGUE; ROITHMAN; AUGUSTO, 2013; BINOW, 2015).

Esses medicamentos desencadeiam alguns efeitos adversos quando usados de forma irracional, são eles: insônia, arritmias cardíacas, taquicardia, tremores, cefaleia, irritação nasal, agitação, espirros e retenção urinária. Ademais, é contraindicado às pessoas hipertensas, pois podem causar vasoconstrição em outras partes do corpo aumentando pressão arterial e o trabalho cardíaco. Além disso, pode haver alterações endócrinas e metabólicas, portanto, um paciente diabético deve ter cautela ao usá-lo, pois a absorção sistêmica agrava o quadro de hiperglicemia (LAGUE; ROITHMAN; AUGUSTO, 2013).

Nesse sentido, o presente estudo teve por objetivo avaliar o perfil de utilização de descongestionantes nasais entre

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB os acadêmicos na área da saúde, da Universidade Federal da Paraíba.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo transversal e de natureza quantitativa que tem como universo os estudantes da área de saúde da Universidade Federal da Paraíba – Campus I.

O critério de inclusão foi estudantes estarem matriculados em cursos do Centro de Ciências da Saúde e Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal da Paraíba, com idade igual ou maior do que 18 anos, que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE e como critério de exclusão, estudantes que não estavam vinculados ao Centro de Ciências de Saúde ou Centro de Ciências Médicas, com idade inferior a 18 anos ou que recusaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A coleta de dados para os estudantes ativos foi realizada no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba, entre agosto e novembro de 2017. Foi utilizado um formulário semiestruturado aplicado de forma randômica, composto por 17 questões objetivas e 6 subjetivas acompanhado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O número mínimo de estudantes necessários para obter uma amostra representativa da população foi de 341 estudantes. Porém, o número de formulários aplicados em cada curso foi baseado em um cálculo de distribuição proporcional entre a quantidade de acadêmicos matriculados nos cursos no ano de 2017 e a amostra total, de forma que os cursos que tivessem menos acadêmicos fossem entrevistados

## AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

proporcionalmente a outros que tivesse mais estudantes. Sendo assim, para isso, foram aplicados de forma randômica, 73 formulários aos estudantes do Centro de Ciências Médicas, e, 55 para estudantes de Educação Física (bacharel e licenciatura), 38 para Farmácia, 38 para Enfermagem, 33 para Odontologia, 32 para Fisioterapia, 29 para Nutrição, 23 para Fonoaudiologia e 20 para Terapia Ocupacional.

Os dados objetivos foram sumarizados por análise descritiva, com cálculos de medidas de posição (média) e variabilidade (desvio padrão e coeficiente de variação) por meio do programa estatístico SPSS (*Statistical Program for Social Science*) versão 20.0. Os dados das questões subjetivas foram avaliados com base em referências na literatura, quando havia e demonstrados na forma de tabelas.

A confecção das tabelas foi realizada por meio do programa *Microsoft Office Excel* versão 2013 e a verificação de possíveis interações medicamentosas pelo programa *Micromedex*.

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba e aprovada sob o Parecer nº CAAE 69586217.9.0000.5188.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os descongestionantes nasais atuam como primeira escolha para o alívio da desobstrução nasal. Isso se justifica quando 36,07% (123 alunos) dos 341 estudantes pesquisados faziam uso dessas substâncias (Dentre eles, 23 eram do curso de educação física, sendo estes, os que mais utilizavam esse medicamento.

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

O sistema respiratório é essencial para a realização de qualquer atividade física, pois durante o esforço físico há alterações na frequência respiratória, na dinâmica dos músculos envolvidos (SILVERTHORN, 2017). Nesse sentido, a respiração precisa estar desobstruída para bom êxito na prática de exercícios físicos, e por isso, muitos utilizam os descongestionantes nasais, já que é um curso eminentemente prático.

**Tabela 1:** Distribuição do uso dos descongestionantes nasais pelos estudantes da área da saúde da UFPB.

Usuários por curso	Estudantes entrevistados	Estudantes que fazem uso
Educação física	59	26
Enfermagem	40	16
Farmácia	40	15
Fisioterapia	30	11
Fonoaudiologia	23	5
Medicina	71	20
Nutrição	30	13
Odontologia	34	11
Terapia Ocupacional	21	8

Fonte: Dados da pesquisa.

Constatou-se que 70,73% eram do sexo feminino (n=87) corroborando com um estudo realizado por Figueiredo, Moura e Tanajura (2016) com 162 estudantes da área de saúde no qual 71,60% dos entrevistados eram também do sexo feminino. Usualmente nos cursos da área da saúde ainda há uma ligação da mulher papéis tradicionais como cuidar, educar e servir, mesmo em profissões que historicamente havia predominância do sexo masculino, a exemplo de medicina e odontologia (MATOS; TOASSI; OLIVEIRA, 2013).

Quanto a idade, houve uma maior prevalência de estudantes com idade entre 18 e 22 anos (73,98%), o que pode

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS  
ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

também estar relacionado ao fato dos estudantes ingressarem em uma graduação logo após o ensino médio. Além disso, 118 dos estudantes entrevistados eram solteiros (95,93%). Nessa mesma perspectiva, um estudo realizado por Assis e colaboradores (2015) com estudantes da área da saúde, verificou que 88,8% (n=560) também eram solteiros. Os estudantes tem tratado a graduação como prioridade, visto que o mercado de trabalho está bastante concorrido (MARQUES et al., 2015; SILVA; SOBROSA; DALAGASPERINA, 2016). Dessa forma, os estudantes optam por estarem solteiros para dedicar-se exclusivamente ao curso em que está inserido. A média de idade bem jovem também explica a razão da maioria dos entrevistados serem solteiros.

**Tabela 2:** Perfil sociodemográfico dos estudantes que faziam uso dos descongestionantes nasais.

Variáveis	n	%
<b>sociodemográficas</b>		
<b>Sexo</b>		
Masculino	36	29,27
Feminino	87	70,73
<b>Idade</b>		
18 a 22 anos	91	73,98
23 a 27 anos	25	20,33
28 a 32 anos	4	3,25
Acima de 33 anos	3	2,43
<b>Estado civil</b>		
Solteiro	118	95,93
Casado	4	3,25
Divorciado	1	0,81

Fonte: Dados da pesquisa.

Além disso, 84,55% (n=104) não possuem renda e são sustentados pelos pais ou se sustentam por meio das bolsas

## AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

ofertadas pelos programas da Universidade. Segundo Assis e colaboradores (2015), devido os cursos da área da saúde serem diurnos e, na UFPB, os cursos da área de saúde ofertados são de período integral, dificultando conseguir um emprego em horários alternativos para ter renda própria.

Quanto à frequência do uso desses medicamentos, 50,41% (n=62) utilizam ocasionalmente, e a classe mais utilizada são dos agonista alfa-adrenérgico. Estes descongestionantes possuem efeito farmacológico diretamente nos vasos sanguíneos da mucosa nasal, que resultam na vasoconstrição e desobstrução das narinas promovendo alívio. Com isso, a nafazolina é o imidazolinico mais utilizado, pois o seu efeito inicia cerca de 10 minutos após a aplicação tópica e dura, em média, até 6 horas (HERBERTS et al., 2006; CASTRO; MELLO; FERNANDES, 2016). Nesse sentido, devido ao fácil aceso, além do fácil manuseio e preços acessíveis, essa é a classe mais utilizada pelos estudantes. Entretanto, seu uso em longo prazo pode resultar no efeito rebote, dentre eles, o Neosoro® e o Sorine® são os mais utilizados.

Os medicamentos de referência mais citados nos formulários foram: Neosoro®, Sorine®, Vick Vaporub®, Naridin®, Rinossoro®, Narix®, Avany®s®, Decongex®, Afrin®, Nasonex®, Noex® e Plurair®.

Para os que utilizavam descongestionantes nasais todos os dias, lhes foi perguntado quanto à frequência do uso durante o dia e o tempo de uso. Foi constatado que 22,22% utilizavam 1 vez ao dia (n=4), 22,22% três vezes (n=4), 11,11% quatro vezes (n=2) e 16,67% utilizavam acima de 5 vezes (n=3), além de 5 estudantes que aplicavam 2 vezes ao dia 27,78%. É comprovado que a aplicação não deve ultrapassar 3 vezes ao dia, pois acarretam na dessensibilização dos receptores alfa,

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS  
ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

levando o usuário a precisar de doses maiores e em menores intervalos de tempo (CASTRO; MELLO; FERNANDES, 2016).

**Tabela 3:** Perfil dos hábitos dos estudantes que utilizavam os descongestionantes nasais

Variáveis	n	%
<b>Categorização do uso</b>		
Todos os dias	18	14,63
Ocasionalmente	62	50,41
Raramente	43	34,96
<b>Classes dos descongestionantes nasais</b>		
Agonista alfa adrenérgico	81	65,85
Cloreto de sódio	9	7,32
Unguento de óleos essenciais	4	3,25
Corticoides	16	13,01
Associações	13	10,57

Fonte: Dados da pesquisa.

Além disso, verificou-se que 16,67% usavam há menos de uma semana (n=3), 5,55% há menos de 15 dias (n=1), 5,55% de 2 a 6 meses (n=1), 16,67% de 2 a 5 anos (n=3) e 11,11 não sabiam (n=2). Além disso, 22,22% (n=4) utilizavam há mais de 10 anos, e 22,22% (n=4) utilizavam entre 1 a 2 anos. Um estudo realizado por Herberts e colaboradores (2006), feito com usuários entrevistados na Farmácia Escola da Universidade Federal de Santa Catarina, (98 de 195 indivíduos) afirmaram fazer uso crônico, 26,53% (n=26) utilizavam há mais de 10 anos, e 16,33% (n=16) utilizavam há 2 anos. Dessa forma, o presente estudo não corrobora com os dados da pesquisa de Herberts e colaboradores (2006), visto que apesar do percentuais se aproximarem, há uma diferença grande entre a frequência.

No que se refere ao recebimento de indicações, 44,72% afirmaram não pedir indicações e terem realizado a prática da

automedicação. O estudo corrobora com Freitas, Marques e Duarte (2017) que em um estudo feito com 181 estudantes da área da saúde de uma Instituição de Ensino Superior Privada em Vitória da Conquista, verificou que 58,7% (n=111) realizavam a prática da automedicação. Dos que relataram ter recebido indicações de um médico (29,27%), muitos utilizavam ininterruptamente há bastante tempo, o que se especula que o médico pode não ter explicado qual seria a duração do tratamento, e o indivíduo permaneceu fazendo o uso do descongestionante nasal por longos períodos e houve dessensibilização dos receptores levando à necessidade de usar cada vez mais e doses maiores para a obtenção do alívio.

Apenas 3,25% dos indivíduos receberam indicações do farmacêutico. Nesse sentido, o farmacêutico enquanto profissional que trabalha diretamente com o medicamento surge nesse estudo com uma participação mínima, sendo assim, ele necessita atuar concedendo orientações na dispensação e atenção farmacêutica, pois ele pode evitar danos maiores aos usuários ao passar informações acerca do medicamento adquirido, contribuindo para a saúde do indivíduo.

Ademais, observou-se nesse estudo que os usuários não costumam ler a bula dos descongestionantes nasais que utilizam. A bula é um instrumento de auxílio para o uso do medicamento. É importante efetuar a sua leitura para que haja compreensão da indicação, modo de uso, da ação e os efeitos indesejáveis (RIGOTTO et al., 2016). Se os usuários tivessem o hábito de ler a bula poderiam evitar consequências indesejáveis e suprir a falta de informação dada pelo médico ou qualquer outra fonte de onde tenha recebido a indicação.

Quanto aos motivos associados à causa do início do uso dos descongestionantes nasais, constatou-se que 62,60%



utilizaram devido a obstrução nasal. A obstrução nasal pode ter várias origens, como: rinites (alérgicas ou não), sinusites, que levam ao edema das conchas nasais, adenoide, devido ao tecido linfoide, desvio de septo nasal, presença de pólipos ou corpo estranho (WEBER, 2014). Nesse sentido, a questão da obstrução nasal estar entre os motivos de maior frequência de início de uso pode estar está associado ao fato de que normalmente os outros motivos citados estarem correlacionados a obstrução nasal, pois a procura por descongestionantes nasais ocorre geralmente com a finalidade do alívio da congestão.

Dos 20 entrevistados que sentiram efeitos indesejáveis, 15,79% (n=3) relataram sofrer de adição, também conhecido como efeito rebote, caracterizado pelo ciclo de dependência. A nafazolina, que é um agonista alfa-adrenérgico leva em média 8 horas para cessar seu efeito e é recomendado o seu uso por até três vezes por dia e por um curto período de tempo. O uso contínuo desse medicamento culmina na redução da sensibilidade dos receptores alfa, que levam ao usuário a procurar doses cada vez maiores, resultando no efeito rebote (CASTRO; MELLO; FERNANDES, 2016). Tendo em vista que os agonistas alfa-adrenérgicos foram a classe mais utilizada (66,67%), sendo a nafazolina o fármaco mais citado pelos usuários, concluímos que o efeito da adição pode estar associado ao uso dessa substância.

Descongestionantes nasais tópicos apresentam reações adversas a exemplo da taquicardia, cefaleia, irritação nasal (ZAFFANI et al., 2007). No presente estudo foram encontrados 4 casos de ardor (21,05%), 2 de nariz seco (10,53%), o que resulta em uma irritação nasal, 2 casos de taquicardia (10,53%), 2 de cefaleia (10,53%), além de algumas privações, a exemplo

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB da olfativa 5,26% (n=1) e a do paladar 5,26% (n=1). Ademais, um indivíduo também relatou aumento do peso 5,26% (n=1), sendo esse, um estudante que utilizava um descongestionante nasal pertencente à classe dos corticoides, cujo efeito adverso é o aumento da adiposidade abdominal e/ou edema.

Os efeitos indesejáveis provenientes do uso dos descongestionantes nasais são bastante preocupantes. Os estudantes recorrem a esse tipo de medicamento para alívio da obstrução nasal, para que o seu desempenho cognitivo e rendimento não sejam afetados, entretanto, devido ao uso de forma errônea isso tem resultado no surgimento de diversos efeitos adversos.

Dos estudantes entrevistados, 39,02% (n=48) afirmaram ter doença pré-existente. Dentre elas, a mais prevalente foi a respiratória com 95,74% (n=45), havendo apenas 2 casos de indivíduos hipertensos (4,25%).

A hipertensão arterial é caracterizada pelo aumento da pressão arterial, que leva a um risco cardiovascular, acontecendo, geralmente, em idades mais avançadas, visto que os vasos sanguíneos no decorrer dos anos perdem a sua flexibilidade o que ocasiona um aumento da pressão (LOPES et al., 2015; PADUR et al., 2017). Como a faixa etária prevalente dos entrevistados foi de 18-22 anos (73,98%), pessoas jovens, justifica-se o fato de apenas 2 indivíduos serem hipertensos, já que essa é uma doença crônica que acomete mais frequentemente, a população idosa. As doenças relacionadas ao trato respiratório, por outro lado, são mais frequentes entre indivíduos mais jovens.

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS  
ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

**Tabela 4:** Fatores adicionais relacionados ao uso dos descongestionantes nasais

	n	%
<b>Recebeu indicações</b>		
Sim	68	55,28
Não	55	44,72
<b>Fonte da indicação</b>		
Médico	36	29,27
Farmacêutico	4	3,25
Família	17	13,82
Amigos	5	4,06
Automedicação	55	44,72
Internet	1	0,81
Vários*	5	4,06
<b>Motivo do uso</b>		
Obstrução nasal	77	62,60
Gripe	12	9,76
Coriza	10	8,13
Cefaleia	2	1,67
Sinusite	4	3,25
Múltiplas escolhas	18	14,63
<b>Quais efeitos indesejáveis</b>		
Cefaleia	2	10,53
Ardor	4	21,05
Nariz seco	2	10,53
Adição	3	15,79
Sono	1	5,26
Taquicardia	2	10,53
Privação olfativa + Coriza + Cefaleia	1	5,26
Privação olfativa + Arritmia	1	5,26
Aumento do peso	1	5,26
Privação do paladar	1	5,26
Falta de ar	1	5,26

Fonte: Dados da pesquisa.

O estudo também teve por objetivo analisar se os estudantes usavam outros medicamentos de forma concomitante, no qual 23,58% afirmaram que sim. Os idosos são mais vulneráveis a acidentes do que os jovens, além de

alterações físicas, sociais, psíquicas e afetivas que favorecem o uso de vários medicamentos de uso concomitante (BRASIL, 2017). Nessa perspectiva, a população encontrada para ser entrevistada não foi de idosos, o que justifica o fato de que apenas uma pequena parcela faz uso dos descongestionantes nasais, já que são jovens e normalmente, são mais saudáveis, não necessitando fazer uso concomitante de vários medicamentos e outras terapias.

Dos que utilizavam outros medicamentos, 27,59% faziam uso de antialérgico. As reações alérgicas são condições que acontecem com frequência na sociedade, e afetam principalmente crianças e jovens nos períodos mais intensos da vida e isso interfere diretamente em suas vidas sociais e no rendimento acadêmico (SOUZA, 2016). Não é incomum a associação entre os agonistas alfa-adrenérgicos e os anti-histamínicos por possuírem melhor efeito combinados do que quando administrados isoladamente para os sintomas nasais, pois aliviam a congestão nasal, reduzem a hiperemia e o edema de maneira mais eficaz (MION et al., 2017).

Além da grande incidência de indivíduos com doenças respiratórias no presente estudo (n=45), muitos deles eram acometidos por rinites alérgicas que desencadeiam um processo alérgico que na maioria das vezes é caracterizado pela coriza, como também foi visto pelo estudo atual (n=10) e a obstrução nasal (n=77), sendo necessário o uso de antialérgicos, além de descongestionante nasal para a desobstrução do trato respiratório.

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS  
ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

**Tabela 5:** Uso concomitante de descongestionantes nasais e outros medicamentos

Variáveis	n	%
Anticoncepcional	4	17,20
AINE	3	13,80
Antidepressivo	2	6,90
Ansiolítico+ anticoncepcional	1	3,40
Anticoncepcional + Antialérgico	1	3,40
Antialérgico	8	20,70
Antirreumático + Anti-histamínico +Inibidor da bomba de prótons	1	3,40
AINE + Complexo vitamínico	1	3,40
Medicamento homeopático	1	3,40
Broncodilatadores	3	10,30
Complexo vitamínico + Anticoncepcional	1	3,40
Anti-hipertensivo	2	6,90
Hormônio tireoideano	1	3,40

Fonte: Dados da pesquisa.

Um dos objetivos do estudo foi verificar a possibilidade de interação entre os descongestionantes nasais utilizados pelos estudantes da área da saúde com o uso de outros medicamentos utilizados por eles. Para tal verificação, utilizou-se o *Micromedex*, uma plataforma que traz todas as informações sobre o medicamento, inclusive a etiologia, tratamento e possíveis interações medicamentosas, que as classifica como: contraindicado, maior, moderada ou menor (BRASIL, 2015).

Entretanto, não foi possível analisar todas as interações entre os medicamentos, visto que alguns indivíduos ao responderem os formulários não colocaram o nome do fármaco ou o nome de referência do medicamento que utilizava, colocando apenas a classe, impossibilitando o pesquisador de analisar tais interações.

## AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

Para a análise, optou-se por verificar se haviam interações maiores ou contraindicadas, visto que são nesses casos que podem causar um dano maior à saúde do usuário. Nos poucos formulários em que se tinham informações completas, observou-se que existiam poucas interações classificadas como “Maior” e eram relacionadas a grávidas e lactantes que não se enquadrava como perfil da população alvo do estudo, sendo ausentes as interações entre medicamento-medicamento.

Todavia, uma interação foi detectada em um estudante de enfermagem, usuário ocasional dos descongestionantes nasais que afirmava usar Ibuprofeno e Dipirona, dois Anti-Inflamatórios não-esteroidais que se utilizados juntos poderiam resultar no aumento do risco de hemorragias, entretanto, não estavam interligados diretamente ao uso do descongestionante nasal. Dessa forma, infere-se que os descongestionantes nasais não constituem em um grupo de medicamentos que costumam ter interações medicamentosas com outros tipos de medicamentos.

## **4 CONCLUSÕES**

O presente estudo delineou o perfil dos estudantes da área da saúde da UFPB que fazem uso dos descongestionantes nasais. Sendo assim, observou-se que em sua grande maioria eram graduandos do curso de educação física, o que pode estar relacionado à necessidade de se ter o nariz desobstruído para a prática dos exercícios físicos em aulas de campo, além de pertencerem ao sexo feminino, serem solteiro(a), sem renda própria, e com idade entre 18 e 22 anos.

## AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

Também, verificou-se que o uso desses medicamentos ocorriam de forma ocasional, tendo uma prevalência no uso dos alfa-adrenérgicos, sendo citado, principalmente, o Neosoro® e Sorine® que tem como princípio ativo o cloridrato de nafazolina, que atua causando vasoconstrição, diminuindo o volume da mucosa e levando ao descongestionamento nasal. Apesar de sua eficácia comprovada, atuando de forma rápida, é importante conhecer os efeitos indesejados causados por essa classe de medicamentos, principalmente se forem utilizados em longo prazo. Verificou-se também que os indivíduos que utilizam essas substâncias diariamente aplicavam duas vezes por dia, além disso, a grande maioria utilizava de 1-2 anos ou há mais de 10 anos.

A maioria afirmou ter se automedicado, porém é necessário que se tenham indicações e orientações corretas quanto à forma de uso, duração do tratamento e possíveis efeitos indesejáveis, tendo em vista que se não for utilizado de modo correto pode agravar o caso clínico do usuário. O profissional farmacêutico tem extrema importância na intervenção contra a automedicação e na atenção farmacêutica instruindo como o usuário deve utilizar o medicamento.

As causas recorrentes para o uso desses medicamentos é a obstrução nasal pode ser proveniente de diversas causas. Quanto aos efeitos indesejáveis, poucos afirmaram sentir, todavia esperava-se que mais indivíduos identificassem possíveis reações adversas, mas é possível que nem todos os usuários conseguem observá-los já que podem confundir com os sintomas da causa inicial do uso.

As pessoas que tinham doenças pré-existente disseram ser respiratória, o que justifica o uso dos descongestionantes nasais, tendo em vista que essas doenças costumam causar

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB  
obstrução nasal. Ademais, houve um caso de hipertensão, o que é um dado preocupante, visto que os vasoconstritores, classe mais utilizada, não é indicada para indivíduos hipertensos.

Vale ressaltar que foram encontrados poucos estudos na literatura acerca dos descongestionantes nasais, o que dificultou na comparação dos dados entre pesquisas. Dessa forma, fica evidente que são necessários mais estudos sobre os descongestionantes nasais e os seus efeitos indesejados, visto que são um dos medicamentos mais vendidos no Brasil e cuja prática de automedicação da população é conhecida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSIS, P. Y. S. et al. Características sociodemográficas e acadêmicas dos discentes da área da saúde. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 1, p. 154-164, 2015.
- BRASIL. Acervo de Recursos Educacionais em Saúde. **O que muda com o envelhecimento: questões da prática assistencial para dentistas**. 2017. Disponível em: <<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/665>> Visto em: 05/04/2018.
- BRASIL. Portal de Periódicos CAPES/MEC. **Micromedex – Base de Dados na área da Medicina**. 2015. Disponível em: <[https://www.periodicos.CAPES.gov.br/?option=com\\_pnews&component=Clipping&view=pnewsclipping&cid=296&mn=0](https://www.periodicos.CAPES.gov.br/?option=com_pnews&component=Clipping&view=pnewsclipping&cid=296&mn=0)>. Acesso em: 05/04/2018.
- CASTRO, L. N.; MELLO, M. M.; FERNANDES, W. S. Avaliação da prática de automedicação com descongestionantes nasais por estudantes da área da saúde. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 34, n. 3, p. 163-167, 2016.
- FIGUEIREDO, W. P. S.; MOURA, Nathale Prates Ribeiro; TANAJURA, Diego Moura. Ações de pesquisa e extensão e atitudes científicas de estudantes da área da saúde. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 23, n. 1, p. 47-51, 2016.
- FREITAS, P. S. Eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos descongestionantes nasais tópicos–Revisão bibliográfica. **Revista On-line IPOG Especialize**. Goiânia, v. 8, n. 9, p. 1-13, 2014.
- FREITAS, V. P.; MARQUES, M. S.; DUARTE, S. F. P. Automedicação em Universitários do curso de Graduação da área de Saúde em uma Instituição



AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB de Ensino Superior Privada em Vitória da Conquista. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 12, n. 39, p. 25-37, 2017.

HERBERTS, R. A. et al. Uso indiscriminado de descongestionantes nasais contendo nafazolina. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 19, n. 2, p. 103-108, 2006.

KANG, S. H. et al. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 41, n. 1, p. 65-76, 2015.

LAGUE, L. G., ROITHMANN, R., AUGUSTO, T. A. M. Prevalência do uso de vasoconstritores nasais em acadêmicos de uma universidade privada do Rio Grande do Sul. **Revista Acadêmica de Medicina da Universidade Luterana do Brasil**, v. 57, n. 1, p. 39-43, 2013.

MARQUES, M. D. et al. Expectativas dos estudantes de Odontologia quanto ao futuro profissional. **Revista da ABENO**, v. 15, n. 3, p. 50-68, 2015.

MATOS, I. B.; TOASSI, R. F. C.; OLIVEIRA, M. C. Profissões e Ocupações de Saúde e o Processo de Feminização: Tendências e Implicações. **Athenea Digital**, v. 13, n. 2, p. 239-244, 2013.

MELLO, J. J. F. et al. Brazilian Academy of Rhinology position paper on topical intranasal therapy. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. Maio-jun São Paulo; v. 79, n. 3, p. 391-400, 2013.

MION, O. G. et al. Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 83, n. 2, p. 215-227, 2017.

PADUR, A. A. et al. Avaliação de doença cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial sistêmica em relação a idade e sexo: Estudo retrospectivo em uma população do sul da Índia. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 16, n. 1, p. 11-15, 2017.

RIGOTTO, G. C. et al. A bula de medicamentos: a importância da leitura das bulas. **Revista Científica FAEMA**, v. 7, n. 1, p. 16-26, 2016.

RODRIGUES, C. E.; PILOTO, J. A. R.; TIYO, R. RINITE MEDICAMENTOSA E O CONSUMO INDISCRIMINADO DE VASOCONSTRITORES NASAIS TÓPICOS. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 29, n. 1, p. 138-141, 2018.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana- Uma abordagem integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOUZA, Bárbara Zema. **Estudo epidemiológico transversal dos casos de alergia nos estudantes do Centro Universitário de Brasília**. Trabalho de Conclusão de Curso em Biomedicina, Faculdade Ciências da Saúde, Brasília. 2016.

WEBER, R. Causas de Obstrução Nasal na Infância. **Blucher Medical Proceedings**, v. 1, n. 4, p. 213-218, 2014.

AVALIAÇÃO DO PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS ENTRE OS ACADÊMICOS DA ÁREA DE SAÚDE DA UFPB

ZAFFANI, E. et al. Perfil Epidemiológico dos pacientes usuários de descongestionantes nasais tópicos do ambulatório de otorrinolaringologia de um hospital universitário. **Arquivos de Ciência da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 14, n. 2, p. 95-98, 2007.

BÁRBARA, C. et al. Portugal Doenças Respiratórias em Números, 2015. **Portugal Doenças Respiratórias em números**, 2015, p. 5-82, 2016.

ARRUDA, E. L. et al. Automedicação: verificação em estudantes universitários da Universidade Federal do Tocantins-campus Araguaína-TO. **Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 15, n. 6, 2015.

BINOW, Gabriel Bailke. **RINITE MEDICAMENTOSA CAUSADA PELO USO ABUSIVO DE DESCONGESTIONANTES NASAIS**. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente- FAEMA, Arquimedes, 2015.

SILVA, J. G.; SOBROSA, G. M. R.; DALAGASPERINA, P. Novas gerações no mercado de trabalho. **Mudanças-Psicologia da Saúde**, v. 24, n. 2, p. 31-38, 2016.

LOPES, N. P. et al. Perfil de fatores determinantes da HAS de uma população específica em uma região delimitada de Curitiba-PR. **Revista do Curso de Enfermagem**, v. 1, n. 01, 2015.

## CAPÍTULO 16

# AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Ana Carolina Gomes de ABREU<sup>1</sup>

KalinkaZuleika da Silva DIAS<sup>2</sup>

Gislayne Azevedo de Campos ALVES<sup>3</sup>

Rosa AguidaDonosora de Melo SOUTO<sup>3</sup>

Celidarque da Silva DIAS<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup>Pós-graduanda DITM/CCS/UFPB; <sup>3</sup>Farmacêutica do HULW/UFPB; <sup>4</sup>Orientadora/Professora do DCF/UFPB.  
celidarquedias@lff.ufpb.br

**RESUMO:** O termo *off label* refere-se ao uso diferente do medicamento daquele aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado em órgão regulatório de vigilância sanitária no país. A pesquisa teve como objetivo analisar as prescrições médicas avaliando o uso de medicamentos *off label*. Trata-se de um estudo observacional, longitudinal retrospectivo e descritivo, desenvolvido na Clínica Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley. Foram analisadas prescrições médicas nos meses compreendidos entre outubro de 2017 a janeiro de 2018. As prescrições foram analisadas, sendo incluso todos os medicamentos prescritos, como também informações referentes à idade, via de administração e forma farmacêutica. Esses dados foram organizados em planilha do tipo Microsoft Excel 2010. Foram identificados os medicamentos do tipo *off label*, classificados e analisados por meio de bulário eletrônico da ANVISA, considerando a faixa etária, a via de administração e a forma farmacêutica. Foram encontrados 1757 medicamentos nas prescrições analisadas.

Após análise houve frequência de 19,2% de uso *off label* e o tipo mais encontrado foi *off label* por “faixa etária (49,1%)”, seguido de medicamento “*off label* por apresentação” (48,8 %) e por “via de administração (2,1%)”. O uso de medicamento do tipo *off label* é uma realidade na Clínica Pediátrica do hospital universitário, no entanto faz-se necessário garantir um acompanhamento desta prática, que proporcione o uso seguro e racional dos medicamentos.

**Palavras-chave:** Medicamentos *off label*; Clínica pediátrica; Uso racional.

## 1 INTRODUÇÃO

Usa-se o termo *off label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no país, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (PAULA; MIGUEL; MIGUEL, 2011). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Portanto, o termo em inglês *off label*, define um medicamento utilizado de uma maneira diferente daquela orientada na bula, seja em relação à dose, idade, indicação, apresentação ou via de administração. Em contrapartida, medicamentos não licenciados são aqueles que não possuem

registro regular junto ao órgão regulador, não aprovados, manufaturados ou modificados em hospital. Já os medicamentos *off label* são aqueles utilizados além das suas restrições, ou seja, quando sua indicação terapêutica é diferente da aprovada para o medicamento (FERREIRA et al., 2011).

Em alguns países existem relatos de altas prevalências na utilização de medicamentos não aprovados ou não padronizados para crianças, tanto em consultórios pediátricos quanto em unidades de internação e de tratamento intensivo pediátricas, de modo não justificado, ou mesmo por desconhecimento dos prescritores em relação a essas peculiaridades (CARVALHO et. al, 2003).

A prescrição *offlabel*, pode ocorrer em qualquer área da medicina, é particularmente comum na Pediatria, na Geriatria e na Oncologia. Na área da oncologia o seu uso é uma questão mais crítica do que em outras áreas médicas, por diversas razões. A principal é a quantidade de tipos de neoplasias existentes, uma vez que um único antineoplásico pode ser útil em várias situações diferentes. Além disso, há uma escassez de fármacos eficazes. Outras razões, incluem a difusão rápida de resultados preliminares, dificuldades na realização de ensaios clínicos e atrasos na aprovação de novos fármacos pelas entidades reguladoras (CARDOSO, 2014).

A Pediatria é frequentemente um campo restrito e pouco rentável para as indústrias farmacêuticas. Assim, poucos estudos são realizados em pacientes pediátricos, por motivos éticos, legais e econômicos, esses pacientes não são incluídos em ensaios clínicos realizados durante o desenvolvimento de novos medicamentos, portanto, os efeitos destes em crianças não são conhecidos antes que sejam empregados na prática

clínica (SANTOS et al.,2011). Além disso, a preocupação dos pais em consentir o envolvimento dos filhos em ensaios clínicos contribui para o escasso número de estudos (LOUREIRO et al,2013). Esses estudos também, não ocorrem em mulheres grávidas, devido ao risco de possíveis efeitos teratogênicos ao feto, e desta forma faltam voluntárias (PAULA; MIGUEL; MIGUEL, 2011). Devido à falta de fármacos para uso em crianças, em particular aquelas com menos de 2 anos de idade, os medicamentos de prescrição *off label* tornaram-se uma aplicação frequente em hospitais (COSTA et al., 2009), em estudos anteriores neste mesmo Hospital esses fatores também foram observados (RAMOS, DIAS 2017).

A prática desta conduta pode proporcionar resultados positivos, colaborando na indicação de novos caminhos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Em contrapartida, pode levar a reações adversas, além da falta de efeito terapêutico esperado(FERREIRA et al., 2012).

O uso de medicamentos *off label* deve sempre cumprir critérios que diminuam os riscos e ser determinado por fatores que preservem a segurança do paciente.Neste caso, o uso de medicamentos *off label* implica ainda na manipulação da formulação, o que incorpora um fator de risco na ausência de informações sobre estabilidade físico-química. A utilização *off label*, pode e deve servir como instrumento para a inovação terapêutica e incentivo ao eventual desenvolvimento de ensaios clínicos (ESCOVAL et al.,2011).

No Brasil, segundo a ANVISA, o uso *off label* não é proibido, mas o médico deve estar consciente de que a responsabilidade a respeito de eventuais efeitos colaterais decorrentes de um uso não aprovado do medicamento é do prescritor, estando a indústria produtora isenta de tal

responsabilidade. A questão do *uso off label* tem sido discutida geralmente em relação à responsabilidade do prescritor, no entanto, raramente tem sido apontada a necessidade de o usuário receber informações sobre os riscos de efeitos adversos ou de inefetividade do tratamento (PEREIRA et al, 2010).

O uso *off label* é diferente do uso experimental ou em pesquisa, sendo esta o uso de produtos novos ainda em fase de estudos, ou mesmo livremente comercializados dentro do contexto do protocolo de uma pesquisa (NOBRE, 2013).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o órgão responsável por o registro, fiscalização e controle dos produtos e serviços de saúde no Brasil. Para ser introduzido e comercializado no mercado nacional, além de reconhecido para determinada finalidade terapêutica, é primordial que todo medicamento, inicialmente, passe pela avaliação desse órgão. As indicações constadas em bula são aquelas reconhecidas e regulamentadas pela ANVISA, e qualquer uso fora dessas condições é considerado como uso *off label* (RAMOS, 2011).

Segundo Carneiro e Costa (2013), existem dois tipos de prescrição *off label*. A primeira utiliza um medicamento indicado para uma determinada patologia em outra patologia distinta. Na segunda, é utilizado um medicamento dentro das suas indicações, porém, fora de suas especificações.

A prescrição médica quando feita conforme as particularidades do medicamento, para os usos especificamente indicados, e que respeitam todos os critérios contidos na bula, considera-se que a prescrição foi feita de modo *onlabel*, em contrapartida, a prescrição de um medicamento feita para qualquer outro uso, estaremos diante de um caso de *off label* (BARBOSA; MATOS, 2016).

A prescrição *off label* deve ser fundamentada em uma base científica, deve restringir-se aos casos em que o benefício é considerável e não exista alternativa terapêutica aprovada que se manifeste eficaz e deve prever uma adequada monitorização do doente (ESCOVAL et al.,2011).

O uso *off label* não tem regulamentação específica no Brasil, mas decorre de prerrogativas do médico, conforme previsão do Código de Ética Médica, do Conselho Federal de Medicina (CRM). O uso *off label* de medicamentos não pode ser considerado ilegal, e muitas vezes pode ser até clinicamente apropriado, por exemplo, no caso de um paciente com uma doença grave, para a qual não existem alternativas, e no caso em que os potenciais benefícios superam os riscos especialmente naqueles situações limites, nas quais foram tentadas várias alternativas terapêuticas sem sucesso (SILVEIRA,2018 ).

A ausência de uma definição e regulamentação jurídico-legal para o uso *off label* de medicamento gera na realidade brasileira a necessidade de intervenção do Poder Judiciário como definidor e norteador dos contornos do que sejam direitos e obrigações nesta área de discussão do direito à saúde (SILVEIRA,2018).

As prescrições de medicamentos *off label*, bem como de medicamentos sem registro no país, são, em sua maioria, segundo alguns estudos, originárias de serviços do SUS, principalmente de hospitais universitários. Este fato parece ser um indicativo de que a pressão para incorporação nas listas oficiais pode ter origem nesses centros de excelência, que fazem uso mais intenso de novas tecnologias e realizam estudos clínicos como parte de sua rotina de trabalho (PEPE et al., 2010).



AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

A pesquisa teve como objetivo avaliar o uso de medicamentos *off label* na Clínica Pediátrica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), da Universidade Federal da Paraíba, contribuindo com a clínica, na utilização do uso racional desses medicamentos.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

### **Tipo e Local do Estudo**

Trata-se de um estudo observacional, longitudinal retrospectivo e descritivo, desenvolvido no Hospital Universitário Lauro Wanderley, hospital-escola da Universidade Federal da Paraíba, localizado na cidade de João Pessoa-PB. É formado por uma única unidade dividida em duas áreas: hospitalar e ambulatorial, o qual é referência para a atenção especializada e, disponibiliza atendimento para todos os municípios do estado. Atualmente o Hospital Universitário conta com cerca de 1.100 servidores, possui 220 leitos, 80 consultórios médicos, e realiza 20 mil atendimentos e 250 cirurgias por mês. Têm a capacidade de realizar 50 mil exames por mês, possui 10 laboratórios e realiza 700 internações mensais (EBSERH, 2018).

### **Aspectos éticos**

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley sob número de parecer 2.763.673.

Os critérios de inclusão das prescrições médicas no estudo foram: Serem oriundas da Clínica Pediátrica e ocorrerem no período compreendido entre outubro de 2017 a janeiro de 2018.

O estudo foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa seguindo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa em Seres Humanos, preconizados pela Resolução nº 466/2012 (BRASIL, 2012).

### **Protocolo de estudo**

O trabalho foi desenvolvido com a análise de prescrições médicas arquivadas no referido hospital, onde foram extraídas informações que proporcionaram a identificação de medicamentos *off label*.

Para realização do estudo foram localizadas as prescrições médicas referentes aos meses outubro de 2017 á janeiro de 2018 e estas foram analisadas individualmente, sendo extraídos todos os medicamentos prescritos, como também informações referentes à idade, via de administração e forma farmacêutica, todos esses dados foram organizados em planilha do Microsoft Excel 2010 e analisados. A partir desta planilha foi realizada uma sondagem para identificação dos medicamentos que eram prescritos de forma *off label*, classificados e analisados por meio de bulário eletrônico, onde eram levados em consideração a faixa etária, a via de administração e forma farmacêutica. Foram listados todos os medicamentos das prescrições e classificados em *onlabel* e *off label* e quantificado a frequência dos *off label* dos meses referentes a pesquisa, gerando tabelas a partir de informações coletadas das prescrições.

### **Análise estatística**

Foi realizada a análise estatística descritiva e o cálculo de frequência para todas as variáveis usando o programa Microsoft Excel 2010.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

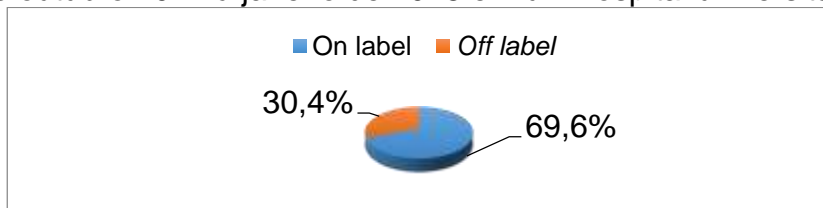
Foram encontrados 1757 medicamentos nas prescrições analisadas, no entanto observou-se que apenas 125 eram medicamentos diferentes, e os restantes se mostraram repetidos nas prescrições analisadas, nos meses compreendidos entre outubro de 2017 à janeiro de 2018, sendo estes 87 medicamentos (69,6%) de uso *onlabel* e 38 (30,4%) de uso *off label*, conforme Tabela 1, Figura 1.

De acordo com o estudo de Ferreira e cols., (2011) a prevalência de prescrições de medicamentos *off label* apresentou proporções de 3,2 a 78,7%. O presente estudo encontra-se dentro das proporções apresentadas acima, corroborando assim com o estudo citado. Evidenciando a existência de discordâncias em relação à prescrição de fármacos em pediatria, que na maioria das vezes é embasada na prática clínica.

Observou-se que dos 1.757 itens de prescrição, 80,8% foram de uso *onlabel* (uso aprovado), 19,2% de uso *off label*. Apresentando uma frequência inferior em relação a estudos de base populacional europeu como: Escócia (24,6%), Holanda (20,3%), Estônia (31%) e França (29%) (GONÇALVES; HEINECK, 2016).

AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

**Figura 1.** Distribuição dos medicamentos prescritos nos meses de outubro 2017 à janeiro de 2018 em um hospital universitário



Fonte: Dados da pesquisa

**Tabela 1.** Distribuição dos medicamentos prescritos nos meses de outubro de 2017 à Janeiro de 2018 em um Hospital Universitário

Medicamento	Frequência	
	FA	FR
<i>Onlabel</i>	87	69,6
<i>Off label</i>	38	30,4

Fonte: dados da pesquisa

A Pediatria é frequentemente um campo restrito para as indústrias farmacêuticas, um dos motivos são os obstáculos impostos na realização de pesquisas adequadas no desenvolvimento de medicamentos para crianças, o custo desses estudos é elevado, o que representa um baixo retorno financeiro para as indústrias. Além disso, a preocupação dos pais em consentir o envolvimento dos filhos em ensaios clínicos contribui para o escasso número de estudos. Assim, a despeito dos avanços de pesquisas em áreas básicas envolvendo a fisiopatologia das doenças e a rapidez com que surgem novos medicamentos, a maioria deles acaba sendo lançada no mercado sem licença para uso em crianças. Faltam dados farmacológicos nas bulas e, muitas vezes, não existem

AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

formulações farmacêuticas adequadas, levando, por exemplo, à necessidade de sua fragmentação para uso pediátrico (LOUREIRO et al.,2013).

Alguns fatores influenciam na reposta farmacológica, como estatura e massa corporal, sobretudo idade e o estágio de desenvolvimento desse público influenciam de maneira especial na farmacocinética dos fármacos nesse grupo etário. Desta forma, o tempo de esvaziamento gástrico, atividade de enzimática hepática, variações de pH, motilidade gastrintestinal contribuem para modificar a biodisponibilidade dos fármacos (PEREIRA; BEZERRA, 2011).

Dentre os 86 medicamentos encontrados de forma aprovada (*onlabel*) os mais prescritos encontram-se na Tabela 2.

**Tabela 2.** Frequência de medicamentos mais prescritos de forma *on label* nos meses de outubro de 2017 á Janeiro de 2018 em um Hospital Universitário

<b>Medicamento <i>onlabel</i></b>	<b>Frequência</b>
Dipirona ampola	143
Cloridrato de ondasentrona ampola	86
Dipirona solução	75
Paracetamol solução	69
Ceftriaxona ampola	59

Fonte: dados da pesquisa

No estudo, comparando os medicamentos *off label* por faixa etária, por apresentação farmacêutica e por via de administração, houve uma maior incidência dos *off label* por faixa etária - 49,6% (de acordo com Tabela 3.), corroborando com o estudo de Carvalho e cols., (2012).

**Tabela 3.** Prevalência de medicamentos de forma *off label* por faixa etária, por apresentação farmacêutica e por via de administração em um Hospital Universitário nos meses de outubro de 2017 á janeiro de 2018

Medicamento	Frequência	
	FA	FR
<i>Off label</i> por faixa etária	166	49,1
<i>Off label</i> por apresentação	165	48,8
<i>Off label</i> por via de administração	7	2,1

Fonte: dados da pesquisa

Dentre os medicamentos que foram identificados como *off label* por faixa etária, encontramos o Nifedipino com uma frequência de 37 (22,3%), Dipirona 21 (12,7%), Enalapril 15(9,0%), Ranitidina 15 (9,0%), Lamotrigina 12 (7,3%), Anlodipino 9(5,4%), Omeprazol 8 (4,8%), Azitromicina 7 (4,2%), Micofenolato 7(4,2%), Propionato de fluticasona 7(4,2%), Sulfato de hidroxicloroquina 5(3,0%), Cetoprofeno 4 (2,8%), Pamidronato dissodico 4 (2,8%), Bromoprida 3(1,9%), Ácido Ursodesoxicólico 2(1,2%), Ivermectina 2 (1,2%), Maleato de Dexclorfeniramina 2 (1,2%). Para o Cloridrato de moxifloxacino, Dicloridrato de levocetirizina, Itraconazol, Levofloxacino, Montelucaste, Metotrexato, foram encontrados uma frequência absoluta de 1, com frequência relativa de 0,6 %, cada. Conforme Tabela 4.

AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

**Tabela 4.** Frequência de prescrição de medicamentos de forma *off label* por faixa etária em um Hospital Universitário nos meses de outubro de 2017 à janeiro de 2018

Medicamentos	Frequência	
	FA	FR
Nifedipino comprimido	37	22,3
Dipirona injetável	21	12,7
Enalapril comprimido	15	9,0
Ranitidina injetável	15	9,0
Lamotrigina comprimido	12	7,3
Anlodipino comprimido	9	5,4
Omeprazol pó líófilo para solução injetável	8	4,8
Azitromicina comprimido	7	4,2
Micofenolato comprimido	7	4,2
Propionato de fluticasona Spray	7	4,2
Sulfato de hidroxicloroquina comprimido	5	3,0
Cetoprofeno comprimido	4	2,4
Pamidronato dissodico injetável	4	2,4
Bromoprida solução	3	1,9
Ácido Ursodesoxicólico comprimido	2	1,2
Ivermectina comprimido	2	1,2
Maleato de Dexclorfeniramina solução	2	1,2
Cloridrato de moxifloxacino	1	0,6
colírio	1	0,6
Dicloridrato de levocetirizina	1	0,6
Itraconazol comprimido	1	0,6
Levofloxacino injetável	1	0,6
Montelucaste comprimido	1	0,6
Metotrexato comprimido		

Fonte: dados da pesquisa

Está tabela trás informações sobre os medicamentos que só possuem estudos em adultos e foram considerarados *off label* por faixa etária, sendo utilizados na pediatria, bem como os medicamentos que apesar de serem utilizados na pediatria, houve mudança na idade permitida. Em destaque pode ser dado a dipirona injetável que é aprovada para uso intravenoso e pediátrico acima de 1 ano e no presente estudo foi observado que a mesma é utilizada em crianças com idade inferior a essa faixa etária permitida. Com relação a lamotrigina que possui uso aprovado em pacientes pediátricos com idade acima de 12 anos, foi observado que ele foi utilizado como *off label* em pacientes com idade inferior da recomendada na bula.

A azitromicina comprimido deve ser utilizada em crianças com peso acima de 45 quilos, no entanto foi verificado o seu uso em crianças com peso inferior ao permitido. No tocante ao propionato de fluticasona, bromoprida e cloridrato de moxifloxacino, os mesmos possuem uso aprovado em crianças com idade acima de 1 ano, mas no estudo foram encontrados seu uso em pacientes pediátricos com faixa etária abaixo da recomendada. O sulfato de hidroxicloroquina e Dicloridrato de levocetirizina, não possuem recomendações para a utilização em crianças menores de seis anos, mas no estudo foram observado sua utilização diferente do que é preconizado na bula. Quanto a ivermectina, não foi estabelecida a segurança e eficácia em crianças com menos de 15 quilos ou menores de 5 anos, e no presente estudo foi visto seu uso em forma *off label*, já o maleato de dexclorfeniramina possui uso recomendado para pacientes pediátricos acima de 2 anos, entretanto foi verificado o seu uso em crianças com idade inferior a 2 anos.



AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

O nifedipino, enalapril, ranitidina injetável, anlodipino, omeprazol injetável, micofenolato, cetoprofeno, pamidronatodissodico, ácido ursodesoxicólico, itraconazol ,levofloxacino injetável, montelucaste e o metotrexato, não dispõe de estudos que determinem sua segurança e eficácia em crianças, apenas no uso em adultos, no entanto na pesquisa foi observado que esses medicamentos foram utilizados em pacientes pediátricos, caracterizando o uso *off label*.

O cloridrato de ranitidina, fármaco indicado para o tratamento de refluxo gastroesofágico em crianças, é um antagonista do receptor histamínico H<sub>2</sub>, dotado de alta seletividade e rápido início de ação, que inibe a secreção basal e estimulada de ácido, reduzindo tanto o volume quanto o conteúdo de ácido e pepsina da secreção, e está disponível comercialmente na forma injetável, comprimidos e xarope. A forma injetável foi prescrita, nesta pesquisa, para crianças de três anos, porém, para estas, apenas a forma xarope não possui contraindicação relativa à faixa etária (FERREIRA, et. al 2012).

Existem mudanças no pH gástrico de modo que pode haver alteração na biodisponibilidade dos medicamentos. De acordo com a idade da criança quanto maior o pH gástrico, maior o grau de ionização do medicamento, e menor a biodisponibilidade (FUCHS, 2004).

O metabolismo hepático tem alterações de acordo com a idade da criança. Sendo importante a observação da farmacocinética de acordo com a faixa etária para saber se a criança já está com o sistema formado para excreção do medicamento. O prescritor deve consultar a farmacocinética do medicamento da criança e verificar se as isoenzimas envolvidas

estão formadas e faixa etária necessária para administração do mesmo para que não ocorra a toxicidade (MELLO, 2004).

O medicamento que foi identificado como *off label* por via de administração, foi o Buscopan injetável, utilizado para nebulização, com uma frequência de 7 (2,1%) prescrições.

A absorção de um fármaco por uma via de administração contrária a indicada nos estudos de equivalência e bioeficácia dos mesmos, não assegura que a concentração observada nos estudos seja reproduzida e assim alcançado o efeito terapêutico.

Dentre os medicamentos que foram identificados como *off label* por apresentação farmacêutica, encontramos o Clonazepam 19 (16,4%), Prednisona 16 (11,5%), Domperidona 13 (9,7%), Lamotrigina 12 (7,9%), Espironolactona 11 (7,3%), Nifedipino 27 (6,7%), Furosemida 10 (6,1%), Albendazol 8 (4,9%), Azitromicina 7 (4,2%), Isoniazida 7 (4,2%), Levotiroxina 7 (4,2%), Enalapril 6 (3,7%), Ácido fólico 5 (3,0%), Fenitoina 5 (3,0%), Hidroclorotiazida 3 (1,8%), Propranolol 3 (1,8%), Ácido ursodesoxicólico 2 (1,2%), Dicloridrato de levocetirizina 1 (0,6%), Fexofinamida comprimido 1 (0,6%), Ivermectina 1 (0,6%) e Sulfametoxazol + Trimetoprima 1 (0,6%). Pode-se observar na tabela 5 que existem medicamentos que se repetem na tabela 4. Isso acontece em virtude de que eles tanto são utilizados de forma *off label* quanto a faixa etária como por mudança na apresentação, como por exemplo a lamotrigina, nifedipino, azitromicina, enalapril, ácido ursodesoxicólico, dicloridrato de levocetirizina e ivermectina. Conforme tabela 5.

Observou-se que dos 21 medicamentos identificados como *off label* por apresentação farmacêutica, no presente

AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

estudo, 3 (Hidroclorotiazida, Espironolactona e Furosemida) encontravam-se correlacionados com o estudo de COSTA, (2017).

**Tabela 5.** Frequência de prescrição de medicamentos de forma *off label* por apresentação farmacêutica em um Hospital Universitário nos meses de outubro de 2017 à janeiro de 2018

Medicamentos	Frequência	
	FA	FR
Clonazepam comprimido	19	16,4
Prednisona comprimido	16	11,5
Domperidona comprimido	13	9,7
Lamotrigina comprimido	12	7,9
Espironolactona comprimido	11	7,3
Nifedipino comprimido	27	6,7
Furosemida comprimido	10	6,1
Albendazol comprimido	8	4,9
Azitromicina comprimido	7	4,2
Isoniazida comprimido	7	4,2
Levotiroxina comprimido	7	4,2
Enalapril comprimido	6	3,7
Acido fólico comprimido	5	3,0
Fenitoína comprimido	5	3,0
Hidroclorotiazida comprimido	3	1,8
Propranolol comprimido	3	1,8
Ácido ursodesoxicólico comprimido	2	1,2
Dicloridrato de levocetirizina	1	0,6
Fexofenamida comprimido	1	0,6
Ivermectina comprimido	1	0,6
Sulfametoxazol + Trimetoprima	1	0,6

Fonte: dados da pesquisa

Os medicamentos em forma de comprimido foram diluídos utilizando como veiculos soluções de glicose a 5% (SG

a 5%) ou soro fisiológico a 0,9% (NaCl a 0,9%), para serem administrados na pediatria.

Com a carência de formulações apropriadas para uso pediátrico, a prescrição de adaptações de formulações para crianças, pode acarretar riscos de inexatidão da dose, contaminação durante a manipulação, perda de estabilidade, incompatibilidades e interações. Os prejuízos são de várias ordens, incluindo desde as perdas financeiras associadas ao desperdício de medicamentos, passando pela ausência de informações sobre biodisponibilidade, estabilidade físico-química e microbiológica até a falta de uma terapia efetiva (FERREIRA et. al., 2012). A existência de formas farmacêuticas apropriadas facilita a administração e o cumprimento dos tratamentos e evita perdas desnecessárias, reduzindo os custos em saúde.

Preparações líquidas são as mais adequadas para uso em crianças, devido à facilidade de ajuste das doses e das características organolépticas, bem como pela facilidade na deglutição e administração. Entretanto, essa não é a realidade da pediatria, dada a carência de formas líquidas, o que se verifica, mais frequentemente, é a adaptação de formas farmacêuticas sólidas para líquidas e a prescrição de formulações magistrais (COSTA; LIMA; COELHO, 2009).

Consensos de especialistas, estudos observacionais, assim como o uso de preparações magistrais, são estratégias que têm sido empregadas para lidar com essas limitações. A carência de evidências seguras e de formulações padronizadas afeta, principalmente, crianças hospitalizadas, particularmente aquelas em unidades de tratamento intensivo, colocando em risco a eficácia e a segurança dos tratamentos (COSTA; LIMA; COELHO, 2009).

AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

A transformação do medicamento na forma farmacêutica sólida para líquida pela enfermagem corresponde a 15,1% dos medicamentos não licenciados, tendo essa modificação ocorrida para comprimidos de hidroclorotiazida, espironolactona e furosemida por indisponibilidade no mercado de apresentações líquidas que facilitem a administração na população pediátrica( COSTA, 2017).

Os medicamentos foram separados de acordo com a classificação ATC (AnatomicalTherapeuticChemical), conforme tabela 7. Onde a maioria dos medicamentos encontrados pertence aos medicamentos que atuam no Sistema Cardiovascular com uma frequência de 121 (35,2%), Sistema Nervoso Central 69 (20,2%), Sistema Gastrointestinal 50 (14,7%), Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores 12 (3,5%), Medicamentos antiparasitários, anti-helmínticos 16 (4,7%), Agentes anti-infecciosos de uso sistêmico 28 (8,3%), Medicamentos que atuam no Sistema Músculo-esquelético 4 (1,2%), Medicamentos que atuam no Sangue e Órgãos Hematopoiéticos 5 (1,5%), Preparações hormonais sistêmicas 23 (6,8%) e Medicamentos que atuam no Sistema Respiratório 13 (3,9%). De acordo com a Tabela 7.

Sobre a classificação ATC, classes encontradas no estudo como, Medicamentos que atuam no Sistema Respiratório, Medicamentos antiparasitários, anti-helmínticos e Medicamentos anti-infecciosos de uso sistêmico, também foram identificadas na pesquisa de Gonçalves e Heineck, 2016.

AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

**Tabela 6.** Frequência da prescrição *off label* dos medicamentos quanto a classificação ATC ([\*Anatomical Therapeutic Chemical\*](#))

Grupo terapêutico segundo classificação ATC	Frequência	
	FA	FR
Medicamentos que atuam no Sistema Cardiovascular	121	35,2
Medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central	69	20,2
Medicamentos que atuam no Sistema Gastrointestinal	50	14,7
Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores	12	3,5
Medicamentos antiparasitários, anti-helmínticos	16 28	4,7 8,3
Medicamentos anti-infecciosos de uso sistêmico	4	1,2
Medicamentos que atuam no Sistema Músculo-Esquelético	5	1,5
Medicamentos que atuam no Sangue e Órgãos Hematopoéticos	23 13	6,8 3,9
Preparações hormonais sistêmicas		
Medicamentos que atuam no Sistema Respiratório		

Fonte: dados da pesquisa

Alguns estudos evidenciam, no Brasil, em particular no contexto hospitalar, mostram o uso de medicamentos não padronizados para criança (CARVALHO et al., 2003; MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001; PETERLINEHAUD; PEDREIRA, 2003).

A prática de prescrições de forma *off label* pode gerar resultados benéficos, abrindo novos caminhos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Em

contrapartida, pode levar a reações adversas, além da falta de efeito terapêutico (FERREIRA et al, 2012).

## 4 CONCLUSÕES

A prescrição de medicamentos de forma *off label* é uma terapia alternativa, visto a escassez de medicamentos adequados para crianças, pois muitas vezes os prescritores são confrontados com o dilema deixar seus pacientes sem um tratamento adequado ou utilizar de medicamentos que não possuem informações que garantam a eficácia e a segurança do uso. O doseamento em pediatria é frequentemente baseado em extrapolações ou modificações de formulações desenvolvidas para adultos.

Como demonstrado nesse estudo, é uma realidade no cotidiano da clínica Pediátrica, a prescrição de forma *off label*, porém é importante garantir um acompanhamento desta prática, onde os profissionais farmacêuticos clínicos devem trabalhar em equipe com os profissionais médicos para certificar-se que a escolha desta conduta seja a mais assertiva possível e acarrete o mínimo de prejuízos as crianças. A constatação dessa prática de prescrição sugere a necessidade de adoção de medidas que promovam o uso racional de medicamentos para a população pediátrica, estes dados encontrados nas pesquisas podem orientar a elaboração de protocolos de utilização de medicamentos em unidades pediátricas com a finalidade de minimizar riscos. Nesse contexto, o farmacêutico surge como um profissional capaz de colaborar com o uso correto dos fármacos em pediatria, fornecendo informações para a equipe de saúde e contribuindo para uma farmacoterapia mais eficaz e segura.

AValiação DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Como perspectivas evidenciadas no estudo pode-se destacar: A identificação de motivos terapêuticos que levam a prescrição desse tipo de medicamento; como também pode ser abordado possíveis incompatibilidades farmacocinéticas do seu uso, assim como interações medicamentosas entre medicamentos de uso *off label*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.  
Medicamentos. [Internet] **Como a Anvisa vê o uso *off label* de medicamentos** 2005. Disponível

em:<[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm)>  
. Acesso: 15 mar.2018

BARBOSA, C.; MATOS, M. F. Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. **Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit.**, Brasília, vol. 5, n.3, pp. 157-179, 2016.

CARNEIRO, A. V.; COSTA, J. A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, Portugal, v. 32, n. 9, p.681-686, 2013.

CARVALHO, C. G.; RIBEIRO, M. R.; BONILHA, M. M.; FERNANDES, M. J.; PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. Uso de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, vol. 88, n. 6, p. 465-470, 2012

CARVALHO, P. R. A.; CARVALHO, C. G.; ALIEVI, P. A.; MARTINBIANCHO, J.; TROTTA, E. A. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo. **J. Pediatr.** Rio de Janeiro, v.79, n.5, p.397-402, 2003.

CARDOSO, L. A. G. **Uso *off label* de medicamentos**. Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas - Universidade Fernando Pessoa. Porto , p.21. 2014

COSTA P., REY L., COELHO H. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **JPediatr** 2009; 85(3): 229-35.

COSTA, H.T.M.L. Utilização de medicamentos off label e não licenciados em terapia Intensiva neonatal. **Dissertação de Mestrado** - Programa de



AValiação DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN, 2017, p.18

COSTA, P. Q.; LIMA, J. E.; COELHO, H. L. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, vol. 45, n. 1, 2009.

EBSERH - EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALAR.

[Internet]. **Ebserh Nossa História**. Disponível em:<

<http://www.ebserh.gov.br/web/hulw-ufpb/nossa-historia>>. Acesso: 17 mar.2018

ESCOVAL A, et al. Prescrição de medicamentos *off label*. **Revista Portuguesa de Farmacoteria**, 2011; 3(3):169-71.

FERREIRA, L. A.; IBIAPINA, C. C.; FAGUNDES, E. D. T.; MACHADO, M. G. P. A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira.

**Rev Assoc Med Bras, São Paulo, vol. 58, n.1, pp. 82-87, 2012.**

FERREIRA, L. A.; IBIAPINA, C. C.; FAGUNDES, E. D. T.; MACHADO, M. G. P. Medicamentos *off label* não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiás, vol. 8, n.3, pp. 114 - 126, 2011.

FUCHS, F. D. Farmacocinética Clínica. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª edição, Rio de Janeiro, 2004.

GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos *off label* não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Rev Paul Pediatr**. São Paulo, vol. 34, n. 1, pp. 11-17, 2016. Acesso em: 06/11/2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>.

LOUREIRO, et al. Uso de medicamentos *off label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde** São Paulo v.4 n.1 17-21 jan./mar. 2013.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças: como avaliar a qualidade. **Rev. Assoc. Med. Brasil**, v.47, n.4, p.332-337, 2001.

MELLO, E. D. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª edição, Rio de Janeiro, 2004.

AVALIAÇÃO DO USO DE MEDICAMENTOS *OFF LABEL* NA CLÍNICA PEDIÁTRICA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. 2º edição. Brasília, 2016. Acesso em: 18/09/2018. Disponível em: [http://www.uberlandia.mg.gov.br/uploads/cms\\_b\\_arquivos/14643.pdf](http://www.uberlandia.mg.gov.br/uploads/cms_b_arquivos/14643.pdf)

NOBRE, P. F. S. Prescrição *Off label* no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. **Ciênc. saúde coletiva**, 2013, v.18, n.3, p.847-854.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso *off label*: erro ou necessidade? *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, vol. 46, n. 2, pp. 398-9, 2012. Acesso em: 07/09/2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012000200026>.

PAULA, C. da S; MIGUEL, O. G; MIGUEL, M. D. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.15, n.1, Jan. - Mar./2014 - ISSN 1518-8361

PEREIRA, M. C.; BEZERRA, S. S. Perfil das prescrições de antimicrobianos em regime *off label* para crianças em hospital universitário. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2011, v.2, n.3, p.27-30.

PEPE, V. L. E. et al. A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15(5):2405-2414, 2010

PEREIRA, J. R. et al. Análise das demandas judiciais para o fornecimento de medicamentos pela Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15(Supl. 3):3551-3560, 2010

RAMOS,S; DIAS C.S. Pesquisa de *off label* na UTI pediátrica de um Hospital Universitário. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa,2017

RAMOS, K. A. O Uso *off label* de medicamentos e a busca por evidências orientadoras de conduta: uma abordagem necessária. Monografia-Especialização em Vigilância Sanitária, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiás, 2011.

SANTOS, et al. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas; **R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo** v.2 n.1 26-30 jan./abr. 2011

SILVEIRA,M. C. A Visão Jurídica do Uso do Medicamento *off label* no âmbito da Saúde Suplementar. **Cad. Ibero-Amer. Dir. Sanit.**, Brasília, 7(2):48-60, abr./jun, 2018.

## CAPÍTULO 17

# AVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO [<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

Natalia Cassia do Espirito Santo NASCIMENTO <sup>1</sup>

Gabrielli Maria Ferreira de OLIVEIRA <sup>1</sup>

Gabriell Moura da Rocha BASTOS <sup>2</sup>

Jeanne Cristina Lapenda Lins CANTALICE <sup>3</sup>

Mércia Liane de OLIVEIRA <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda do curso de Tecnologias Energéticas e Nucleares, UFPE; <sup>2</sup> Bolsista do Programa de Apoio Intitucional, CRCN-NE; <sup>3</sup> Doutora /CRCN-NE; <sup>4</sup> Orientadora/Professora do DEN-UFPE/CRCN-NE.  
nataliafleming@hotmail.com

**RESUMO:** A hipóxia tecidual é uma característica comum nos tumores sólidos levando a diminuição da sensibilidade a radioterapia e quimioterapia. No contexto clínico, a avaliação da hipóxia tumoral empregando o traçador de tomografia por emissão de pósitrons [<sup>18</sup>F]Fluoromisonidazol é útil para o planejamento e ajuste terapêutico. Suas aplicações clínicas como radiotraçador diagnóstico vem sendo amplamente publicadas e sua comercialização é aprovada em alguns países. No entanto, no Brasil, é classificado como um radiofármaco inovador. Portanto, dados não clínicos de segurança e eficácia são necessários para obter sua aprovação. Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos genotóxicos do [<sup>18</sup>F]Fluoromisonidazol em células de PBMCs humanos. As células foram tratadas com doses do radiofármaco equivalentes a 1, 10 e 100 µCi. Estes valores correspondem a uma dose dez vezes menor do que a administrada rotineiramente nos pacientes, a dose administrada e uma dose dez vezes maior, respectivamente.

Foi utilizada estauporina como controle positivos e apenas células e meio, como negativo. As células foram incubadas por 48 horas e observada a frequência de formação de micronúcleos. Os dados obtidos sobre a análise genotóxica do [<sup>18</sup>F]Fluoromisonidazol por meio das técnicas de análise de micronúcleo, permitiram concluir que houve diferença significativa nas frequências em dose de 100 µCi, porém não apresentou efeito genotóxico nas doses usualmente utilizada na rotina clínica.

**Palavras-chave:** Hipóxia. Genotoxicidade. Ensaio não clínicos.

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo estimativa da Organização Mundial da Saúde, Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês International Agency for Research on Cancer), o câncer é a segunda causa de morte em todo o mundo e foi responsável por 8,8 milhões de mortes em 2015 (WHO, 2018). Sendo assim, é natural que os esforços para encontrar formas mais eficazes de enfrentar a doença sejam grandes. As frentes mais importantes nessa batalha são o aprimoramento do diagnóstico, novas modalidades de tratamento e medidas preventivas aplicáveis à população (HOIGEBAZAR;JEONG, 2013).

No câncer, as células se proliferam mais rapidamente do que os vasos sanguíneos, tornando o ambiente hostil devido à diminuição da irrigação e consequente deficiência de oxigênio. Tumores sólidos possuem, geralmente, um centro necrótico resultante da insuficiência vascular, bem como várias camadas de células hipóxicas adjacentes à região necrótica. Os tumores hipóxicos que apresentam uma grande heterogeneidade

vascular possuem graus de agressividade mais elevados que os tumores ricamente vascularizados (LOPCI *et al.*, 2014).

A hipóxia em tumores sólidos parece acelerar a progressão maligna e o potencial metastático do tumor primário conduzindo à resistência à radioterapia e quimioterapia (LOPCI *et al.*, 2014). Esses tumores estão sendo caracterizados como um problema de saúde pública em todo o mundo devido à alta morbidade e mortalidade dos pacientes. Dada às específicas características, uma variedade de técnicas para detectar e quantificar oxigênio nos tecidos tem sido desenvolvida ao longo dos anos. No entanto, todas as metodologias existentes possuem limitações, não sendo suficientemente sensíveis ou confiáveis para uso clínico (TOYONAGA *et al.*, 2016).

Sendo assim, surge a necessidade de uma metodologia que torne possível quantificar e caracterizar a hipóxia tumoral, de modo que haja uma adequação às estratégias terapêuticas, determinando a forma e o tipo de terapia mais apropriados para aquele tumor. Uma metodologia promissora é por meio do uso de radiofármacos específicos, sendo um método não invasivo e que pode mapear diferentes alterações fisiológicas associadas à hipóxia (TOYONAGA *et al.*, 2016).

A tomografia por emissão de pósitron (PET) é uma tecnologia utilizada na medicina nuclear que permite a visualização da interação entre moléculas marcadas com um radionuclídeo e alvos biológicos. É uma técnica de imagem funcional não invasiva com excelente resolução, alta sensibilidade, apresentando uma vantagem importante de proporcionar informações quantitativas de processos fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos em indivíduos vivos utilizando concentrações picomolares de radiofármaco (SONNI *et al.*, 2018).

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

Atualmente, o [<sup>18</sup>F] FDG (<sup>18</sup>F-Fluordesoxiglicose) é o radiofármaco PET mais utilizado para diagnósticos de câncer, uma vez que células tumorais possuem altas taxas de metabolismo glicolítico. Entretanto, células de tumores sólidos, onde a hipóxia é comum, verifica-se a captação diminuída deste radiofármaco, visto que a diminuição nas concentrações de oxigênio influencia no metabolismo celular. Assim, devido às limitações do [<sup>18</sup>F] FDG, é importante o desenvolvimento de um radiofármaco específico para a detecção e quantificação de áreas de hipóxia tumoral (VALI *et al.*, 2015).

O [<sup>18</sup>F] FMISO (18F-Fluoromisonidazol) é um marcador *in vivo* para avaliar de forma não invasiva a hipóxia em malignidades humanas e em pacientes com isquemia miocárdica. Ele desempenha um papel importante na predição do estado de oxigenação em tumores durante a radioterapia e possibilita a obtenção de imagens cinéticas por meio da técnica PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) (ZHENG *et al.*, 2015). Este radiofármaco tem sido utilizado em estudos clínicos e não-clínicos fornecendo imagens para localização e quantificação da hipóxia tecidual, revelando em nível molecular *in vivo* com alta sensibilidade e especificidade (TONG *et al.*, 2016).

No Brasil, o mercado regulamentado de radiofármacos é relativamente novo, especialmente para os agentes de radiodiagnóstico emissores de pósitrons. Na prática, apenas em 2006 foi promulgada a Emenda Constitucional 49 excluindo do monopólio da união a produção, comercialização e utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para uso médico, agrícola e industrial (PLANALTO, 2006). Antes disso, a produção e comercialização de radiofármacos era regulamentada pela Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN). No entanto,

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

em 2009, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) tornou-se o órgão regulador responsável pela produção e comercialização de radiofármacos e neste ano foram publicadas as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) de nº 63 e nº 64 (RDC63 e RDC64) que tratam a respeito das boas práticas de fabricação de radiofármacos e sobre o registro destes. Mais recentemente foi publicada a resolução de nº 70, aprovada em 2014, elaborada para normatizar produtos já comercializados e utilizados no Brasil, estabelecendo que os radiofármacos cuja comercialização não tenha sido iniciada antes da data de publicação da RDC 70/2014 somente poderão ser comercializados e distribuídos no País após a concessão de seu registro pela ANVISA (BRASIL, 2009b; BRASIL, 2009c).

Pelo fato de alguns radiofármacos já serem produzidos no País antes da publicação destas resoluções, esses radiofármacos foram considerados como consagrados, não requerendo a realização de ensaios não-clínicos e clínicos para registro, apenas referências bibliográficas para a comprovação de segurança e eficácia ([<sup>18</sup>F] FDG e NaF).

Para fins de registro de novos radiofármacos produzidos no Brasil, deverão ser enviados à ANVISA, na forma eletrônica e física, um dossiê de registro abrangendo dados farmacológicos, toxicológicos e clínicos provenientes de resultados dos testes pré-clínicos e clínicos comprovando sua segurança e eficácia, relatório de produção e controle de qualidade, resultados do estudo de estabilidade, dados relacionados à produção, embalagem e rotulagem. A documentação deve incluir ainda, o certificado de responsabilidade técnica, a cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação e Controle (para produtos nacionais), a autorização da CNEN, além das documentações referentes ao

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

funcionamento da empresa, como por exemplo, formulários de autorização de funcionamento. Vale ressaltar que o registro do produto é concedido por cinco anos e deve ser renovado após esse período e tem como finalidade a promoção e proteção da saúde da população (BRASIL, 2009).

A liberação dos radiofármacos para uso humano funciona de forma semelhante às outras drogas e devem passar por testes não-clínicos e clínicos, desenvolvimento de processo de fabricação e controles de qualidade para obtenção das BPF, sob a investigação e aprovação do órgão regulador. Para tanto, os guias de base (guidelines) estabelecem resoluções específicas para regulamentação e condução de produção e pesquisas para radiofármacos (SILVEIRA *et al.*, 2016)

No Brasil, os ensaios não-clínicos visam atender os critérios estabelecidos pela ANVISA, tendo como objetivo de analisar a segurança e eficácia do produto desenvolvido. A segunda versão do Guia para a Condução de Estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, disponibilizada em 2013, traz orientações técnicas para ensaios não-clínicos estabelecidas com base em guias internacionais dos órgãos de vigilância sanitária, FDA e EMA (European Medicines Agency).

A segurança do produto pode ser avaliada por meio dos ensaios de citotoxicidade e genotoxicidade *in vitro* com células. Esses ensaios permitem avaliar se uma substância tem capacidade de produzir efeitos nocivos às células de forma que impeça o seu funcionamento normal podendo até levar a morte celular (ANVISA, 2013). Já a eficácia pode ser avaliada por ensaios de biodistribuição *ex vivo* e por meio de imagens PET (*in vivo*).



CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

Devido à complexidade celular dos seres humanos, muitas vezes é necessário que haja uma combinação dos estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Modelos animais têm sido adotados na pesquisa, pois permitem a investigação de processos biológicos e patológicos, espontâneos ou induzidos, simulando organismos humanos (SILVEIRA *et al.*, 2016). O tipo de estudo é escolhido de acordo com o fármaco e as técnicas de investigação deste.

O documento redigido pela ANVISA (ANVISA, 2013) traz um direcionamento para a realização dos ensaios não-clínicos baseado em guias internacionais dos órgãos de vigilância sanitária, FDA e EMA (European Medicines Agency).

Neste guia estão contidos os seguintes estudos não-clínicos: toxicidade de dose única (aguda), toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local, carcinogenicidade, avaliação da segurança farmacológica, toxicocinética e segurança para o desenvolvimento e registro de medicamentos sintéticos e semi-sintéticos de uso oral (ANVISA, 2013). Quando aplicável, a não realização, adequação ou substituição de um estudo deve ser devidamente justificada.

Estudos *in vitro* com células são largamente utilizados para avaliar se um fármaco produz efeitos referentes à toxicidade genética, impedindo o funcionamento normal de uma célula e levando-a à morte celular. São considerados os testes de genotoxicidade, cuja função é avaliar a presença ou ausência de quebras provocadas direta ou indiretamente nas fitas de DNA (clastogênese) em células de linhagens já estabelecidas para tanto, em culturas padronizadas. Além disso, os ensaios de genotoxicidade podem avaliar se

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

determinado composto teste possui a capacidade de inibir a proliferação celular (aneugênese) (WHO, 2018).

Uma das metodologias preconizadas pela ANVISA para avaliação do poder genotóxico de uma formulação é o teste de frequência de micronúcleos in vitro. Esse teste baseia-se na contagem de quebras duplas não reparadas no DNA de células expostas em cultura a diversas concentrações de substâncias-teste ou a quantidades incrementais de agentes agressores diversos, tais como a radiação ionizante. Em células interfásicas, o produto de tais quebras apresenta-se sob a forma de micronúcleos, que são aglomerados de DNA com várias características do núcleo principal, e com 5 a 30% de seu tamanho. O aumento da proporção de células que apresentam micronúcleos, bem como a sua quantidade no citoplasma das células analisadas, são indicativos de dano genotóxico. Após análise, tal aumento pode relacionar a concentração utilizada da substância-teste ao potencial genotóxico da mesma (ANVISA, 2013).

O [<sup>18</sup>F]FMISO ainda não é produzido comercialmente e, para que esse fármaco torne-se disponível para uso médico, é necessário que esses estudos sejam avaliados (ANVISA, 2013). Cumpre ressaltar que, embora o [<sup>18</sup>F]FMISO seja apresentado como medicamento inovador no Brasil, ele é usado em rotinas radiodiagnósticas fora do país pelo menos desde 1984, quando foi, conforme dados apresentados pelo Micad Research Team (2005), proposto como agente para radiodiagnóstico de tumores onde ocorra deficiência de oxigênio.

Nesse contexto, a disponibilização do [<sup>18</sup>F]FMISO surge como uma solução promissora como agente marcador de

hipóxia e permitiria melhorar a oferta destes produtos no mercado nacional, levando à incorporação de outros radiofármacos no SUS. A partir disso, tecnologias disponíveis e utilizadas no mundo poderiam ser incorporadas no nosso sistema de saúde, o que poderá proporcionar à população novas opções para diagnóstico e estadiamento do câncer.

Com o intuito de fornecer dados sobre a segurança do produto para que este seja disponibilizado como um marcador de hipóxia, o objetivo deste trabalho foi avaliar, por meio de ensaios não clínicos de genotoxicidade, a formulação do [<sup>18</sup>F]FMISO, o que permitirá gerar conhecimento a cerca do produto produzido

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Para avaliar a genotoxicidade do [<sup>18</sup>F]FMISO, inicialmente foram recolhidos 10 ml de sangue de 6 doadores voluntários em tubos de heparina (Vacuette) para obter as PBMCs (célula mononuclear de sangue periférico, do inglês, Peripheral Blood Mononuclear Cell) por meio de uma técnica de gradiente de concentração (FicollPaque™ Plus, GE Healthcare Life Sciences, Suécia). As células foram lavadas duas vezes com PBS estéril e após centrifugação (400g, 30 min, 20°C), foi obtido um anel de PBMC que foi recolhido e contadas as células numa câmara de Neubauer.

A viabilidade celular foi avaliada pelo método de exclusão do azul de Tripam (Sigma-Aldrich, EUA) e as células utilizadas apresentaram viabilidade maior que 98%. As amostras foram coletadas após aprovação de todos os voluntários do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

e protocolos experimentais aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE (UFPE, Brasil nº 1.870.360 / 2016).

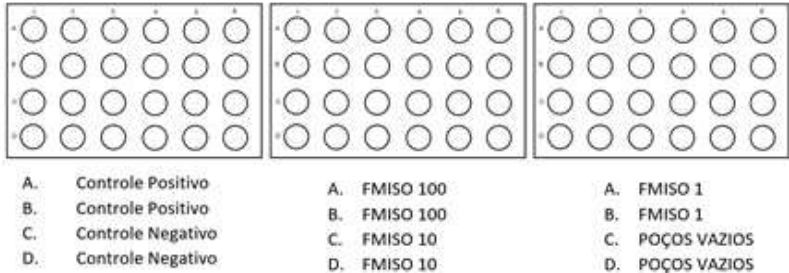
Os linfócitos foram cultivados em meio RPMI 1640 (Sigma-Aldrich, EUA) com soro fetal bovino a 10% (p/v) (Sigma-Aldrich, EUA) em placas de cultura celular a uma densidade de 106 células por poço. As culturas foram tratadas com diferentes concentrações de [<sup>18</sup>F]FMISO após decaimento radioativo, e foram incubadas por 24 horas para análise. Os controles negativos foram realizados utilizando células não tratadas com [<sup>18</sup>F]FMISO em meio de cultura. Os controles positivos utilizados foram Saponina e Ionomicina, substâncias indutoras de fenômenos citotóxicos e genotóxicos.

O efeito genotóxico do [<sup>18</sup>F]FMISO foi avaliado pelo ensaio de Micronúcleo. O isolamento de células mononucleadas do sangue periférico (PBMC) foi utilizado seguindo o mesmo protocolo do ensaio de citotoxicidade descrito anteriormente.

Os PBMCs foram cultivados em meio RPMI completo em placas de cultura celular de 24 poços com superfície tratada e densidade de 106 células por poço. Todas as culturas foram tratadas incubadas por 48 horas com três concentrações diferentes [<sup>18</sup>F]FMISO (essas concentrações correspondem à atividade que é injetada no paciente (10 mCi), uma concentração 10 vezes menor (1 mCi) e outra 10 vezes maior (100 mCi) sendo proporcional ao volume de meio de cultura celular), controle negativo, controle positivo (saponina) onde permaneceram com este estímulo por 24 horas a 37 °C em atmosfera umidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub> em ensaios para análise do perfil genotóxico dos radiofármacos (Figura 1).

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

**Figura 1.** Esquema de incubação das culturas de PBMC tratadas com [<sup>18</sup>F]FMISO.



Fonte: Do Autor.

Ao fim da incubação, as amostras celulares foram transferidas para tubos de centrifuga e submetidas à centrifugação a 2000 rpm por 5 minutos. Após a centrifugação, o meio de cultura foi desprezado e as células foram ressuspensas com 1 mL de PBS (tampão fosfato-salino, pH = 7.4). Em seguida, 30 µL da suspensão celular foi transferida para lâminas previamente lavadas, ainda molhadas e na posição horizontal. Em seguida, estas foram deixadas para secar em temperatura ambiente. Após a secagem, as lâminas foram fixadas com etanol absoluto (P.A) por 5 minutos. Após a lavagem em água corrente, as mesmas foram submetidas à coloração com a utilização do corante Giemsa (Merck), o qual foi depositado de forma uniforme sobre as lâminas, por um tempo médio de 5 minutos, sendo em seguida lavadas com água corrente e novamente secas a temperatura ambiente. Então as células com micronúcleos foram observadas em microscópio óptico em objetiva de imersão. Cerca de 1000

células por indivíduo foram analisadas, sendo contabilizadas as células micronucleadas. Foram incluídas as células com um ou mais micronúcleos.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos de genotoxicidade foram conduzidos com intuito de analisar o potencial genotóxico da solução final do [<sup>18</sup>F]FMISO. Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente por teste ANOVA one-way, utilizando o software GraphPad Prism 7.02. Foi considerado um valor de nível de significância  $p > 0.05$ . De modo geral, as avaliações dos resultados dos estudos com [<sup>18</sup>F]FMISO em células de PBMCs humano não expressaram efeitos genotóxico para nenhuma das concentrações testadas, sendo todas estatisticamente semelhante ao controle negativo.

Vale ressaltar que foram testadas concentrações de até 10 vezes a concentração administrada nos pacientes. A atividade injetada em um paciente adulto é 370 MBq (10 mCi) que, fazendo a conversão para o volume sanguíneo de um indivíduo adulto de 70 kg, corresponde a 2  $\mu$ Ci/mL, concentração para a qual não foi observado nenhum efeito citotóxico no estudo in vitro.

Para mensurar os efeitos genotóxicos do [<sup>18</sup>F]FMISO, as amostras celulares foram analisadas por meio do Teste de Micronúcleo (HAYASHI, 2016) com uma pequena modificação em relação a atividade mitogênica e a aplicação do bloqueador de ciclo celular, citocalasina. Este teste representa um ensaio bem estabelecido para o biomonitoramento de populações humanas como um indicador de instabilidade genética e dano por radiação (QING-ZENG *et al.*, 2016).

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

Os dados reunidos na Tabela 1, apresentam a frequência de micronúcleo (FMN) observadas em células PBMC após exposição as diferentes concentrações do radiofármaco [<sup>18</sup>F]FMISO (1, 10 e 100 mCi). Estes dados demonstram que houve diferenças estatisticamente significativas de FMN, quando comparados aos grupos controle negativo e ao grupo exposto a concentração de 100 mCi, tendo obtido um nível de confiança de 95% e o valor de p, estatisticamente significativo igual 0,02. Estes dados demonstram que o [<sup>18</sup>F]FMISO nas concentrações acima de 10 mCi, poderá apresentar efeito genotóxico, induzindo a formação de micronúcleo em células PBMC normais. Nas demais concentrações, 1 e 10, os resultados obtidos para FMN não foram estatisticamente significativos, sendo observado na concentração de 1 mCi valores semelhantes ao controle negativo.

**Tabela 1.** Frequência de micronúcleo em células PBMC após 48h de cultivo celular com o radiofármaco [<sup>18</sup>F]FMISO em diferentes concentrações.

Doadores	Controles			Tratamentos (mCi)								
	<sup>a</sup> CN	<sup>b</sup> MN	<sup>c</sup> FM	1			10			100		
				CN	MN	FMN	CN	MN	FMN	CN	MN	FMN
1	1002	4	0,004	898	8	0,008	835	19	0,022	921	21	0,022
2	1001	6	0,006	916	11	0,012	856	17	0,019	948	19	0,020
3	1004	3	0,003	1007	7	0,007	880	13	0,014	893	19	0,021
4	1000	5	0,005	1005	9	0,009	1004	15	0,014	1005	21	0,020
5	1004	7	0,007	920	10	0,010	879	20	0,022	911	25	0,027
6	1005	4	0,004	850	8	0,009	989	18	0,018	890	24	0,026

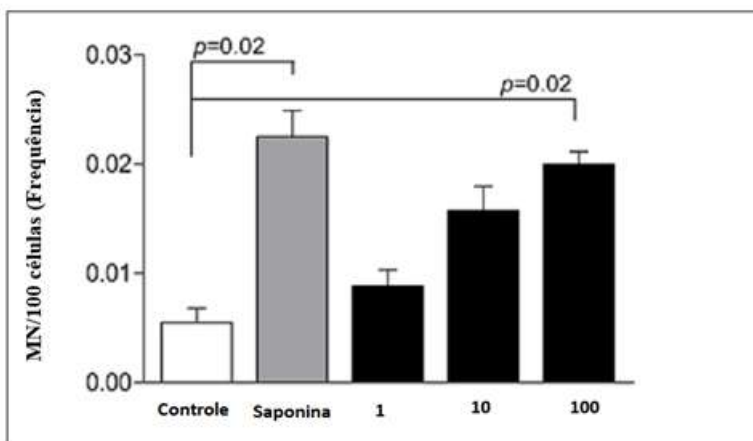
<sup>a</sup>CN (Células normais), <sup>b</sup>MN (micronúcleo), <sup>c</sup>FMN (frequência de micronúcleo).

Fonte: Do Autor.

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

Na comparação do grupo controle negativo com o controle positivo (saponina) (Figura 2), foi possível observar que houve diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,02$ ), pela alta frequência de micronúcleo formada em relação ao grupo controle.

**Figura 2.** Frequência de micronúcleos em células PBMC humanas após 48 horas de cultivo nas diferentes concentrações do radiofármaco [<sup>18</sup>F]FMISO.



Fonte: Do Autor.

As saponinas ou saponosídeos são glicosídeos do metabolismo secundário vegetal, caracterizados pela formação de espuma, tendo propriedades de detergentes e surfactantes (BELCAVELLO et al., 2012). Este glicosídeo tem sido usado em estudos citotoxicidade como controle positivo devido ao seu alto potencial citotóxico e genotóxico (DE BONA et al., 2012). Quando comparado o grupo controle negativo ao o grupo



## CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO [<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

tratado na concentração de 100 mCi foi possível observar diferenças estatisticamente significativas, tendo o valor de  $p > 0,02$ . Para os demais tratamentos, 1 e 10, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação ao controle negativo e o grupo controle positivo. Nas concentrações abaixo de 10 mCi, os dados sugerem que não há efeito genotóxico estatisticamente significativo, sendo confirmada pela baixa frequência de micronúcleo observada.

Vários estudos descobriram transformações genéticas devido à exposição de misonidazol e nitroimidazóis utilizando ensaios in vitro. Linhagem celular murina (fibroblastos de embrião de camundongo) tem uma frequência normal de transformação espontânea  $< 10^{-5}$ , mas estas sofreram transformação oncogênica in vitro quando expostos a agentes químicos e físicos. A frequência de transformações genéticas com 3 dias de exposição ao fármaco 1 mM foi de  $2,27 \pm 0,38 \times 10^{-4}$  para FMISO e  $4,55 \pm 0,95 \times 10^{-4}$  para misonidazol. Esses valores são cerca de três a cinco vezes ao que é administrado ao paciente, este nível de exposição ao medicamento requer cerca de 10 gramas da droga em um ser humano (IND, 2009). Estudos de imagem injetarão  $\leq 15 \mu\text{g}$  ou cerca de 0,00015%. A exposição a medicamentos para exames de imagem está muito abaixo dos níveis de genotoxicidade observado.

## 4 CONCLUSÕES

O [<sup>18</sup>F]FMISO não apresentou sinais de genotoxicidade em células de PBMCs humanas em concentrações ideais avaliados pelo ensaio de micronúcleo, para ser administradas em paciente na rotina clínica, nem mesmo em concentrações

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

10 vezes maior que a usual, provando a segurança da formulação produzida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia. **Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos**. v. Versão 2, p. 1–48, 2013.

BELCAVELLO, LUCIANO et al. Citotoxicidade e danos ao DNA induzidos pelo extrato de *Zornia diphylla*, uma planta medicinal. **Natureza on line**, v. 10, n. 3, p. 140-145, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº. 63, de 18 de dezembro de 2009**. Dispõe sobre Boas Práticas de Fabricação de Radiofármacos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 de dezembro de 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº. 64, de 18 de dezembro de 2009**. Dispõe sobre Registro de Radiofármacos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 de dezembro de 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 70 de 22 de dezembro de 2014**: dispõe sobre registros de radiofármacos. Brasília: 2017. 22p.

DE BONA, A. P. et al. Phytochemical and mutagenic analysis of leaves and inflorescences of *Erythrina mulungu* (Mart. Ex Benth) through micronucleus test in rodents. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 2, p. 344-351, 2012.

HAYASHI, M. The micronucleus test – most widely used in vivo genotoxicity test. **Genes and Environment**. v. 38:18. 2016.

HOIGEBAZAR, L.; JEONG, J.M. Hypoxia imaging agents labeled with positron emitters. **Recent Results cancer Res**, Seoul, v. 194, p. 285 – 299, 2013.

MICAD RESEARCH TEAM. [<sup>18</sup>F]Fluoromisonidazole. Molecular Imaging and contrast agente database PUBMED 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23099/>>. Acesso em 6 outubro 2018.

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)

PLANALTO (Brasil). **Emenda constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006**: Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea c ao inciso XXIII do caput do art. 21 e altera a redação do inciso V do caput do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. Brasília: 2006. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/emendas/emc/emc49.htm?TSPD\\_101\\_R0=89e6a7f529f2da431a4650d8de7277c0d2300000000000000000000e32cc8affff000000000000000000000000000005aa533b90096cd266a](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc49.htm?TSPD_101_R0=89e6a7f529f2da431a4650d8de7277c0d2300000000000000000000e32cc8affff000000000000000000000000000005aa533b90096cd266a)>. Acesso em 10 de novembro 2018.

PLANALTO (Brasil). **Portaria nº 7 de 22 de abril de 2014 e Portaria nº 8 de 14 de abril de 2014**. Diário Oficial da União seção 1, nº 76, quarta-feira, 23 de abril de 2014.

QING-ZENG, Q., XIANG-KE, C.; FU-HAI, S.; QIAN, W., Effects of ionising radiation on micronucleus formation and chromosomal aberrations in Chinese radiation workers. **Radiation Protection Dosimetry**. 168(2): 197–203. 2016.

TOYONAGA, T., HIRATA, K., YAMAGUCHI, S.; HATANAKA, K.; SYUZAWA, S.; MANABE, O.; KOBAYASHI, K.; WATANABE, S.; SHIGA, T.; TERASAKA, S.; KOBAYASHI H.; KUGE, Y.; TAMAKI, N. 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography can predict pathological necrosis of brain tumors. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**. DOI 10.1007/s00259-016-3320-x. 2016.

SONNI, I.; BARATTO, L.; PARK, S.; HATAMI, N.; SRINIVAS, S.; DAVIDSON, G.; GAMBHIR, S. S.; IAGARU, A. Initial experience with SiPM-based PET/CT scanner: influence of acquisition time on image quality. **EJNMMI Physics**. 5:9. 2018.

SILVEIRA, M. B.; FERREIRA, S.M.Z.M.D.; NASCIMENTO, L.T.C.; COSTA, F.M.; MENDES, B.M.; FERREIRA, A.V.; MALAMUT, C.; SILVA, J.B.; MAMEDE, M. Preclinical acute toxicity, biodistribution, pharmacokinetics, radiation dosimetry and microPET imaging studies of [<sup>18</sup>F]fluorocholine in mice. **Applied Radiation and Isotopes**. v.116 p. 92-101. 2016.

VALI,R., LOIDL,W., PIRICH,C., LANGESTEGER,W., BEHESHTI,M., 2015. Imaging of prostate cancer with PET/CT using 18F-Fluorocholine. **Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging** 5, 96–108.

World Health Organization – WHO. Câncer.[http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/cancer/en/](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/) acesso em 01 de novembro de 2018.

CAVALIAÇÃO DOS EFEITOS GENOTÓXICOS DO RADIOFÁRMACO  
[<sup>18</sup>F]FLUOROMISONIDAZOL ([<sup>18</sup>F]FMISO)  
ZHENG, M.; COLLIER, L.; BOIS, F.; KELADA, O. J.; HAMMOND, K.;  
ROPCHAN, J. Synthesis of [<sup>18</sup>F]FMISO in a flow-through microfluidic  
reactor: Development and clinical application. v. 42, p. 578-584, 2015.

## CAPÍTULO 18

# AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

Maria Luisa de Sá VIEIRA<sup>1</sup>

Ingrid Costa Santos<sup>1</sup>

Ivania Alves GUEDES<sup>1</sup>

Monalisa Ferreirade LUCENA<sup>1</sup>

Maria do Socorro Ramos de QUEIROZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduandas do curso de Farmácia, UEPB; <sup>2</sup>Orientadora / Professora do DF/CCBS/UEPB.  
[marialuisasavieira@gmail.com](mailto:marialuisasavieira@gmail.com)

**RESUMO:** A anemia é definida como a diminuição da concentração de hemoglobina (Hb) circulante no sangue, é considerada patológica quando apresenta valores abaixo de 12,0 g/dL para mulheres e de 13,0 g/dL para homens. O estudo teve como objetivo avaliar a presença de anemias em usuários de Estratégia Saúde da Família. A pesquisa teve caráter descritivo e exploratório e foi realizada no período de Junho a Setembro de 2018, em Galante, Campina Grande – PB. A amostra foi constituída por 55 pessoas, de idade entre 30 a 90 anos. Para testar o nível de significância foi realizado o teste qui-quadrado de Pearson com um intervalo de confiança de 95% e nível de significância 5% e as avaliações de anemia foram distribuídas de frequências. Os dados foram organizados e analisados por meio do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 18.0. A maior presença foi do gênero feminino (67%) e a faixa etária mais frequente correspondeu a 60-69 anos, portanto eram idosos. O estudo mostrou que dos 55 pacientes, foram relatados 4 anêmicos apresentando as seguintes alterações: microcitose com

hipocromia (n=3), normocitose com normocromia (n=1). Em apenas 6% dos não anêmicos foi relatada alteração nos índices hematimétricos. Os resultados encontrados mostram a importância da realização de exames para detecção de anemias além de apontar a necessidade de outros estudos nessa área.

**Palavras-chave:** Anemia da Doença Crônica. Deficiência de Ferro. Índices Hematimétricos.

## 1 INTRODUÇÃO

A anemia é definida como a diminuição da concentração de hemoglobina (Hb) circulante no sangue, sendo desencadeada por mecanismos fisiopatológicos diversos. A redução da concentração de Hb é considerada patológica quando apresenta valores abaixo de 12,0 g/dL para mulheres e de 13,0 g/dL para homens. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) projetam que mais de dois bilhões de pessoas no mundo são anêmicas, porém nos idosos a anemia é o problema hematológico mais comumente encontrado, estando associada com o aumento do risco de morbimortalidade, assim como na redução da qualidade de vida (WHO, 2001; BUFFON et al., 2015).

A hematopoiese é o processo de formação, desenvolvimento e maturação dos elementos do sangue (hemácias, leucócitos e plaquetas) a partir de um precursor celular comum e indiferenciado conhecido como célula hematopoiética pluripotente, ou célula-tronco, Unidade Formadora de Colônias (UFC), hemocitoblasto ou *stem-cell*. As células-tronco que no adulto encontram-se na medula óssea

são as responsáveis por formar todas as células e derivados celulares que circulam no sangue (FERNANDES; BARONE, 2017).

No sistema hematopoiético, a celularidade da médula óssea que ao nascimento é de 80% a 100%, decresce a 50% na velhice, atingindo 30%, em torno dos 65 anos (BARBOSA; ARRUDA; DINIZ, 2006).

Um dos fatores intrínsecos à medula, que influenciam diretamente na manutenção do equilíbrio (produção/demanda), é a integridade do micro-ambiente medular. Com o envelhecimento, o espaço medular é substituído por tecido adiposo e fibrótico. Além da perda gradativa da celularidade, as alterações ateroscleróticas desencadeiam uma diminuição da luz das artérias de 18% a 26%, ocasionando uma redução do aporte sanguíneo ao material medular. Os fatores extrínsecos que interferem de modo sensível na manutenção da hematopoiese correspondem ao estresse, ao estado nutricional e as doenças crônicas (BARBOSA; ARRUDA; DINIZ, 2006).

Independente da causa, quando o sangue apresenta eritrócitos em quantidades insuficientes ou a hemoglobina que estas carregam é insuficiente para distribuir oxigênio adequadamente para os tecidos implica que houve falha na produção das hemácias e sobrevém anemia, que na maioria das vezes é multifatorial num mesmo indivíduo, sendo considerada uma síndrome complexa para avaliação e estabelecimento da conduta a adotar (BRASIL, 2014).

Na anemia aguda, causada pela perda súbita de sangue ou pela destruição aguda dos glóbulos vermelhos, a falta de volume no sistema circulatório é mais importante que a falta de Hb. Os sinais e os sintomas mais proeminentes consistem em queda da pressão arterial devido à diminuição do volume

sanguíneo total, com vertigem e desmaio subsequentes, taquicardia e palpitação, sudorese, ansiedade, agitação, fraqueza generalizada e possivelmente uma diminuição da função mental (VIETH; LANE, 2017).

Na anemia crônica, o volume sanguíneo total está normal, mas ocorre uma diminuição das He e da Hb. As manifestações clínicas da anemia são determinadas, em parte, por sua etiologia e por sua patogenia específicas. Todavia certos sinais e sintomas são gerais e podem ser atribuídos à redução da capacidade do transporte de oxigênio. Embora alguns deles sejam causados diretamente pela hipóxia tecidual, a maioria está relacionada a mecanismos compensadores que surgem para impedir ou reduzir a hipóxia destrutiva dos tecidos(VIETH; LANE, 2017).

Na população idosa o tipo mais comum de anemia é a ferropriva, seguida da anemia da doença crônica. Os fatores de risco nos idosos para o desenvolvimento de anemias incluem ser do sexo masculino, aumento da idade, deficiências nutricionais e a presença de doenças crônicas (VIETH; LANE, 2017).

As anemias por deficiências nutricionais são consideradas um problema de saúde global. Nesse grupo destacam-se a anemia ferropriva e a anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico (ARNAO; BLANQUER; JIMÉNEZ, 2016).

A deficiência de ferro é considerada uma das doenças nutricionais de maior prevalência, acometendo cerca de dois bilhões de pessoas em todo o mundo, ela é caracterizada pela depleção dos estoques corporais de ferro (ALBUQUERQUE, 2014).

O ferro é um nutriente essencial para a vida e atua



principalmente na síntese das células vermelhas do sangue e no transporte do oxigênio para todas as células do corpo. É o mineral mais abundante da terra e, apesar disso, sua deficiência no ser humano é a mais frequente das carências nutricionais (SBP, 2017).

Entre as causas da deficiência de ferro se destaca a ingestão inadequada deste elemento, absorção deficiente, falhas no metabolismo, aumento das necessidades do mineral como ocorre na infância, adolescência e gravidez ou pela perda sanguínea (PINTO, 2017). Sua deficiência pode se apresentar em graus variados, desde a depleção do ferro, sem comprometimentos orgânicos, até a anemia por deficiência de ferro, afetando assim, vários sistemas orgânicos.

Existindo uma carência de ferro, as He se apresentam microcíticas e hipocrômicas, o que pode caracterizar uma anemia por deficiência de ferro (ARNAO; BLANQUER; JIMÉNEZ, 2016).

A anemia da doença crônica (ADC) é a anemia mais comum depois da ferropriva em pacientes hospitalizados. A ADC está associada a uma variedade de doenças incluindo condições inflamatórias, infecções e neoplasias. Caracteriza-se por ser uma anemia normocítica e normocrômica, geralmente de grau leve a moderado. Essa síndrome tem como aspecto peculiar a presença de anemia associada à diminuição da concentração do ferro sérico e da capacidade total de ligação do ferro, embora a quantidade deste elemento medular seja normal ou aumentada (NAYAK; GARDNER; LITTLE, 2018).

O diagnóstico diferencial entre ADC e a anemia por deficiência de ferro é feito pelo RDW (alto na ferropriva e normal na ADC) e pela dosagem de ferritina sérica, que reflete

de modo fidedigno as reservas de ferro no organismo (NAYAK; GARDNER; LITTLE, 2018).

O hemograma constitui um importante exame de auxílio diagnóstico para doenças hematológicas e sistêmicas. Rotineiramente é indicado para avaliação de anemias, neoplasias sistêmicas, reações infecciosas e inflamatórias, acompanhamento de terapias medicamentosas e de avaliação dos distúrbios plaquetários. Este exame fornece dados para classificação das anemias de acordo com alterações na forma, no tamanho, na cor e na estrutura das hemácias(He) e consequente direcionamento diagnóstico e terapêutico, orienta na diferenciação entre infecções viróticas e bacterianas, parasitoses, inflamações, intoxicações e neoplasias através das contagens globais e diferenciados leucócitos e avaliação morfológica dos mesmos (ANEMIA, 2017; ANGULO, 2017).

Através da avaliação quantitativa e morfológica das plaquetas sugere o diagnóstico de patologias congênitas e adquiridas. O hemograma contempla diversas provas efetuadas, com a finalidade de avaliar quantitativa e qualitativamente os componentes celulares do sangue. Os itens avaliados incluem: He, Hb, hematócrito (Hct), índices hematimétricos, leucócitos totais, contagem diferencial de leucócitos, plaquetas e exame microscópico de esfregaço de sangue corado. Ele contém três séries, a vermelha (útil nas anemias); a branca (útil no diagnóstico de infecções bacterianas, viróticas, infestações parasitárias, alergias, leucemias) e a plaquetária (utilizada no diagnóstico de trombocitoses e trombocitopenias) (TORRENS, 2015).

A realização de um hemograma envolve três passos fundamentais: a colheita/processamento da amostra, a análise da amostra e a avaliação/interpretação dos resultados. A

colheita e o processamento apropriados da amostra de sangue são fundamentais para um hemograma correto. O sangue é colhido e colocado em tubos contendo um anticoagulante. Os três anticoagulantes mais utilizados são o Ácido Etilenodiaminotetracético (EDTA), a heparina e o citratotrisódico (ANEMIA, 2017; ANGULO, 2017).

Pode ser realizado através de métodos manuais ou automáticos. Os manuais recorrem à observação microscópica da amostra, enquanto os automáticos baseiam-se no uso de técnicas que avaliam as variações de impedância do fluxo elétrico ou da dispersão de luz produzida pelas diferentes células (ANGULO, 2017).

Na serie vermelha é realizada a contagem de glóbulos vermelhos, a dosagem da hemoglobina, sendo esse o componente mais importante da hemácia, visto que é fundamental na função respiratória, pois apresenta afinidade pelo oxigênio, e o hematócrito que mede a relação entre o volume ocupado pelos glóbulos vermelhos e o do sangue total. Além disso, também é obtido os índices hematimétricos, os quais são fundamentais nos diagnósticos diferenciais das anemias. O volume corpuscular médio (VCM) avalia o tamanho médio dos eritrócitos; o RDW a amplitude de distribuição e a variabilidade no tamanho das He; a hemoglobina corpuscular média (HCM), o conteúdo de Hb e de He, é calculado a partir da razão da concentração de Hb no sangue em relação à contagem de He e a concentração corpuscular média de hemoglobina (CHCM) mede a concentração média de Hb no glóbulo vermelho. São determinados matematicamente por fórmulas, a partir dos valores de Hb, Htc e He (PÉREZ; REBOLLO, 2017).

O VCM é o mais importante dos índices hematimétricos,

sua determinação orienta o diagnóstico das anemias: microcíticas, normocíticas e macrocíticas. No entanto, o valor de VCM deve ser usado em conjunto com o do RDW, pois, este representa o coeficiente de variação do VCM e é calculado a partir do desvio padrão do VCM que informa quanto cada He se afastou da média e quanto maior este desvio, maior o coeficiente de variação. Se o RDW está elevado significa que o desvio padrão está aumentado e que as He (em tamanho) estão variando a partir da média. Laboratorialmente, um RDW elevado significa uma variação no tamanho das He, ou seja, revela a anisocitose, quanto mais intensa ela for, mais heterogênea será a população eritrocitária. O RDW se torna particularmente importante nas anemias microcíticas e hipocrômicas e os valores de VCM são mais usados na avaliação de anemia nos jovens, no entanto, a utilização de apenas o VCM não é suficiente para uma análise hematemétricas nos indivíduos idosos (PÉREZ; REBOLLO, 2017).

A OMS estabelece pontos de corte das concentrações dos parâmetros hematológicos Htc (%), Hb (g / dL) e He (10  $\mu$ L) Htc e He em adultos por gênero, os quais são, respectivamente, para mulheres < 36,0, < 12,0 e < 3,8; para homens < 39,0, < 13,0 e < 4,3. Os índices hematemétricos, VCM (fL), HCM (pg), CHCM (%) e RDW (%) são considerados normais, também de acordo com a OMS, se estiverem respectivamente, para mulheres entre 81,0 a 99,0, 26,0 a 35,2, 32,0 a 35,8 e 10,0 a 15,0; para homens entre 80,0 a 98,0, 27,0 a 34,0, 32,0 a 37,00 e 10,0 a 15,0 (WHO, 2001).

Diante do exposto e tendo conhecimento de que a anemia pode ser um problema de saúde pública se faz necessário avaliar a presença de anemia em usuários

AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA atendidos pela Estratégia Saúde da Família (ESF) e relacioná-la às condições socioeconômicas e de saúde.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi do tipo transversal e analítico com abordagem quantitativa e descritiva e aconteceu no período de Junho a Setembro de 2018, no distrito de Galante, em Campina Grande - Paraíba.

A amostra foi composta por todos os pacientes portadores de Hipertensão Arterial e/ou Diabetes Mellitus, que participam do Programa de Atenção Farmacêutica (PROATENFAR) da Universidade Estadual da Paraíba e que concordaram com a pesquisa.

Os parâmetros avaliados foram: Hb, HCM, VCM, CHCM e RDW cujas análises aconteceram no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba, através do contador hematológico ADVIA 60 (Bayer®) que tem como princípio a citometria de fluxo e impedância. Todos os resultados obtidos foram analisados com base nos valores de referência adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO, 2001).

O banco de dados foi estruturado em *Excel* e, posteriormente, analisado por meio do programa *Statistical Package for Social Science (SPSS)* versão 18.0. Para a análise bivariada entre anemia e as variáveis categóricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson, sendo que nas tabelas de contingência em que, pelo menos, 25% dos valores das células apresentaram frequência esperada menor do que 5 foi utilizado o teste Exato de Fisher.

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética da UEPB e aprovado sob nº 11637812.7.0000.5187. Desta forma, este projeto foi desenvolvido de acordo com as diretrizes éticas da pesquisa com seres humanos, recomendadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), expressas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram da pesquisa 55 pacientes e destes apenas 7% (n=4) eram portadores de anemia, ou seja, apresentaram as concentrações de Hb abaixo dos valores de referência proposto pela OMS para adultos, perfazendo um total de 4 mulheres. A maior presença foi do gênero feminino (67%) e a faixa etária mais frequente correspondeu a 60-69 anos, portanto eram idosos. Correlacionando a presença de anemias com os dados demográficos, socioeconômicos, avaliação da função renal através da ureia e creatinina e DCNT houve significância apenas com a escolaridade ( $p=0,015$ ) (TABELA 1).

A presença das mulheres ser sempre maior em vários estudos pode estar relacionada não à maior probabilidade de adoecer e sim ao comportamento averso por parte dos homens em relação ao autocuidado nas questões de saúde que só buscam atendimento quando a doença está instalada.

AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS  
PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

**Tabela 1.** Distribuição dos entrevistados de acordo com os dados demográficos, socioeconômicos, avaliação da função renal através da ureia e creatinina e DCNT.

Variáveis	Total (55)*		Sim		Não		p
	n	%	n	%	n	%	
<b>Gênero</b>							
<b>Feminino</b>	37	67	4	11	33	89	0,16 ¶
<b>Masculino</b>	18	33	-	-	-	-	
<b>Faixa Etária</b>							
<b>Até 59 anos</b>	12	22	-	-	-	-	2,95 Φ
<b>De 60 a 69 anos</b>	26	47	4	15	22	85	
<b>De 70 a 79 anos</b>	11	20	-	-	-	-	
<b>Acima de 80 anos</b>	06	11	-	-	-	-	
<b>Renda Familiar</b>							
<b>Até 1 SM</b>	33	60	-	-	-	-	0,16 Φ
<b>De 1 a 2 SM</b>	16	29	3	19	13	81	
<b>Mais de 2 SM</b>	06	11	1	17	5	83	
<b>Escolaridade</b>							
<b>Analfabeto</b>	20	36	2	10	18	90	0,015 Φ
<b>Fund. Comp.</b>	01	2	-	-	-	-	
<b>Fund. Incom.</b>	33	60	2	6	31	94	
<b>Médio Comp.</b>	01	2	-	-	-	-	
<b>Ureia</b>							
<b>Normal</b>	48	87	3	6	45	94	0,51¶
<b>Alterado</b>	07	13	1	14	06	86	
<b>Creatinina</b>							
<b>Normal</b>	42	76	3	7	39	93	1,0¶
<b>Alterado</b>	13	24	1	8	12	92	

Fonte: Dados da pesquisa.

**SM = Salário Mínimo**

\*Percentuais obtidos com base no total da amostra; \*\*Percentuais obtidos com base no total de cada categoria da anemia;  $\Phi$  = teste Quiquadrado de Pearson;  $\mathbb{I}$  = teste Exato de Fisher.

Em relação à faixa etária, verifica-se que quanto maior a idade, maior a presença de anemia (BANG et al., 2013). A elevação da prevalência de anemia com o aumento da idade pode estar associada ao processo do envelhecimento, visto que há um decréscimo na produção de células sanguíneas. Estudos realizados em alguns países, a exemplo de Portugal e Estados Unidos, demonstraram que há um aumento da prevalência de anemia à medida que aumenta a idade, visto que há um decréscimo na produção de células sanguíneas. A anemia acarreta consequências como a redução da capacidade física e da força muscular nos idosos. Está também associada à elevação do risco de fadiga, depressão, demência, hospitalização e mortalidade, principalmente quando acompanhada de doenças renais, cardíacas, hipertensão arterial e diabetes (RAMÍREZ; SEVILLA; GÓMEZ, 2017). Por isso, é importante a adequada investigação das causas da anemia, a fim de realizar o diagnóstico precoce e o tratamento correto, promovendo melhores condições clínicas para o indivíduo.

Níveis baixos de escolaridade estão associados nesta pesquisa à maior presença de anemia. A baixa escolaridade indica diferente compreensão em relação à saúde e, conseqüentemente, na procura por serviços de saúde (BRASIL, 2014).

A baixa frequência de anemias identificada na amostra se deve provavelmente a uma boa cobertura de assistência à saúde dada a essa população, uma vez que são usuários das



AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS  
PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

ESF, que consistem em um programa que visa a promoção e a prevenção da saúde, além do mais fazem parte mensalmente do Programa de Atenção Farmacêutica, da Universidade Estadual da Paraíba e são orientados com palestras educativas a exemplo de “dieta saudável”. Dessa maneira, a assistência dada por toda a equipe de saúde, principalmente o agente comunitário de saúde, é essencial para identificar possíveis alterações nas fases iniciais das doenças (GRILLO et al., 2013).

Por meio da análise dos índices hematimétricos, CHCM, VCM e RDW, foram realizadas avaliação morfológica eritrocitária e classificação das anemias (TABELA 2). Nos anêmicos, as alterações encontradas foram: microcitose com hipocromia (n=3), normocitose com normocromia (n=1). Em apenas 6% dos não anêmicos foi relatada alteração nos índices hematimétricos.

Portanto, no presente estudo, os tipos de anemias registrados foram: Normocítica Normocrômica o que é sugestivo de anemia por doença crônica e Microcítica Hipocrômica que pode ser uma deficiência de ferro por perda crônica de sangue (tumores, úlceras, parasitoses) ou deficiência de ferro por fatores que atuam no seu metabolismo piridoxina, riboflavina, cobre. No primeiro tipo foi calculado a Clearance de creatinina (Clcr) a partir da Creatinina Sérica, através da equação utilizada foi a de Cockcroft-Gault (1976) seguida pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2006) e foi constatado que a usuária se encontra no estágio 3 que corresponde a lesão renal com insuficiência renal moderada.

AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS  
PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

**Tabela 2.** Distribuição da frequência das alterações eritrocitárias em usuários com e sem anemia.

Alterações Eritrocitárias			Anemia		TOTAL N n=55
CHCM	VCM	RDW	Sim n (%) n=4	Não n (%) n=51	
Hipocrômico (CHCM < 32)	Microcitose (VCM < 80)	<15	-	1 (2%)	
		≥15	3 (75%)	-	
	Normocitose (80 - 100)	<15	-	2 (4%)	
≥15		-	-		
Normocromia (CHCM ≥ 32)	Microcitose (VCM < 80)	<15	-	-	
		≥15	-	-	
	Normocitose (80 - 100)	<15	1 (25%)	43 (84%)	
≥15		-	1 (2%)		
Macrocitose (VCM > 100)	<15	-	4 (8%)		
	≥15	-	-		

**Fonte:** Dados da pesquisa.

CHCM= concentração de hemoglobina corpuscular média; VCM= volume corpuscular médio; RDW= amplitude de distribuição das hemácias.

Nas doenças crônicas, pode haver diminuição dos níveis plasmáticos de ferro, não por deficiência, mas por um bloqueio do fluxo do ferro dos macrófagos para o plasma (NAYAK; GARDNER; LITTLE, 2018), portanto será realizada a dosagem

de ferritina em todos os casos positivos de anemia para obtenção de um diagnóstico mais preciso.

Diante dos dados obtidos os portadores de anemias foram encaminhados a ESF para melhor avaliação e tratamento adequado.

#### 4 CONCLUSÕES

O presente trabalho evidencia a importância da realização de exames hematológicos visto que estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) projetam que mais de dois bilhões de pessoas no mundo são anêmicas.

Esta pesquisa possibilitou a avaliação dos exames hematológicos de 55 pacientes e foram identificadas anemias em 4 pacientes com idade entre 43 e 69 anos. A baixa frequência de anemias identificada na amostra se deve provavelmente a uma boa cobertura de assistência à saúde dada a essa população, uma vez que são usuários das ESF e recebem mensalmente orientações de educação e saúde com temas relevantes que contribuem para o autocuidado.

Os resultados encontrados mostraram a importância da realização de exames de rotina para detecção de anemias além de apontar a necessidade de outros estudos nessa área que confirmarão com mais exatidão os tipos de anemias.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBUQUERQUE, D. S. Prevalência de anemia ferropriva e condicionantes demográficos e antropométricos em pré-escolares no município de Marau. 2014. 75f. **Dissertação (Mestrado em Nutrição)**. Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS  
PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

- ANEMIA. Disponível em: <http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?24>>. Acesso em: 03 setembro de 2017.
- ANGULO, I. de L. Interpretação do hemograma clínica e laboratorial. Disponível em: <http://pegasus.fmrp.usp.br/educacao/anemias/interpdohemo.pdf>>. Acesso em: 03 de setembro de 2017.
- ARNAO, M. M.; BLANQUER, M. B.; JIMÉNEZ, J. M. M. Anemias carenciales. **Medicine – Programa de Formación Médica Continuada Acreditada**, v. 12, 20ed. p. 1136 – 1147, out. 2016.
- BANG, S. M.; LEE, J.O.; KIM, Y. J.; LEE, K. W.; LIM, S.; KIM, J. H.; PARK, Y. J.; CHIN, H. J.; KIM, K. W.; JANG, H. C.; LEE, J. S. Anemia and activities of daily living in the Korean urban elderly population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). **Ann Hematol.** v. 92, n.1, p.59-65, 2013.
- BARBOSA, D. L. **Anemia em Idosos do Programa de Saúde da Família do Município de Camaragibe**. Pernambuco. 2006. 50f. Dissertação (Mestrado em Nutrição). Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais**. Brasília: MS. 56p, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.247, de 10 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Anemia por Deficiência de Ferro. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 10 nov. 2014.
- BUFFON, P. L. D.; SGNAOLIN, V.; ENGROFF, P.; VIEGAS, K.; CARLI, G. A. de Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família. **Rev Bras Geriatria e Gerontologia.** v. 18, n. 2, p. 373-384, 2015.
- COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinina. **Nephron.** n. 16, p. 31-41, 1976.
- FERNANDES, A. P.; BARONE, A. Hematopoese. Disponível em: [http://www.profbio.com.br/aulas/hemato1\\_01.pdf](http://www.profbio.com.br/aulas/hemato1_01.pdf). Acesso em: 03 de setembro de 2017.
- GRILLO, M. F. F. et al. Efeito de diferentes modalidades de educação para o autocuidado a pacientes com diabetes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 4, p. 400 – 405, 2013.
- NAYAK, L.; GARDNER, L. B.; LITTLE, J. A. Anemia of chronic diseases. In: HOFFMAN, R. et al. **Hematologia: Princípios e Práticas Básicas**. 7ed. ELSEVIER. cap. 37, p. 491 – 496, 2018.
- PÉREZ, R. R. A.; REBOLLO, P. E. Alterações do hemograma em idosos. **FCM – Formación Médica Continuada em Atención Primaria**, v. 24, 8ed., p. 428 – 437, out. 2017.

AVALIAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM USUÁRIOS ATENDIDOS  
PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA

PINTO, G. M. Deficiência de Ferro: resistência ou suscetibilidade a infecções? **RevMéd de Minas Gerais**. v. 18.3. Acesso em: 03 de setembro de 2017.

RAMÍREZ, S. G.; SEVILLA, A. F. R.; GÓMEZ, M. M. Anemia in the elderly. In: RAMÍREZ, S. G.; SEVILLA, A. F. R.; GÓMEZ, M. M.. **Medicina Clínica (English Edition)**. v. 149. ed. 11. Amsterdam: ELSEVIER. p. 496 – 503, 2017.

SBP, Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia – SBP – 2012. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/Documento\\_def\\_ferro200412.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/Documento_def_ferro200412.pdf). Acesso em: 03 de setembro de 2017.

TORRENS, M. Interpretação Clínica do Hemograma. **Jornal médico clínico de Las Condes**, v. 26, 6ed., p. 713 – 725, nov. 2015.

VIETH, J. T.; LANE, D. R. Anemia. In: PERKINS, J. C.; DAVIS, J. E. **Hematology / Oncology Emergencies**. v. 31. ed. 6. Amsterdam: ELSEVIER. p. 1045 – 1060, 2017.

WHO, World Health Organization. **Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers**. WHO: Geneva; 2001.

## CAPÍTULO 19

# AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS

Shellygton Lima SILVA<sup>1</sup>

Júlia Beatriz Pereira de SOUZA<sup>2</sup>

Monike Ellen Caetano GOMES<sup>3</sup>

Egberto Santos CARMO<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Mestre pelo programa de pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos Universidade Federal da Paraíba; <sup>2</sup> Docente do Bacharelado em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina grande ; <sup>3</sup> Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande;

<sup>4</sup> Orientador/Professor do CES/UFCG.  
egberto\_santos@yahoo.com.br

**RESUMO:** As dermatofitoses são infecções cutâneas causadas por fungos, que se limitam às porções queratinizadas da pele, pelos e unhas. Sabendo do limitado arsenal terapêutico e do aumento da resistência fúngica percebeu-se nos produtos naturais alternativas importantes a serem investigadas. O objetivo desse trabalho foi verificar os parâmetros físico-químicos dos pós e infusos de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze bem como seu potencial antifúngico contra dermatófitos. As análises do teor de umidade, cinzas totais e cinzas insolúveis em ácido, resíduo seco e susceptibilidade antifúngica do infuso foram realizadas nas diferentes formas de apresentação da droga vegetal. O Teor de sólidos solúveis em líquido extrator demonstrou que os infusos quando submetidos a processos de extração com agitação proporcionam maiores rendimentos. Na avaliação da susceptibilidade antifúngica não se verificou inibição dos crescimento das cepas de *Trichopyton rubum*, quando expostas aos infusos de *C. sinensis*. Portanto

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE *CAMELLIA SINENSIS* (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS percebeu-se com os testes físico-químicos a exceção do teor de cinzas insolúveis em ácido para a droga vegetal a granel, que ambas as formas de obtenção encontram-se dentro dos limites especificados na literatura. E que os estudos não foram capazes de inibir cepas de *Trichopyton rubrum*. Porém para futuros estudos, sugere-se isolar e identificar o(s) composto(s) presente(s) nessa droga vegetal respondável(eis) por uma possível atividade antifúngica contra esse dermatófito.

**Palavras-chave:** Dermatofitoses. *Camellia sinensis*. Chá preto.

## 1 INTRODUÇÃO

Os dermatófitos são fungos filamentosos capazes de danificar a queratina encontrada na pele, cabelo e unhas. São classificados basicamente em três gêneros, *Microsporium*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* que podem ser classificados em três grupos a depender do seu habitat: Zoofílicos (reservatório animal) antropofílico (reservatório humano) e Geofílicos (reservatório telúrico). As infecções produzidas por esses fungos são conhecidas como dermatofitoses e acometem milhões de pessoas (KHALED et al., 2015; GRUMBT et al., 2013; GARCÍA-AGUDO, & ESPINOSA-RUIZ 2018).

As dermatofitoses, são micoses cutâneas desenvolvidas majoritariamente na camada mais superficial da epiderme, e utilizam a queratina para se multiplicarem, apresentam um importante potencial zoonótico (CASTRO et al., 2016).

Entre os quadros clínicos principais nota-se a despigmentação, placas anulares, perda de cabelo e prurido. As dermatofitoses estão entre as infecções fúngicas de maior ocorrência acometendo pessoas de diversas partes do mundo, porém sendo mais prevalentes em países de clima tropical e subtropical (DALLA LANA et al., 2016).

As micoses superficiais são infecções fúngicas que podem estar localizadas nas mais variadas partes do corpo estão entre os principais motivos de procura aos dermatologistas (DA SILVA et al., 2018). O tratamento de dermatofitoses, de um modo geral está relacionado ao uso de antifúngicos tópicos ou sistêmicos, que apresentam inúmeros efeitos adversos, e tem como principal problemática o surgimento de espécie multirresistentes, o que pode estar relacionado a diversos fatores (DALLA LANA et al., 2015). O tratamento para as infecções fúngicas superficiais, nem sempre é simples, devido a dificuldades na escolha dos esquemas terapêuticos disponíveis, assim como, suas possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais (DIAS et al., 2013).

Percebe-se que nas ultimas décadas, houve um aumento no uso de práticas terapêuticas alternativas, principalmente pelo fato de que as mesas são apoiadas no âmbito do Sistema Único de Saúde, em particular o uso de plantas medicinais e fitoterápicos (ZENI et al., 2017). Segundo Santos et al. (2017), o uso de plantas medicinais é uma prática comum no cuidado primário de algumas populações. Ultimamente o resgate e a valorização do conhecimento popular também tem preponderado para o aumento da utilização de plantas medicinais (MOTA, LIMA e VALE 2016).

O resgate e a valorização do conhecimento popular acerca do uso de plantas medicinais para a saúde e sua utilização consciente, se tornam cada vez mais necessário devido ao alto custo dos medicamentos sintéticos (BALOGUN et al., 2015; ASLAM; AHMAD, 2016).



A Organização mundial de saúde (OMS) estima que cerca de 60% a 80% da população dos países em desenvolvimento dependem da medicina tradicional (conhecimento etnofarmacológico), utilizando drogas vegetais e seus derivados (extratos, sumos, infusos, decoctos e dentre outros) como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (MUSTAFA et al., 2017; GOMES et al., 2017).

O Brasil é o país com maior diversidade genética vegetal do mundo, devido a sua localização privilegiada em uma região tropical combinado a sua grande extensão territorial com seus diferentes biomas. Sua biodiversidade contempla cerca de 20% das espécies vivas do mundo, entre as plantas, animais e microrganismos (DA SILVA; RODRIGUES, 2014; LISTA DE ESPÉCIES DA FLORA BRASILEIRA, 2016; CECHINEL-ZANCHETT 2017; OLIVEIRA et al., 2018).

Fundamentando-se na importância da atividade antimicrobiana é que se desenvolveu este trabalho, devido a grande incidência das infecções causadas por fungos dermatófitos, associadas às resistências desses microrganismos. Esse fato é exacerbado pelo limitado arsenal antifúngico disponível, aos efeitos colaterais e alto preço desses medicamentos, utilizados no tratamento alternativo e/ou coadjuvante de várias doenças humanas. Dentro dessa perspectiva, a utilização da *Camellia sinensis* (L.) Kuntze/chá preto é, sem dúvida, muito importante, particularmente no que tange ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos e à identificação de novas moléculas ou protótipos básicos para geração de novos produtos farmacêuticos. Contribuindo de modo significativo na busca por substâncias mais eficazes, menos tóxicas, e de maior acesso pela maioria da população. Determinando novas fontes naturais de compostos que

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE *CAMELLIA SINENSIS* (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS contêm essas propriedades, por meios que sejam financeiramente e ecologicamente viáveis e por tecnologias limpas (GHENOV, 2014).

Esse trabalho tem como objetivo verificar os parâmetros físico-químicos do infuso de *Camellia sinensis* (L) Kuntze bem como o seu potencial antifúngico contra dermatófitos, analisar qual modo de extração do chá preto possui a mais eficiente atividade antifúngica e se a forma de apresentação (sachê ou a granel) interfere nessa atividade.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

A droga vegetal em sachê foi adquirida em comércio local na cidade de Cuité-PB/Brasil, localizado na microrregião do Curimataú. Os chás foram comprados embalados, de uma determinada marca como referência. Foram obtidas quatro embalagens de determinada marca como referência pronta para consumo, onde cada uma possuía 10 unidades, todas foram adquiridas no mês de Novembro de 2012. No ato da aquisição foram observados aspectos como prazo de validade, integridade da embalagem e condições de armazenamento desses produtos. A amostra vegetal a granel (800 gramas) foi obtida em um estabelecimento de hortifrúti na cidade de Nova Floresta-PB/Brasil, também situada no curimataú, a qual, após a aquisição, foi cuidadosamente armazenada e protegida contra umidade e luminosidade.

As amostras de microrganismos utilizadas foram obtidas no laboratório de microbiologia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande - *Campus* Cuité. Foram utilizadas duas cepas de dermatófitos, *Trichophyton rubrum* - 305 e *Trichophyton rubrum* - 498, como demonstrados na Figura 1.

**Figura 1.** Colônias de *T. rubrum* mantidas em Ágar Sabouraud dextrose



Fonte: Pesquisador, 2015.

Foi utilizado o Cetoconazol, como substância de referência, com teor de pureza estimado em 99,56%, cedido pela Farmácia Escola Manuel Casado da Universidade Federal de Campina Grande.

Os meios de cultura utilizados nos ensaios para avaliação da atividade antifúngica foram o meio Ágar Sabouraud Dextrose (ASD) e o meio líquido Caldo Sabouraud Dextrose (CDS) ambos preparados de acordo com as instruções do fabricante. Em relação as análises físico-químicas foram averiguados cinco parâmetros, realizados conforme o método descrito na Farmacopéia Brasileira (2010), onde o primeiro consiste em determinar os teores de umidade. Para tanto, as amostras foram trituradas até adquirirem a forma de um pó fino, em seguida suas massas (~2g) foram pesadas em balança analítica. Após esse processo as amostras foram transferidas para cadinhos previamente tarados e dessecados por 60 minutos e resfriados e secados por 30 minutos. Esse procedimento foi realizado distribuindo o material de maneira

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS uniforme sobre o cadinho, após a pesagem as amostras foram colocadas em estufa à temperatura de 100°C por 5 horas. Depois que as amostras esfriaram à temperatura ambiente em dessecador, foram submetidas à nova pesagem até obtenção de massa constante.

Também foi realizada a determinação dos teores de cinzas totais, foram pesados (~2g) do pó do chá preto pulverizado (a granel e sachê) e em seguida, transferidos para cadinhos de porcelana previamente calcinados, arrefecidos e pesados. Após a distribuição uniforme das amostras nos cadinhos as mesmas foram submetidas ao processo de incineração através de um gradiente de temperatura (30 minutos a 200°C, 60 minutos a 400°C e 90 minutos a 600°C). Após essa etapa procederam-se as porcentagens de cinzas em relação ao pó que foi submetido a secagem.

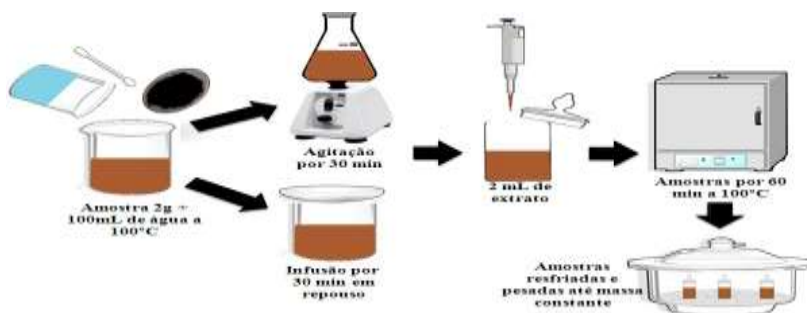
Em relação a determinação dos teores de cinzas insolúveis em ácido, inicialmente foi realizada a fervura do resíduo obtido das cinzas totais durante 5 minutos com 25 mL de ácido clorídrico a 7% em cadinho coberto com vidro relógio. Em seguida o vidro de relógio foi lavado com 5 mL de água quente, juntando a água da lavagem ao cadinho. Logo após foi recolhido o resíduo insolúvel em ácido, sobre papel de filtro quantitativo isento de cinzas, lavando-o com água quente até que o filtrado se mostrasse neutro. Imediatamente foi realizada a transferência do papel de filtro contendo o resíduo para o cadinho original seco sobre chapa quente e incinerado a cerca de 500°C. até obtenção de massa constante.

A determinação do teor de resíduo seco foi realizada, com uma alíquota de 2,0 mL da solução extrativa, as quais foram exatamente pesas em pesa-filtro, previamente arrefecidos e tarados. Posteriormente, estes foram submetidos

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS a estufa por 1 hora à temperatura de aproximadamente 100°C, resfriados em dessecador e pesados. O processo foi repetido entre intervalos de 30 minutos, até a obtenção de massa constante (DEUTSCHES ARZNEIBUCH, 1994).

Desde a obtenção das soluções até o final dos experimentos propostos foram utilizados chás do mesmo lote, ficando os sachês armazenados em suas respectivas embalagens originais ao abrigo da luz e umidade, assim como a maostra a granel. Cada a mostra de aproximadamente 2,0 g foi preparada separadamente, realizados em triplicara sob a forma de infusão, sem agitação e com agitação, onde foram adicionados 100 mL de água destilada em ebulição, em béqueres e posteriormente abafados com auxílio de vidro de relógio e em erlenmeyer com 100 mL, respectivamente, que teve sua “abertura” tampada por papel alumínio, permanecendo em infusão por 30 minutos, no escuro, com auxílio de agitador vórtex, como esquematizado na figura 2.

**Figura 2.** Fluxograma de obtenção de resíduo seco.



Fonte: Pesquisador, 2015.

Em relação aos testes de susceptibilidade ao Cetoconazol estão descritos na Clinical Laboratory Standards

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS Institute (CLSI, 2002), e indicam que as CIMs do cetoclonazol contra fungos dermatófitos variam na concentração de 0,0313 a 16 µg/mL. Desta forma, para preparar uma série de microdiluições em caldo para os testes contendo um fármaco insolúvel em água, mas que pode ser dissolvido em Dimetilsulfóxido (DMSO), pesou-se primeiro 4,8 mg (assumindo potência de 100%) do pó de agente antifúngico, o qual foi dissolvido em 3,0 ml de DMSO. Isso resultou em uma solução padrão de 1.600 µg/ml. Em seguida procedeu-se uma diluição dessa solução padrão, onde foram adicionados 100 µL em meio Caldo Sabouraud Dextrose, equivalente a um volume de 4,9 mL, diluída na razão de 1:50 obtendo assim uma concentração final de 32 µg/mL. Logo quando inoculados, no primeiro poço da microplaca a uma razão 1:2 foi obtida uma concentração de 16 µg/mL. Portanto, foram realizadas diluições de 16 µg/mL até 0,03 µg/mL, assim como preconizado pela Clinical Laboratory Standards Institute, 2002 (CLSI, 2002).

Para a Determinação da atividade antifúngica todas as cepas foram previamente inoculadas em ágar Sabouraud dextrose e incubados a 27°C±2 por sete dias antes da realização dos ensaios. As suspensões dos microrganismos foram preparadas, cobrindo as colônias de *Trichophyton rubrum* com aproximadamente 1 mL de solução fisiológica estéril a 0,85%. A suspensão resultante foi submetida à agitação, em agitador vórtex durante 15 segundos e a densidade celular foi padronizada em solução salina visualizado à turbidez equivalente ao tubo 0,5 da escala padrão de McFarland e então confirmado espectrofotometricamente com comprimento de onda de 530 nm até uma turbidez de 70% de transmitância. Esse procedimento forneceu uma suspensão-padrão de dermatófitos contendo  $1 \times 10^6$  Unidades Formadoras de Colônias por mL

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS (UFC/mL). A suspensão de trabalho foi produzida fazendo-se inicialmente uma diluição 1:10, onde 100 µL do inóculo foram diluídos em 1 mL de solução salina estéril, obtendo uma concentração de  $1 \times 10^5$ . Portanto, dessa última suspensão padrão retirou-se 10 µL, procedendo-se a uma diluição 1:10 com meio líquido Caldo Sabouraud dextrose (CSD). A concentração final após inoculação no teste é esperada na proporção de  $4,7 \times 10^4$  a  $5,0 \times 10^4$  UFC/mL, conforme preconizado pela norma M27-A3 do CLSI, para testes realizados com fungos dermatófitos (Clinical Laboratory Standards Institute, 2002).

A determinação da CIM foi realizada pela técnica de microdiluição, utilizando placas de microtitulação, contendo 96 cavidades com fundo em forma de “U”, onde todos os procedimentos foram realizados em triplicata. Em cada orifício da placa, excetuando-se a coluna 11 na microplaca A e na coluna 11 e 12 na microplaca B foram adicionados 100 µL do meio líquido Caldo Sabouraud Dextrose (CSD), duplamente concentrado. Posteriormente, 100 µL da solução do produto teste, foram dispensados nas cavidades das primeiras colunas das placas. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL até 1 µg/mL, de modo que na primeira coluna da placa obteve a maior concentração e na última, a menor concentração. Por fim, foram adicionados 10 µL do inóculo das espécies fúngicas nas cavidades, onde cada coluna da placa refere-se a uma forma de obtenção do infuso. A verificação da ausência de interferência nos resultados pelo solvente utilizado na preparação das soluções de cetoconazol, no caso o Dimetilsulfóxido (DMSO), foi realizado colocando-se nas três primeiras cavidades da coluna 12, da microplaca A, 100 µL do

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS caldo duplamente concentrado, 100 µL do DMSO (concentração usada na solubilização dos produtos), e 10 µL do inóculo, correspondente às cepas de *T. rubrum* 305 e 498. Na mesma coluna foram realizados os mesmos procedimentos, exceto os 100 µL do DMSO. Um controle de esterilidade também foi realizado, onde foram colocados 100 µL do CSD sem a suspensão dos fungos, na segunda linha da microplaca B. As mesmas foram seladas e incubadas 28°C para os filamentosos por até 15 dias, armazenadas em estufas bacteriológicas. Paralelamente foram procedidos experimento com o antifúngico cetoconazol.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A determinação da perda por dessecação teor de umidade do pó de *Camellia sinensis* (sachê e a granel) demonstrou valores em torno de 11% quando ocorreu estabilização do processo como descritos na tabela 1. Este método está fundamentado na determinação quantitativa de substâncias voláteis de qualquer natureza eliminadas nas condições especificadas do trabalho.

**Tabela 1.** Determinação do teor de umidade de amostras de camellia sinensis (chá preto)

Amostras vegetais	Teor de umidade (%m/m)
Droga vegetal a granel	11,33 ± 0,319
Droga vegetal em sachê	11,19 ± 0,088

Fonte: Dados obtidos da pesquisa

Os resultados encontrados estão de acordo com as especificações, uma vez que a Farmacopeia Brasileira (2010),



AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE *CAMELLIA SINENSIS* (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS preconiza um valor na faixa de 8% - 14% (m/m) para drogas vegetais. Assim como, todas as amostras avaliadas encontram-se dentro do limite de percentual de umidade permitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que admite um teor máximo de 12% (m/m).

Pode-se observar na Tabela 2, que os resultados obtidos em relação à determinação do teor de cinzas totais e insolúveis em ácido, estão de acordo com os valores máximos permitidos pela anvisa que geralmante não ultrapassam 12%, diante disso pode-se observar que as amostras não apresentam contaminação por cinzas tendo em vista que a planta apresentou entre 5,30 e 5,71% de cinzas totais.

**Tabela 2.** Determinação do teor de cinzas totais de amostras de *Camellia sinensis* (chá preto)

<b>Amostras vegetais</b>	<b>Teor de cinzas totais %(m/m)</b>
Droga vegetal a granel	11,33 ± 0,319
Droga vegetal em sachê	11,19 ± 0,088

Fonte: Dados obtidos da pesquisa

**Tabela 3.** Determinação do teor de cinzas insolúveis em ácido de amostras de *Camellia sinensis* (chá preto)

<b>Amostras vegetais</b>	<b>Teor de cinzas insolúveis em ácido (%m/m)</b>
Droga vegetal a granel	1,73 ± 0,319
Droga vegetal em sachê	0,85 ± 0,122

Fonte: Dados obtidos da pesquisa

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS

O teor de cinzas totais do chá preto foi satisfatório, conforme resultados expressos na tabela 2. Todavia, em relação ao teor de cinzas insolúveis em ácido a 7%, comparando-se com seus valores descritos de 0,1% (m/m) a 0,4% (m/m), mínimo e máximo, respectivamente, ambas as amostras analisadas (ver tabela 3), não estão em conformidades à faixa de parâmetros de 1,5% aceitáveis para o chá preto, estabelecidos pela ANVISA.

Em relação a determinação do resíduo seco dentre os parâmetros avaliados os melhores resultados foram obtidos utilizando-se a erva a granel sob agitação, seguida da erva em sachê, com valores de 1,064% e 0,718% (m/m) respectivamente, quando submetidas as mesmas condições. Os resultados estão expressos na tabela 4.

**Tabela 4.** Determinação do teor de resíduo seco de amostras de *Camellia sinensis* (chá preto)

<b>Teor de resíduo seco</b>	<b>Sem agitação</b>	<b>Com agitação</b>
Droga vegetal a granel	0,543 ± 0,007	1,064 ± 0,043
Droga vegetal em sachê	0,575 ± 0,026	0,718 ± 0,198

Fonte: Dados obtidos da pesquisa

Esse mesmo parâmetro de avaliação, foi apresentado por Messias et al. (2014), onde as análises de resíduo seco do chá verde evidenciaram diferenças percentuais entre os dois métodos, de modo que os processos de extração, quando submetidos a agitação apresentaram dados de 2,80%, comparando-se com o processo de repouso que foi de 2,12%, sendo assim, demonstrando diferenças nos processos difusionais dos compostos presentes na droga vegetal.

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE CAMELLIA SINENSIS (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS

Sobre a determinação de Concentração Inibitória Mínima as tabelas 5 e 6 mostraram os resultados obtidos para as diferentes formas de preparo (sem agitação e com agitação) das drogas vegetais a granel e em sachê, com suas respectivas concentrações dos infusos da *Camellia sinensis* (chá preto), frente a cepas de *Trichophyton rubrum*. Pode-se observar que todos os chás, com suas diferentes formas de apresentação, não mostraram atividade antifúngica sobre as cepas testadas. Vale ressaltar a ausência de estudos anteriores sobre a atividade antifúngica do chá preto, contra cepas de *Trichophyton rubrum*.

**Tabela 5.** Determinação da concentração inibitória mínima dos infusos da droga vegetal em sachê

Concentração de Infusos de droga vegetal – Sachê				
Sem agitação			Com agitação	
Infuso (µg/mL)	<i>T.rubrum</i> - 305 e 498		Infuso (µg/mL)	<i>T.rubrum</i> - 305 e 498
2.887,17	R		3.592,26	R
1.438,57	R		1,796,13	R
719,28	R		898,06	R
359,14	R		449,03	R
179,82	R		224,51	R
89,91	R		112,25	R
44,95	R		56,12	R
22,47	R		28,06	R
11,23	R		14,03	R
5,615	R		7,015	R
R – Resistente			S - Sensível	

Fonte: Dados obtidos da pesquisa

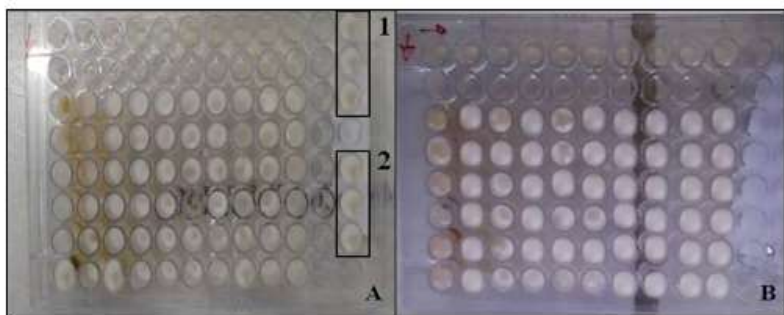
**Tabela 6.** Determinação da concentração inibitória mínima dos infusos da droga vegetal a granel.

Concentração de Infusos de droga vegetal - a granel			
Sem agitação		Com agitação	
Infuso (µg/mL)	<i>T.rubrum</i> - 305 e 498	Infuso (µg/mL)	<i>T.rubrum</i> - 305 e 498
2.718,06	R	5.325,17	R
1.359,03	R	2.662,58	R
679,51	R	1.331,29	R
339,75	R	665,64	R
169,87	R	332,82	R
84,93	R	166,41	R
42,46	R	83,20	R
21,23	R	41,60	R
10,61	R	20,80	R
5,305	R	10,40	R
R – Resistente		S - Sensível	

Fonte: Dados obtidos da pesquisa

Houve crescimento fúngico nos poços selecionados para controle de viabilidade (com e sem DMSO), descartando a possibilidade de o DMSO ter causado interferência nos testes de atividade demonstrado na figura 3. Além disso, observou-se a ausência de crescimento nos poções que não receberam inóculo. Logo, o meio utilizado nos testes não apresentou contaminantes. Vale salientar que as diferentes concentrações (ver tabelas 5 e 6 respectivamente) foram calculadas através das determinações de resíduo seco.

**Figura 3.** Teste de susceptibilidade antifúngica dos infusos do chá preto. *T. rubrum* -305, com droga vegetal a granel (A) e com droga vegetal em sachê (B)



Fonte: Dados obtidos da pesquisa

Em relação ao teste de susceptibilidade de *Trichophyton rubrum* frente ao cetoconazol, a Tabela 7 apresenta os resultados do teste de sensibilidade desses dermatófitos frente às diversas concentrações de cetoconazol, quando utilizado o método de microdiluição em caldo. No presente teste, observou-se um CIM igual a 0,0625 µg/mL, mostrando que este agente antifúngico é eficaz para as dermatofitoses, principalmente para *T. rubrum* que se mostrou com elevada suscetibilidade a este medicamento.

**Tabela 7.** Determinação da concentração inibitória mínima do cetoconazol

<b>Cetoclonazol (µg/mL)</b>	<b><i>T. rubrum- 305</i></b>	<b><i>T.rubrum-498</i></b>
16	S	S
8	S	S
4	S	S
2	S	S
1	S	S
0,5	S	S
0,25	S	S
0,125	S	S
0,0625	S	S
0,312	S	S
	R - Resistente	S - Sensível

Fonte: Dados obtidos da pesquisa

#### 4 CONCLUSÕES

No presente trabalho, as metodologias empregadas foram adequadas para avaliar a qualidade da droga vegetal em estudo. Todas as análises realizadas são importantes e devem ser recomendadas como parâmetros seguros para o controle de qualidade de *Camellia sinensis* (L.) kuntze.

Em relação ao teor de umidade analisado, as amostras estão em conformidade com as legislações vigentes, representando assim um risco menor de crescimento microbiano e degradação dos constituintes químicos. Os resultados obtidos na determinação do teor de cinzas totais e insolúveis em ácido apresentaram-se também em

AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E DO POTENCIAL DO INFUSO DE *CAMELLIA SINENSIS* (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS conformidades para todas as amostras analisadas, excetuando-se o parâmetro da determinação das cinzas insolúveis em ácido para a droga a granel que apresentou um valor acima do especificado no trabalho.

Os melhores resultados, para obtenção dos teores de resíduo seco foram obtidos utilizando-se a erva a granel sob agitação, seguida da erva em sachê quando submetida às mesmas condições. Entretanto, utilizando o processo de extração com agitação, os valores atribuídos nessas condições mostraram-se menos favoráveis para extração dos sólidos solúveis existentes na droga vegetal.

Na avaliação da susceptibilidade antifúngica o chá preto não apresentou efeito inibitório sobre o crescimento das cepas de *Trichophyton rubrum*, pelas diferentes formas de obtenção do infuso da droga vegetal, demonstrando uma possível limitação para o tratamento de dermatofitoses ocasionadas por *T. rubrum*.

Os resultados do teste de sensibilidade das cepas dermatófitos frente as diversas concentrações de cetoclonazol quando utilizado o método de microdiluição em caldo, apresentaram resultados relevantes, onde os isolados clínicos foram susceptíveis ao cetoclonazol, demonstrando que esse agente antifúngico ainda representa uma importante opção terapêutica contra *Trichophyton*.

Na literatura de modo geral ainda são muito escassos os artigos publicados que remetem a estudos fitoquímicos e a análises físico-químicas da planta apresentada.

AValiação Físico-Química e do Potencial do Infuso de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze contra Isolados Clínicos de Dermatofitos

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASLAM, M. S. AHMAD, M. S.I. Worldwide importance of medicinal plants: current and historical perspectives. [Recent Advances in Biology and Medicine](#), v. 2, p. 88-93, 2016.
- BALOGUN, S. O. et al. *Helicteres sacarolha* A. St.-Hil. Et al.: possible mechanism of actions in experimental animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 166, n. 26, p. 176–184. 2015.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira, volume 1**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVIS. 546 p. 2010.
- CASTRO, L. S. O. et al. Dermatofitose em gato: Relato de caso. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 10, n. 3, p. 484-493, 2016.
- CECHINEL-ZANCHETT, C. C. ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS DE ESPÉCIES VEGETAIS SELECIONADAS DE PAÍSES PERTENCENTES AO MERCOSUL E ASPECTOS TOXICOLÓGICOS. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 29, n. 4, p. 284-301, 2017.
- DA SILVA, D. A. et al., Avaliação da qualidade de xampus anticaspa. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v.30, p.158-167, 2018.
- DA SILVA, V. C.; RODRIGUES, C. M. Natural products: an extraordinary source of value-added compounds from diverse biomasses in Brazil. **Chemical and Biological Technologies in Agriculture**, v. 1, n.1, p. 1-6, 2014.
- DALLA LANA, D. F. et al. Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. **Clinical & Biomedical Research**, v. 36, n. 4, 2016.
- DEUTSCHES; ARZNEIBUCH. Medicinal and Aromatic Plants XI. Frankfurt: **Curr Opin Biotechnol**. 173 p. 1994.
- DIAS, M. F. R. G. et al. Atualização terapêutica das micoses superficiais: artigo de revisão parte I. **Sociedade Brasileira de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 5, p. 764-774. 2013.
- GARCÍA-AGUDO, L.; ESPINOSA-RUIZ, J. J. Tiña capitis por *Microsporum gypseum*, una especie infrecuente. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 116, n. 2, p. e296-e299, 2018.
- GHE NOV, F. **Avaliação In Vitro das Atividades Antioxidante e Antimicrobiana de Extratos de Chá Preto (*Camellia sinensis*) e dos Cogumelos Shiitake (*Pleurotus ostreatus*) e Shimeji (*Lentinula Edodes*)**. 2014. 62 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) - Departamento Acadêmico de Química e Biologia, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2014.
- GOMES, N. S. et al. Uso e comercialização de plantas medicinais em Humaitá, Amazonas. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 12, n. 1, p. 19-31, 2017.



AValiação Físico-Química e do Potencial do Infuso de *CAMELLIA SINENSIS* (L.) KUNTZE CONTRA ISOLADOS CLÍNICOS DE DERMATÓFITOS GRUMBT, M. et al. Keratin degradation by dermatophytes relies on cysteine dioxygenase and a sulfite efflux pump. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 6, p. 1550-1555, 2013.

KHALED, J. M. et al. Dermatophyte and non dermatophyte fungi in Riyadh City, Saudi Arabia. **Saudi journal of biological sciences**, v. 22, n. 5, p. 604-609, 2015.

Lista de Espécies da Flora Brasileira, 2016. **Flora do Brasil 2020 em construção**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro.

MESSIAS, A. D. et al. Caracterização físico-química de drogas vegetais comercializadas no município de Guarulhos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Guarulhos, v. 17, n. 1, p. 143-151, Abr/Jun. 2014.

MOTTA, A. O.; LIMA, D. C. S.; VALE, C. R. LEVANTAMENTO DO USO DE PLANTAS MEDICINAIS EM UM CENTRO DE EDUCAÇÃO INFANTIL EM GOIÂNIA—GO DOI: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v14i1.2613>. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 1, p. 629-646, 2016.

MUSTAFA, G. et al. Bioactive compounds from medicinal plants and their importance in drug discovery in Pakistan. **Matrix Science Pharma**, v. 1, n. 1, p. 17-26, 2017.

OLIVEIRA, J. M. G. et al. Toxicidade subaguda do extrato etanólico das folhas de *Myracrodruon urundeuva* sobre o ciclo estral de ratas wistar. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 2, p. 539-546, 2018.

SANTOS, R. S. et al. Uso regular de plantas medicinais para fins terapêuticos em famílias residentes na zona rural de Santo Antônio de Jesus—Bahia—Brasil. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 5, n. 4, p. 364-370, 2017.

ZENI, A. L. B. et al. Use of medicinal plants as home remedies in Primary Health Care in Blumenau—State of Santa Catarina, Brazil. **Ciencia & saude coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2703-2712, 2017.

## CAPÍTULO 20

# AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB

Kellyanne DINIZ<sup>1</sup>

Thais Maria Cunha ALVES<sup>2</sup>

Luciano Leite PAULO<sup>3</sup>

Thaiza Leite Rolim WANDERLEY<sup>3</sup>

Vivianne Marcelino de Medeiros CANDEIA<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Graduada do curso de Farmácia, FASP; <sup>2</sup> Graduada do curso de Farmácia, FACENE; <sup>3</sup> Professores do curso de Farmácia, FACENE; <sup>4</sup> Orientadora/Professora do curso de Farmácia, FASP.

vivianne@marcan@gmail.com

**RESUMO:** A parasitologia tem por finalidade o estudo dos parasitas, objetivando o conhecimento da patologia, diagnóstico, terapêutica, epidemiologia e profilaxia das doenças parasitárias. O objetivo do estudo é avaliar a presença de parasitas em notas de dinheiro veiculadas em uma Farmácia Comercial da cidade de Cajazeiras – PB. Foram analisadas 50 cédulas de dinheiro, sendo 25 notas de R\$ 2,00, e 25 notas de R\$ 5,00, onde cada nota foi acondicionada, individualmente, em saco plástico e vedado. Na análise das notas, que foi feita através do método de sedimentação espontânea (Hoffman, Pons e Janer), evidenciou a presença de ovos de *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermiculares*, *Ancylostomidae*, *Trichuristrichiura*, *Taeniasp*, e cistos de *Giardia lamblia* e de *Entamoeba coli*. Diante disso, devemos aumentar o cuidado ao manusear notas de dinheiro, realizando uma higienização logo após o contato, principalmente quando houver manuseio com alimentos preparados que facilitam a entrada de

enteroparasitas no corpo humano. Os resultados evidenciaram a necessidade de haver uma conscientização da sociedade e uma mudança no comportamento cultural e social, objetivando intervenções de educação na saúde. Como conclusão, constatou-se a necessidade de orientações que podem ser divulgadas por meio de palestras, panfletos ou folders que venham a esclarecer as dúvidas quanto ao manuseio de notas de dinheiro, os riscos que estão expostos pelo mau hábito de higiene, com o fim de informar a sociedade sobre os problemas da contaminação pelos parasitas.

**Palavras-chave:** Avaliação Parasitológica. Helmintos. Protozoários.

## 1 INTRODUÇÃO

A parasitologia é a ciência que tem por finalidade o estudo da morfologia e biologia dos parasitas, objetivando o conhecimento da patologia, diagnóstico, terapêutica, epidemiologia e profilaxia das doenças parasitárias (NEVES, 2016).

Ao olhar social, as parasitoses humanas, a exemplo das enteroparasitoses que são causadas por helmintos e protozoários do sistema digestório, representam um grave problema de saúde pública. Elas são responsabilizadas pela diminuição da qualidade de vida de uma comunidade e causam grandes perdas econômicas, diminuição de sua produtividade, prejuízo de função de alguns órgãos vitais, contribuindo para o aumento da desnutrição (VASCONCELOS et al., 2016).

As parasitoses intestinais são infecções comuns em todo o mundo, afetando principalmente comunidades mais pobres e mais carentes. Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde mais de 1,5 milhões de pessoas ou 24 % da população mundial são portadoras de infecções intestinais. Essas infecções estão intensamente distribuídas em áreas tropicais e

subtropicais, pois possuem um clima favorável para a disseminação das parasitoses (WHO, 2016).

A prevalência de enteroparasitos possui uma relação direta com o estado socioeconômico e condições de vida de uma população, associando-se a diversos determinantes como, instalações sanitárias inadequadas, poluição fecal em alimentos/água, ausência de saneamento básico e contato com animais, fatores socioculturais, além da idade de cada hospedeiro e o tipo do parasito infectante. Alguns autores enfatizam ainda que locais com aglomeração de indivíduos, principalmente em ambientes fechados e com grande rotatividade de pessoas, facilitam o contato direto entre estes, promovendo a infestação parasitária (SALLES; DE SÁ, 2017).

No Brasil, a investigação parasitológica tem sido indubitavelmente negligenciada, o que acarretou danos à população, já que as condições climáticas são favoráveis para proliferação dos parasitas, em especial os intestinais e, acentuadamente, no Nordeste, como o estado de Sergipe, além dos padrões de saneamento básico e de higiene inadequados e insuficientes, características das nações em desenvolvimento (VASCONCELOS et al., 2016).

Para Andrade et al. (2010), as enteroparasitoses apresentam variações inter e intrarregionais, dependendo de condições sanitárias, educacionais, econômicas, sociais, índice de aglomeração da população, condições de uso e contaminação do solo, da água, alimentos, bem como capacidade de evolução das larvas e ovos de helmintos e cistos de protozoários em cada um desses ambientes.

Nos estudos realizados, percebe-se que ocorre um índice muito elevado de parasitoses intestinais nos estados brasileiros, como, por exemplo, o estado de Minas Gerais, localizado na região sudeste, possui uma maior presença de protozoários do tipo *Giardialambli*a e *Entamoeba coli*, e em uma escala menor de helmintos, como *Ascarislumbricoides* e *Ancylostomídeos*. Estas parasitoses intestinais representam

um sério problema para a saúde pública, onde, às vezes, estão interligadas as condições precárias de higiene dos locais onde se encontram (ROCHA et al., 2000).

No estado da Paraíba, em destaque a cidade de Cajazeiras – PB, em uma pesquisa realizada por estudantes de uma faculdade, foi constatado a presença de larvas de helmintos, por exemplo, em amostras de alfaces. A presença destes helmintos nas hortaliças promove uma grande disseminação de enteroparasitas, não só na população que são adeptos do consumo de hortaliças cruas, mas também nas pessoas que manuseiam o produto, acarretando, assim, problemas na saúde (LEITE et al., 2013), uma vez que a transmissão das parasitoses geralmente acontece de forma orofecal, a infecção ocorre através da ingestão de ovos e cistos, através de alimentos e água, e objetos contaminados com fezes (BIASI et al., 2010).

Dentre os objetos que podem ser fonte de transmissão parasitária encontram-se as cédulas de dinheiro, pois são manuseadas no dia a dia por um grande número de pessoas constituindo-se assim um meio de contaminação por diversos patógenos, em especial os enteroparasitos (SUDRÉ et al., 2012). Desta forma as notas de pequeno valor constituem um meio de transmissão de parasitos intestinais por apresentarem uma grande rotatividade entre os indivíduos (AGUIAR; LAMOUNIER, 2013), onde observa-se que de acordo com a literatura os principais enteroparasitos encontrados em cédulas de dinheiro são os helmintos *Ascaris lumbricoides*, *Taenia sp.*, *Trichuristrichiura* e os protozoários *Giardia lamblia*, *Entamoebahistolytica* e o *Balantidium coli*. Esses parasitos podem provocar nos portadores má absorção intestinal, diarreia, dores abdominais, desnutrição, obstrução intestinal, podendo causar também problemas no estado nutricional e mental do hospedeiro. Por isso são necessárias boas práticas de higiene após contato com objetos, como o dinheiro, para se evitar a contaminação. Além disso, medidas como higiene

pessoal adequada, educação sanitária, lavar bem os alimentos antes de ingerir, consumir água tratada são providências essenciais para o controle das enteroparasitoses (SALLES; DE SÁ, 2017).

Baseado desse modo, na relação entre contato com objetos contaminados e a alta incidência de enteroparasitoses intestinais, o presente estudo teve como objetivo geral avaliar a presença de parasitos em notas de dinheiro veiculadas em uma farmácia comercial na cidade de Cajazeiras, interior do estado da Paraíba e como objetivos específicos verificar as espécies de protozoário e/ou helmintos que estão presentes nas notas de dinheiro analisadas, comparar a presença de parasitas presentes nas cédulas de R\$2,00 e R\$5,00 e orientar a população a cerca dos métodos de prevenção que deverão ser utilizados para evitar contaminação com esses parasitas.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

### Quanto à Natureza da Pesquisa

Esse trabalho trata-se de uma pesquisa básica que de acordo com Silva e Menezes (2005), que gera conhecimentos úteis e novos sem aplicação prática imediata, resultando no avanço da ciência.

### Quanto ao Objetivo da Pesquisa

A pesquisa terá caráter de pesquisa explicativa que possui a preocupação de identificar e explicar o porquê da ocorrência dos fenômenos, além de determinar os fatores que contribuem para a ocorrência dos mesmos. No entanto, esse tipo de pesquisa quando realizada nas ciências naturais, requer o uso do método experimental. Já para as ciências sociais recorre para o método observacional (GIL, 2011).

## Quanto ao Procedimento da Pesquisa

Esse referido estudo é classificado como pesquisa experimental que se caracteriza pela manipulação das variáveis ligadas ao objeto de estudo e que para atingir os resultados de como foi produzido o fenômeno, deve-se fazer o uso de aparelhos, instrumentos e de procedimentos adequados para tornar perceptíveis as relações existentes entre as variáveis envolvidas na pesquisa (CERVO; BERVIAN; SILVA, 2007).

### Método de coleta

Para o desenvolvimento deste trabalho, foram coletadas 25 cédulas de dinheiro de R\$ 2,00 e 25 cédulas de dinheiro de R\$ 5,00, provenientes de uma farmácia comercial da cidade de Cajazeiras – PB, durante o período de fevereiro e março de 2014, e colocadas em sacos plásticos novos e bem fechados, cada uma, para análise, onde foi utilizado o método de Hoffman; Pons e Janer.

### Local do Estudo

As cédulas foram analisadas no Laboratório de Parasitologia da Faculdade São Francisco da Paraíba – FASP, localizado na cidade de Cajazeiras – PB, no período de março a abril de 2014. A cidade de Cajazeiras, situada no oeste paraibano, com aproximadamente 60.000 habitantes, situada na Microrregião de Cajazeiras que pertence a Mesorregião do Sertão Paraibano, estando a uma distância de 480 quilômetros da capital João Pessoa, é considerada a sexta maior cidade do estado da Paraíba. Este município é considerado representante no desenvolvimento progressista na região do Alto Piranhas, além de ser considerado um dos principais polos da região sertaneja. Sua economia é dividida nos setores: primário, destacando as atividades agrárias, pecuária, pesqueira e

avícola; no setor secundário, destacam-se as indústrias têxteis, de alimentos e da construção; já no setor terciário, destacam-se o comércio, informática, bancos, educação, turismo e imobiliária; com isso, atrai consumidores da região do Alto Piranhas, do vale do Piancó e de cidades do interior cearense. Na parte educacional, Cajazeiras apresenta uma considerável estrutura, contendo campus da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), a Faculdade de Filosofia (FAFIC), a Faculdade Santa Maria (FSM), a Faculdade São Francisco da Paraíba (FASP) e uma unidade do Instituto Federal da Paraíba (IFPB) (IBGE, 2010).

## **Parte Experimental**

Análise pelo método de Hoffman, Pons e Janer

Foram analisadas 25 notas de R\$ 2,00 e 25 notas de R\$ 5,00, onde cada nota foi colocada, separadamente, em um béquer com, aproximadamente, 20 mL de água destilada, para serem trituradas; logo após, o conteúdo foi transferido para um cálice cônico, com capacidade de 200 mL, que teve uma gaze cirúrgica dobrada em quatro partes, com o fim de filtrar, deixada em repouso durante uma hora. Passado, esse tempo, o sobrenadante foi desprezado e, com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, coletada uma gota do sedimento que fora colocada em uma lâmina, corada com lugol e levada ao microscópio, para identificação de cisto de protozoários e ovos de helmintos.

Análise de Dados

A abordagem desse trabalho se deu de forma quantitativa. De acordo com Silva e Menezes (2005), a pesquisa quantitativa foi considerada que tudo pode ser quantificado.



## AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB

A análise dos dados se deu por estatística descritiva simples, em que os dados foram colocados em planilha do programa Microsoft Excel® 2010, sendo apresentados em gráficos e tabelas.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas um total de 50 (cinquenta) notas de dinheiro (papel), no período de março a abril de 2014. Desse total, 48% apresentou-se positivo (24 notas de dinheiro) para qualquer tipo de parasita (Figura 1).

**Figura 1.** Percentual de contaminação em todas as cédulas de dinheiro analisadas.



Fonte: DINIZ (2014).

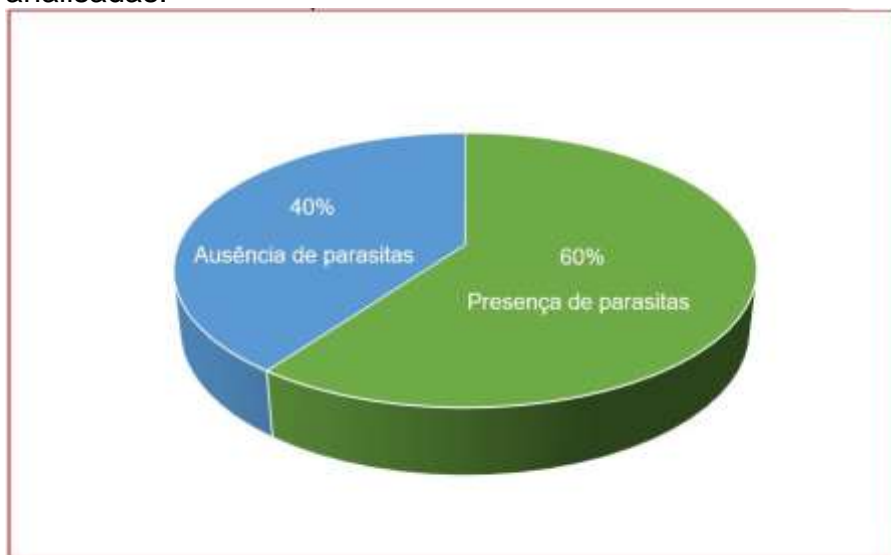
As notas de dinheiros são muito comuns no cotidiano das pessoas, pois sempre serão necessárias no mercado capitalista. Logo, existem grandes problemas relacionados com estas, devido o contato com os mais diversos ambientes e pessoas; além de ser um local ideal para enteroparasitas, servem de reservatórios e alojamentos. Com isso, o contato

AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB

indevido com notas de dinheiro poderá ocasionar sérios problemas para a saúde humana, disseminando parasitas e, conseqüentemente, acarretando doenças.

A figura 2 mostra um índice muito elevado de notas de R\$ 2,00 contaminadas por algum tipo de parasitas. Nesse estudo, as cédulas analisadas apresentaram uma positividade de 60%, entre todas as amostras coletadas.

**Figura 2.** Prevalência de parasitas nas 25 cédulas de R\$ 2,00 analisadas.



Fonte: DINIZ (2014).

As parasitoses intestinais estão relacionadas às condições sanitárias e representam um importante problema de saúde pública nos países subdesenvolvidos.

Um dos principais motivos que justificam a alta prevalência de enteroparasitas entre as comunidades decorre da elevada contaminação ambiental, o que necessita prementemente de condições básicas de educação e saneamento (DOS SANTOS; MERLINI, 2010).

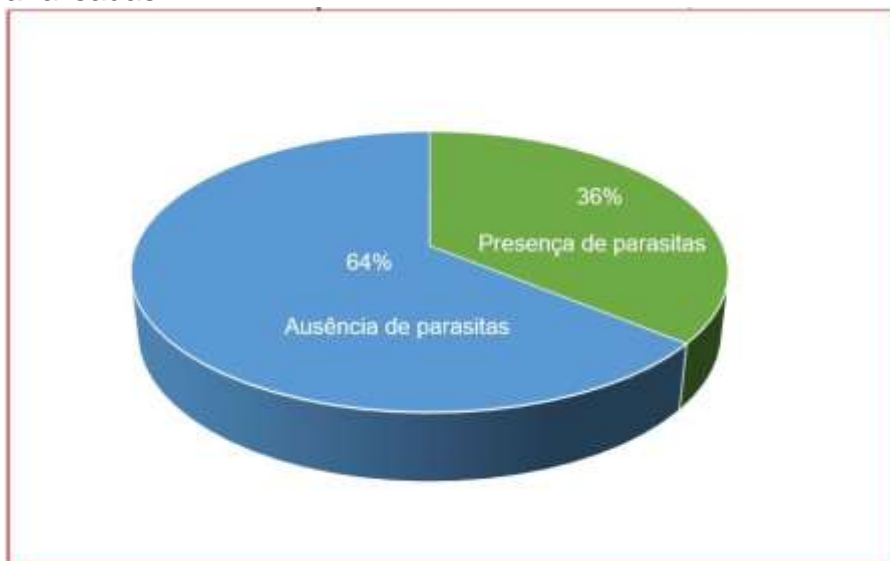
#### AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB

As infecções por helmintos e enteroprotzoários estão entre os mais frequentes agravos do mundo. Quando o parasita está presente no seu hospedeiro, ele busca benefícios que garantam sua sobrevivência. De um modo geral, essa associação tende para um equilíbrio, pois a morte do hospedeiro é prejudicial para o parasito.

As enteroparasitoses podem afetar o equilíbrio nutricional, pois interferem na absorção de nutrientes, induzem sangramento intestinal, reduzem a ingestão alimentar e ainda podem causar complicações significativas, como obstrução intestinal, prolapso retal e formação de abscessos, em caso de uma superpopulação, podendo levar o indivíduo à morte (DOS SANTOS; MERLINI, 2010).

A figura 3, demonstra que em todas as notas de R\$ 5,00, 36% estavam contaminadas por algum tipo de parasita, e 64% não foi encontrado ovos ou cistos de protozoários.

**Figura 3.** Prevalência de parasitas nas 25 cédulas de R\$ 5,00 analisadas.



Fonte: DINIZ (2014).

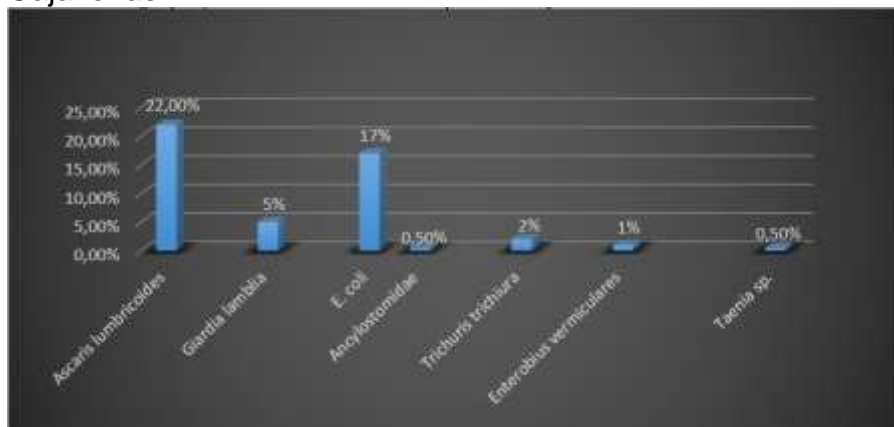
No Egito, no ano de 2011, Hassan et al., encontraram, em seus estudos, indícios de contaminação parasitárias em 58,4% das 202 cédulas e moedas analisadas. Uneke&Ogbu (2007) analisaram 250 amostras de dinheiro da Nigéria, encontrando prevalência de parasitos entéricos de 21,6%, porém com ausência de especificações sobre a forma evolutiva de cada estrutura parasitária. Já no Brasil, foram feitos poucos estudos a cerca deste tema, sendo um dos primeiros relatos o artigo publicado por Levai et al. (1986); no decorrer do estudo, foram analisadas 2.014 amostras, sendo 1.003 cédulas e 1.011 moedas; encontrando um percentual aproximado de 0,9% de positividade em cédulas. Brito et al. (2006) analisaram 50 cédulas, encontrando contaminação em 40% das amostras (SUDRÉ; et al.; 2012).

Esta grande divergência de resultados encontrados nos estudos citados no nosso estudo poderia ser explicada pelas diferentes prevalências de doenças parasitárias nos locais analisados e pelos diversos métodos de coleta, preparo e análise do material. Além disso, as diferenças nos materiais utilizados para confecção das cédulas podem ter influenciado na transmissibilidade, uma vez que alguns materiais são mais porosos do que outros (SUDRÉ et al., 2012).

A figura 4 expressa o percentual de cada parasita encontrados na pesquisa. Esse estudo, apresentou maior prevalência, 22%, de *Ascaris lumbricoides*, sendo 21,5% ovo fértil decorticado e 0,5% ovo infértil, seguido por 17% de *E. coli*.

As notas de R\$ 2,00 e R\$ 5,00 apresentaram grande positividade para ovos de helmintose cistos de protozoários, respectivamente. O fato é que essas notas possuem maior rotatividade entre as pessoas que transitam pela farmácia analisada na cidade de Cajazeiras - PB por apresentar um menor valor.

**Figura 4.** Frequência relativa dos ovos e cistos encontrados em todas as notas de dinheiro (papel) analisadas do município de Cajazeiras – PB.



Fonte: DINIZ (2014).

Nas análises realizadas, constatou-se que os parasitas são encontrados com bastante frequência nas notas de dinheiro, existindo uma proximidade entre esse e alguns estudos realizados por pesquisadores em outros países, havendo uma concordância nos dados coletados; sendo considerados eficazes para esse e estudos posteriores.

A tabela 1 apresenta os contaminantes encontrados nas notas de dinheiro analisados no estabelecimento em epígrafe. Foram analisadas 25 cédulas de R\$ 2,00 e 25 cédulas de R\$ 5,00, onde nos diferentes lotes de cédulas foram encontrados: *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostomidae*, *Trichuristrichiura*, *Taeniasp.*, cistos de *Giardialambliia* e de *Entamoeba coli*.

No Brasil alguns estudos foram feitos para evidenciar a presença de parasitos em notas. Um dos primeiros estudos realizados foi o de Levai et al. (1986), onde pela análise de 1.003 notas foram identificados ovos de helmintos como *Ascaris lumbricoides*, *Meloidogyne sp.*, e *Taenia sp.* Outro estudo conduzido por Aguiar e Lamounier (2013) para pesquisa de

AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB

parasito em cédulas, encontrou uma positividade de 15% de um total de 120 notas analisadas, sendo a maioria representada por protozoários não patogênicos como *Endolimax nana*, *Entamoeba coli* e cisto de *Balantidium coli*.

**Tabela 1.** Quantitativo de contaminantes encontrados no dinheiro (papel), em uma Farmácia Comercial na cidade de Cajazeiras – PB.

	NOTA R\$ 2,00	NOTA R\$ 5,00
<i>Áscaris lumbricoides</i> (ovo fértil decorticado)	14	16
<i>Áscaris lumbricoides</i> (ovo infértil)	0	1
<i>Entamoeba coli</i>	9	10
<i>Ancylostomidae</i>	0	1
<i>Trichuris trichiura</i>	3	1
<i>Enterobius vermiculares</i>	2	0
<i>Giardia lamblia</i>	4	6
<i>Taenia sp.</i>	1	0

Fonte: DINIZ (2014).

Santos et al. (2013) analisaram 50 notas de dinheiro de diversas procedências, no valor de R\$ 2,00, coletadas em locais de grande circulação, revelando 90% de contaminação das notas, sendo encontrados cistos de protozoários como o *Endolimax nana* e *Giardia lamblia* e ovos de *Hymenolepis nana*. Em outro estudo, Brito et al. (2006), analisou 50 notas provenientes da cidade de São José dos Campos - SP, onde 55% das notas estavam contaminadas com ovos de *Ascaris lumbricoides* e 45% com cistos de *Balantidium coli*.

O único estudo que identificou ovos de *Taenia sp.* em dinheiro foi o estudo de Levai et al. (1986), e de acordo com os autores, os ovos apresentavam todas as características morfológicas para ocasionar uma contaminação em indivíduos correndo o risco de contrair a cisticercose. Comparando-se com o estudo de Picollo et al. (2008), que analisou 300 notas em sua pesquisa, com 48,6% de positividade foram encontrados ovo de *Toxocara canis* (9,3%), ovo de *Ascaris lumbricoides* (11,6%) e

cistos de *Entamoeba coli* (10,6%), ressaltando, que 10,6% das amostras foram identificadas com mais de um parasito presente, além de se encontrar o ácaro *Sarcoptes scabiei* (6,3%) considerado como agente etiológico causador da sarna. Além disso, Damazio & Souza (2011), em estudo realizado em 97 cédulas em São Mateus- ES, relataram o encontro de cistos de *E. coli*, *E. histolytica/díspar* e *Giardiuodenalis*, além de ovos de *Taenia* sp. e Ancilostomídeos.

A análise de todos esses estudos realizados em diversas partes do mundo e em diversas regiões do Brasil, corroboram com os dados encontrados no nosso estudo. Assim sendo, diante de tudo o que foi explanado, devemos aumentar o cuidado ao manusear notas de dinheiro, devendo haver uma higienização logo após o contato, principalmente quando houver manuseio e/ou contato com alimentos preparados que facilitam a entrada de enteroparasitas no corpo humano.

Logo, como a transmissão dos enteroparasitas ocorre tanto pela contaminação ambiental quanto pelo consumo de alimentos, tem que haver uma conscientização da sociedade e uma mudança no comportamento cultural e social, objetivando intervenções de educação na saúde. As medidas educativas devem ter a capacidade de compreender como as pessoas organizam seus conhecimentos e os interpretam, de modo que as informações sejam adequadas e possam influenciar de maneira efetiva na mudança dos comportamentos.

#### **4 CONCLUSÕES**

A análise parasitológica realizada nas notas de dinheiro que foram coletadas em uma Farmácia da cidade de Cajazeiras - PB, mostra-nos a presença de ovos de *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermiculares*, *Ancylostomídae*, *Trichuristrichiura*, *Taeniasp* e cistos de *Giardialamblia* e *Entamoeba coli*. Sendo assim, após a conclusão dos estudos, constatamos a presença tanto de ovos como de cistos, acima especificados, nas notas

AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA  
FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB

de dinheiro de R\$ 2,00 e R\$ 5,00, que foram veiculadas em uma Farmácia comercial da cidade de Cajazeiras – PB; observou-se que as notas de dinheiro de R\$ 5,00 apesar de apresentar a menor prevalência de notas contaminadas, foram à que apresentaram a maior presença quantitativa de parasitas, tendo maior incidência de *Ascarislumbricoides*. Devido a grande presença de parasitas em cada nota, conclui-se que a sociedade deve ter um maior cuidado no manuseio de cédulas, pois, por serem de grande circulação entre as pessoas, são consideradas um grande transmissor de parasitas, demonstrando desse modo, a necessidade de alertar a população para que tenham uma maior atenção no manuseio e acondicionamento de notas de dinheiro, onde as intervenções educativas devem ser realizadas com o objetivo de reduzir os riscos de transmissão dos patógenos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, S.N.; LAMOUNIER, D.A.T. Pesquisa de cisto de protozoários e ovos de helmintos em cédulas de dinheiro na cidade do Gama -DF. **Acta de ciênc. e saúde**, 2013.
- ANDRADE, E.C.; LEITE, I.C.G.; RODRIGUES, V.O.; CESCA, M.G. Parasitoses intestinais: Uma revisão sobre seus aspectos sociais e epidemiológicos, clínico e terapêutico. **Rev APS**, n. 13, p. 231-40, 2010.
- BIASI, L. A.; TACCA, J. A; NAVARINI, M.; BELUSSO, R.; NARDINO, A.; SANTOLIN, J. C.; BERNARDON, V.; JASKULSKI, M. R. Prevalência de Enteroparasitoses em Crianças de Entidade Assistencial de Erechim – RS. **PerspectivaErechim**, v. 34, n. 125, p. 173 – 179, 2010.
- BRITO, M. F.; LOPES, K.; VELHO, C. N. Frequência de ovos de helmintos e de cistos de protozoários em dinheiro. **RevUnivap**, n. 13, p. 181 – 183, 2006.
- CERVO, A. L.; BERVIAN, P. A.; SILVA, R. 6. ed. São Paulo: **Pearson Prentice Hall**, 2007.
- DAMAZIO, S. M.; SOUZA, M. A. A. Prevalência de parasitos intestinais em cédulas de dinheiro circulantesno comércio do município de São Mateus, ES. **RevPatolTrop**, n. 40 (supl 2), p. 794, 2011.



AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB

DOS SANTOS, S. A.; MERLINI, L. S. Prevalência de enteroparasitoses na população do município de Maria Helena, Paraná. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 3, p. 899-905, 2010.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2011.

HASSAN, A.; FAROUK, H.; HASSANEIN, F.; ABDUL-GHANI, R. Currency as a potential environmental vehicle for transmitting parasites among food-related workers in Alexandria, Egypt. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, n. 105, p. 519-524, 2011.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Censo Geográfico 2010. [acesso 13 Nov. 2013] Disponível em: [www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/perfilmunic/2013](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/perfilmunic/2013).

LEITE, M. M. S.; DINIZ, K.; ROCHA, A. B. F.; SILVA, J. D. G.; LISBOA, A. R.; SOUSA, S. P. S.; SOUSA, J. B. G.; RICARTE, F. S.; FERRAZ, I. R.; FERNANDES, H. M. B.; FILHO, A. A. O. Parasitological Analysis Of Lettuce Samples (Lactuca Saliva) Traded in Northeastern Brazilian City. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, 2013.

LEVAI, V. E.; NETO, A. V.; CAMPOS, R.; PINTO, S. L. P.; MOREIRA, B. A. A.; DE SANT'ANA, J. E., et al. Pesquisa de ovos de helmintos e cistos de protozoários em dinheiro. **Rev Saúde públ. São Paulo**, v. 20, n. 1, p. 33-6, 1986.

NEVES, D. P.; DE MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. Parasitologia Humana. 13. ed. São Paulo: **Atheneu**, 2016.

ROCHA, R. S. Avaliação da Esquistossomose e de outras Parasitoses Intestinais em Escolas do Município de Bambuí – SC. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, n. 5, p. 431-436, 2000.

SALLES, L. A.; DE SÁ, A. R. N. Avaliação parasitológica de notas de dinheiro e moedas provenientes de três cidades da região sul do estado do Paraná. **Revista Uningá Review**, v. 29, n. 3, p. 60-64, 2017.

SANTOS, E. N. et al. Estudo da contaminação por enteroparasitas em cédulas de dinheiro circulantes no município de Itabuna, Bahia. **Laes&Haes**, v. 1, n. 200, p. 28-31, 2013.

SILVA, E.L.; MENEZES, E.M. Metodologia da Pesquisa e Elaboração de Dissertação. **UFSC/PPGEP/LED**, Florianópolis-SC, 2005.

SUDRÉ, A. P.; FRANCO, B. O. P.; GONÇALVES, D. S.; SANTOS, F. L. A. A.; BRANCO, L. G.; GUERRA, R. S.; NEIVA, C. R.; ZANIBONI, B.; BRENER, B. Estudo da Contaminação de Moedas e Cédulas de Dinheiro Circulantes na Cidade de Niterói – RJ. **Revista de Patologia Tropical**, v. 41, n. 4, p. 465-470, 2012.

UNEKE, C. J.; OGBU, O. Potential for parasite and bacteriatriansmission by paper currency in Nigeria. **J Environ Health**, n. 69, p. 54-60, 2007.

AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA DE CÉDULAS VEICULADAS EM UMA  
FARMÁCIA COMERCIAL DE CAJAZEIRAS – PB  
VASCONCELOS, C. S.; DE ALMEIDA, M. B.; DE BITO, R. G.;  
GUIMARÃES, A. O.; BOAVENTURA, R. F.; DE BRITO, A. M.G.  
Enteroparasitoses humanas em Aracaju, SE. **RBAC**, v. 48, n. 4, p. 356-62,  
2016.  
World Health Organization (WHO). Soil-transmitted  
helminth infections, 2016. [acesso 27 Nov. 2016] Disponível  
em:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>

## CAPÍTULO 21

# AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA AGENTES ANTIFÚNGICOS

Luiz Nascimento de ARAÚJO-NETO<sup>1</sup>

Edson Rubhens de SOUZA<sup>2</sup>

Maria Daniela Silva BUONAFINA<sup>3</sup>

Franz de Assis Graciano dos SANTOS<sup>4</sup>

Melyna Chaves Leite de ANDRADE<sup>5</sup>

<sup>1,3</sup>Pós-Doutorando no programa de pós-graduação em Biologia de Fungos, UFPE; <sup>2</sup>Mestrando no programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFPE; <sup>4,5</sup>Doutorando no programa de Pós-graduação em Biologia de Fungos, UFPE; luizneto.neo@gmail.com

**RESUMO:**As infecções fúngicas vêm se mostrando cada vez mais prejudiciais a saúde pública devido a elevação de registros em imunodeprimidos e aos problemas medicamentosos. O conhecimento bioquímico e fisiológico de fungos, pode contribuir na descoberta de alvos farmacológicos e desenvolver novos fármacos. Este trabalho tem o objetivo de verificar os avanços na busca por alvos farmacológicos visando o desenvolvimento de novos antifúngicos. Foi construída uma revisão de literatura com base em artigos indexados ao *Science Direct*, PubMed e Scielo, publicados entre 2012 e 2017, pesquisados utilizando as palavras-chaves: *fungalinhibition*, *antifungaltherapy*, *antifungaltarget*, *antifungalmechanism*, *antifungaleffect* e *antifungalactivity*. As estruturas constituem vários sistemas bioquímicos dos fungos envolvidos na síntese, regulação, metabolismo e fluxo de substâncias, material genético, como também na perturbação de organelas. Foram relatados estruturas específicas e inespecíficas presentes na membrana plasmática e parede celular e sua complexidade permite que novos alvos sejam descobertos. Abordou-se

também, alvos relacionados a mitocôndria, sistema redox, conteúdo nucleico e síntese de proteínas. Nesta revisão, observou-se diferentes áreas das ciências da saúde, biologia e biotecnologia convergindo no estudo de novos agentes antifúngicos que atuam sobre alvos em diversas regiões e componentes celulares do fungo, sendo a seletividade o principal desafio. A literatura aponta uma reação ao crescimento das complicações e reforçar os avanços promissores para o fortalecimento do arsenal terapêutico antifúngico.

**Palavras-chave:** Alvo farmacológico. Agentes antifúngicos. Desenvolvimento de fármacos.

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas têm grande importância epidemiológica considerando seus registros em todo planeta e as problemáticas que estão envolvidas no tratamento, podendo resultar na ineficácia do mesmo e contribuir para a elevada taxa de mortalidade (PEMÁN et al., 2015). Historicamente, espécies de *Candida* são os agentes etiológicos mais comuns de infecções fúngicas invasivas (IFI), sendo o principal *C. albicans*. Todavia, nos últimos anos, foram relatados vários casos de IFI causados por outros fungos como *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp., *Malassezia* spp., *Geotrichum* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Saprochaete/Magnusiomyces* spp., *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. entre outros, apontados como emergentes devido à baixa frequência em diagnósticos micológicos (PEMÁN et al., 2015; TYAGI et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016).

Na maioria dos casos, as IFI são oportunistas pelo fato de acometerem pacientes com nível de vulnerabilidade imunológica elevado causado por oncopatologias, síndrome da imunodeficiência adquirida (Sida/VIH), doenças autoimunes e medicamentos imunossupressores (LINET al., 2015; DEL PRINCIPE et al., 2016; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2016). Esse estado de vulnerabilidade colabora para o surgimento de infecções oportunistas e exige a administração de medicamentos adicionais ao tratamento principal do paciente, aumentando a incidência de efeitos colaterais e adversos, sobrecarregando seu organismo e comprometendo o resultado final do esquema terapêutico, podendo levar a óbito (COUTO et al., 2011; MEZZARI et al., 2013; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2016;).

Os fármacos mais utilizados atualmente na terapia antifúngica, tanto para infecções superficiais quanto para IFI são relativamente tóxicos, apresentando mais frequentemente hepatotoxicidade (ALLEN et al., 2015), nefrotoxicidade (BICANIC et al., 2015) ou disfunção cardíaca (STOVER et al., 2014). Além dos problemas de toxicidade, outra complicação reforça a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas, o aumento de cepas resistentes aos antifúngicos. Já existem registros de resistência fúngica frente às três principais, e mais eficientes, classes de antifúngicos – azóis, equinocandinas e polienos (PFALLER et al., 2012). Semelhante a sua epidemiologia, *Candida* spp. também é o fungo que mais apresenta resistência farmacológica e seus mecanismos contribuem para a virulência do gênero (VALE-SILVA et al., 2012; SANGUINETTI et al., 2015), porém os relatos de resistência também se estendem à estirpes não-*Candida*

(BLUM et al., 2013; KUSHIMA et al., 2015; WIEDERHOLD et al., 2015; CHEN et al., 2016).

Na tentativa de solucionar os problemas medicamentosos, a química medicinal desenvolve novos protótipos moleculares aptos a serem utilizados na terapêutica, esta faz uso de um profundo conhecimento bioquímico com o intuito de impedir o funcionamento de determinadas estruturas biológicas, que por sua vez são cruciais para manutenção da homeostasia fúngica e podem ser potenciais alvos farmacológicos (CHEN et al., 2015). Comumente os alvos terapêuticos são macromoléculas, porém existem fármacos que atuam sobre moléculas menores ou perturbam pequenas estruturas e organelas (GUIDO et al., 2010; SANT et al., 2016). A Anfotericina B, por exemplo, é um polieno que interage diretamente com o lipídeo da membrana fúngica ergosterol (SANT et al., 2016). A célula fúngica é complexa e possui muitas organelas que quando perturbadas podem levar a inviabilidade do microrganismo, estas, constituídas por proteínas exclusivas ou de isoforma específica, gerando maior seletividade (LOGUERCIO-LEITE et al., 2006).

Tendo em vista todos os problemas que incidem na terapia antifúngica, o desenvolvimento de novos fármacos é necessário. Utilizando o conhecimento fisiológico dos fungos, receptores ainda não utilizados na clínica médica estão sendo identificados e estudados com o objetivo de elaborar compostos fungicidas e fungistáticos mais eficientes, potentes, seletivos, não tóxicos, com melhores propriedades farmacocinéticas e farmacotécnicas, como também driblar a resistência fúngica (KATHIRAVAN et al., 2012; RABELO et al., 2016). Estes estudos poderão contribuir para o fortalecimento do arsenal terapêutico, trazendo maior eficiência no tratamento

medicamentoso das infecções fúngicas, por tanto, este artigo tem o objetivo de verificar os recentes avanços na pesquisa de estruturas fúngicas que atuem como alvos farmacológicos visando o desenvolvimento de novas classes terapêuticas contra micoses.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Realizou-se uma pesquisa do tipo revisão de literatura cuja exploração bibliográfica ocorreu mediante a busca eletrônica de artigos científicos indexados nas bases de dados Science Direct, National Library of Medicine (PubMed) e ScientificElectronic Library Online (Scielo). Utilizou-se as palavras-chave: *fungalinhibition*, *targetantifungaltherapy*, *antifungaltarget*, *antifungalmechanism*, *antifungaleffect* e *antifungalactivity*.

Constituíram a revisão de literatura artigos de diversos países que possuem versões em português, espanhol ou inglês e que foram publicados entre janeiro de 2012 e maio de 2017. Participaram ainda artigos originais experimentais, ensaios clínicos e trabalhos de revisão relacionados a microbiologia, genética e bioquímica aplicada a fungos, farmacologia e química medicinal antifúngica. As publicações que possuíam informações insuficientes para classificação da estrutura em questão como alvo farmacológico e cuja conclusão não possibilitou a estrutura relatada ser um alvo farmacológico, foram desconsiderados.

Identificou-se inicialmente artigos cujo título mencionasse o tema da pesquisa e os quais demonstraram relacionar-se ao estudo por meio dos seus resumos. Depois de selecionados, foi realizado uma análise exploratória, seguida de

leitura seletiva a fim de distinguir artigos aptos. Por último, foi lido todos os artigos a fim de organizar os resultados cabíveis, interpretar, discutir e redigir o texto.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Alvos farmacológicos clinicamente inéditos em busca de novos fármacos antifúngicos

As estruturas abordadas neste estudo como potenciais alvos de agentes antifúngicos constituem especificidades de vários sistemas bioquímicos dos fungos, e assim, proporcionam aos agentes diferentes níveis de ação, resposta e seletividade. Os estudos englobam a síntese, regulação, metabolismo e fluxo de substâncias, interação com o material genético e proteínas, como também a perturbação de organelas. O poder inibitório está intimamente relacionado com a importância da estrutura para a homeostasia da célula, bem como o poder de adaptação do fungo.

#### *Membrana Plasmática*

A membrana plasmática (MP) dos fungos é amplamente utilizado como alvo terapêutico, inclusive há fármacos comerciais que atuam sobre ela ou na sua biossíntese. Essa se caracteriza por ser o principal envoltório celular e responsável por muitas funções importantes. Possui inúmeros constituintes particulares que lhe conferem singularidades e, conseqüentemente, a torna um local de ação terapêutica extremamente relevante. Dessa maneira, a MP ainda é uma



estrutura com potencial para novas terapias antifúngicas (SANTet al., 2016).

Entre estes constituintes estão diversos lipídios (glicerofosfolípídeos, esfingolípídeos e esteróis), e proteínas (transportadoras, transdutoras, ATPases, e sintetases) (DOUGLASEt al., 2016). Muitos grupos de pesquisa investigam a ação de compostos contra fungos e a relacionam com alterações exercida sobre a MP, mesmo que o mecanismo exato não esteja elucidado. Um dos principais efeitos descrito como responsável pela morte fúngica através da membrana é a formação de poros, que como consequência aumenta a permeabilidade levando o fungo a morte (LEE et al., 2014; CHOI, Lee, 2014;SANTet al., 2016; YUN, LEE, 2017). No arsenal antifúngico atualmente disponível, a anfotericina B também tem a capacidade de formar poros na MP. Entretanto isso se deve a sua interação com o ergosterol de membrana (CIESIELSKIet al., 2016).

Um estudo realizado com diferentes espécies de fungos patogênicos objetivou investigar a ação do fitoquímico *Silymarin*, este com concentrações antifúngicas entre 2,5 e 10,0 µg/mL, e verificou-se que sua atuação ocorreu por perturbação da MP através de diferentes testes. No primeiro ensaio, foi analisado o influxo de iodeto de propídeo em *C. albicans*, corante fluorescente de difícil penetração na MP e ligante do DNA, que aumentou 10, 18 e 30% quando tratadas nas concentrações de 5,0, 10,0 e 20,0 µg/mL, respectivamente(YUN, LEE, 2017).

Outro teste utilizou um modelo de membrana lipídica artificial, construindo grandes vesículas unilamelares miméticas a MP de *C. albicans* com o intuito de encapsular calceína, substância também fluorescente. Quando as vesículas foram

submetidas às concentrações 5,0, 10,0 e 20,0 µg/mL de *Silymarin*, observou-se que a calceína teve sua taxa de fuga acrescida em 31, 53 e 56% respectivamente. Ainda utilizando o mesmo modelo membranoso, foi analisado a fuga de fluoresceína isotiocianato-dextrano (FD) de diferentes pesos moleculares, que comprovou a formação de poros capazes de permitir a penetração de moléculas menores a 3,3 nm (YUN, LEE, 2017).

A formação de poros na MP também foi relacionada à ação antifúngica do hidrocloreto de poli-hexametilenoguanidina (PHMGH) através de testes que também utilizaram vesículas membranosas artificiais similares a MP de *C. albicans* contendo diferentes FD (CHOI et al., 2016). O PHMGH facilitou o efluxo de aproximadamente 60% da FD4 (1,4 nm), 40% da FD10 (2,3 nm), 10% da FD20 (3,3 nm) e 5,5% da FD40 (4,5 nm), sugerindo que houve formação de poros onde a maioria tinha o tamanho entre 2,3 e 3,3 nm. Assim a MP teria boa parte de suas funções comprometidas, havendo perda de íons, despolarização e efluxo de K<sup>+</sup> (CHOI et al., 2016). Enfatizando que as alterações na MP, causadas tanto pelo *Silymarin* quanto pelo PHMGH, foram responsáveis pela inviabilidade fúngica, os autores concluíram ainda que tais efeitos se estendem a despolarização da membrana com efluxo de K<sup>+</sup> e diminuição de sua fluidez, mas não indicaram que tais efeitos fazem qualquer relação com o ergosterol (CHOI et al., 2016; YUN, LEE, 2017).

Um enzima importante na MP é a ATPase (MP-ATPase) ou bomba de prótons, esta exerce papel fundamental no equilíbrio eletroquímico e osmótico intracelular e a sua inibição foi associada a interrupção do crescimento de *C. albicans* (KHAN et al., 2012; SAMBER et al., 2015). Buscando encontrar o mecanismo antifúngico do óleo essencial de

*Menthapiperita* (Lamiaceae) (OEM) e seus principais constituintes, estimou-se a atividade de MP-ATPase através do ensaio de efluxo de H<sup>+</sup> com e sem indução por glicose e notou-se a inibição da extrusão de H<sup>+</sup>. Quando não houve indução por glicose, o OEM inibiu 47 e 52% em cepas não resistentes e resistentes, respectivamente, já com indução de glicose ele foi capaz de inibir 44 e 38%, e a inibição pelos constituintes isolados foi próxima a do OEM (SAMBERet al., 2015).

Em outra pesquisa, a inibição da MP-ATPase também foi relacionada com a ação antifúngica dos fitoquímicos curcumina (CUR) e  $\alpha$ -metil-cinamaldeído (MCD) utilizando o mesmo ensaio citado anteriormente frente a isolados padronizados-sensíveis, clínico-sensíveis e clínico-resistentes de *Candida* spp. A CUR inibiu o efluxo de H<sup>+</sup> entre 38,83-50,37% sem glicose e 24,34-32,83% com glicose, já o MCD inibiu entre 79,42-82,57% sem glicose e 52,69-54,34% com glicose, os efeitos se refletiram ainda na acidificação intracelular dos isolados (Khanet al., 2012). Estes dados sugerem a MP-ATPase como um alvo terapêutico promissor principalmente para produtos naturais, pois demonstram seu potencial antifúngico sobre ela (SAMBERet al., 2015; BEAUVet al., 2015).

Um perfil quimiogenômico realizado com o quitosano e diferentes mutantes de *Saccharomyces cerevisiae*, observou que cepas com deleções de genes envolvidos na biossíntese de esfingolípídios (*ipt1* $\Delta$ , *skn1* $\Delta$ , *lcb3* $\Delta$ ), indicando que estes poderiam ser alvo para antifúngicos (GALVÁN MÁRQUEZ et al., 2013) como foi visto em estudos anteriores (PALMA-GUERRERO et al., 2010), mas as cepas de maior sensibilidade foram as que apresentaram deleções de genes envolvidos com o material nucleico (este será abordado posteriormente), dessa forma os esfingolípídios não seriam especificamente o alvo

principal do quitosano, de acordo com o estudo (GALVÁN MÁRQUEZ et al., 2013).

### *Parede Celular*

Por ser uma estrutura não presente em células de animais, a parede celular (PC) se torna naturalmente um alvo de ampla utilização na terapêutica. Para exemplificar, têm-se os fármacos que atuam sobre a PC de bactérias, muito utilizados na clínica médica (PATEL, GOYAL, 2017). A PC de alguns fungos possui quitina em sua composição, um polissacarídeo essencial que não está presente em células humanas e de muitos vertebrados e é responsável por sua forma, rigidez e resistência. As principais proteínas envolvidas na síntese e regulação de quitina são as quitinas sintases (QS) e a proteína quinase C (PKC) (via de sinalização) (LOGUERCIO-LEITE et al., 2006; PATEL, GOYAL, 2017).

Nicomocinas e polioxinas são inibidores potentes da síntese de quitina, porém nunca foram utilizados pela medicina por não apresentarem eficácia em testes *in vivo*. Sendo assim, desenvolveu-se alguns análogos afim de melhorar as características moleculares e assim, torna-las clinicamente viáveis. Entretanto, não houve sucesso e nenhum deles seguiu para testes clínicos (CHAUDHARY et al., 2013). Neste contexto, foram planejados 20 fosforamidas derivados da cumarina, não análogas a nicomicinas e polioxinas, e avaliadas contra *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus* e *A. fumigatus*, estas apresentaram excelentes concentrações mínimas inibitórias (CIM) que variaram entre 1 e 128 µg/ml (JI et al., 2016).

Investigou-se ainda se o modo de ação das fosforamidas envolvia a inibição da QS, no qual foi observado um resultado positivo contra enzimas extraídas a partir de *Candidatropicalis*. Através da utilização de um conjugado de germe de trigo, que se liga a quitina emitindo fluorescência a 600 nm, foi possível verificar que todos os compostos inibiram a QS e um deles apresentou inibição de 90%, valor superior a polioxina b, fármaco padrão, que demonstrou 82% de inibição. Considerando a diferença química entre as fosforamidas participantes deste estudo e os antigos inibidores de QS, têm-se a expectativa que apresentem melhores resultados *in vivo* e futuramente venham ser utilizadas clinicamente no tratamento de infecções fúngicas (JI et al., 2016).

Em contrapartida, um estudo realizado com *Sporotrixschenckii* analisou a ação da CUR e descreveu a não inibição da biossíntese de quitina, mas sua acumulação e deslocalização. O *S. schenckii* foi tratado em concentração subletal de CUR (64 µg/mL) e analisado por reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, que mostrou influência da CUR sobre as QS 1 e 3 e a PKC, hiper-expressas 700, 10.000 e 1000 vezes, respectivamente. Este resultado sugere que a CUR possivelmente regulou a síntese de quitina através da via de sinalização PKC, não sendo possível confirmar se o mecanismo da CUR é exatamente a acumulação, mas ofereceu evidências que indicam essa relação. A acumulação e a exposição de quitina, descrito no estudo, potencializou a depuração dos fungos e a diminuição dos fungos em camundongos, sugerindo uma baixa na virulência de *S. schenckii* causada pela CUR (HUANG et al., 2016). Dessa forma, a perturbação da quitina e da sua biossíntese mostrou

que ainda é uma área terapêutica promissora a ser explorada e vêm exibindo ótimos resultados.

A CUR foi citada em duas publicações que avaliavam sua ação sobre regiões distintas, porém ambas foram positivas (MP e parede celular). A dualidade pode ser de extrema serventia caso este composto venha a evoluir nas pesquisas e se torne um agente antifúngico utilizado clinicamente, entretanto mais estudos são necessários para esclarecer esta possibilidade (KHAN et al., 2012; HUANG et al., 2016). Tanto a MP quanto a parede celular caracterizam envoltórios importantes para a célula fúngica e possuem importantes pontos de interesse terapêutico, a primeira tem suas funções voltadas ao controle químico entre o meio intracelular e extracelular, já a segunda está principalmente ligada a proteção física, patogenicidade e reconhecimento celular. Na tabela 1 está descrito resumidamente os alvos encontrados nos envoltórios celulares abordados nesta revisão.

**Tabela 1:** Alvos encontrados na MP e parede celular pesquisados para o desenvolvimento de novos antifúngicos.

	ALVO	COMPOSTO	REFERÊNCIA
<b>Membrana Plasmática</b>	Perturbação	<i>Silymarin</i>	Yunet et al., 2017
		Hydrochloro de poli-hexametilenoguanidina	Choiet et al., 2016
	ATPase	Óleo essencial de <i>Menthapiperita</i>	Samberet et al., 2015
		Curcumina	Khan et al., 2012
		$\alpha$ -metil-cinamaldeído	
Esfingolipídeos (alvo secundário)	Quitosano	Galván et al., 2013	
<b>Parede Celular</b>	Quitina Sintase	Fosforamidascumarinicas	Ji et al., 2015
	Quitina: Acumulação e deslocalização	Curcumina	Huang et al., 2016

### *Mitocôndria*

A mitocôndria é uma organela extremamente importante para a produção de ATP e funcionamento de toda célula fúngica. Um estudo objetivou analisar a forma de ação do ácido propiônico (PPA), conservante aplicado na indústria de alimentos, e concluiu que seu poder fungicida está relacionado a danos sofridos pelas mitocôndrias de *C. albicans*, utilizando vários corantes fluorescentes específicos em cada teste. Além de disfunção do potencial da membrana mitocondrial, houve a movimentação de íons de cálcio do retículo endoplasmático para o citosol e este excesso levou a concentrações tóxicas no interior das mitocôndrias na tentativa de manter níveis citoplasmáticos toleráveis (YUN, LEE, 2016).

Notou-se que o citocromo C foi liberado da mitocôndria para o citosol prejudicando a célula, uma vez que este induz a ativação de moléculas apoptóticas, confirmado pelo aumento de metacaspases, fosfatidilserina, fragmentos de DNA e espécies reativas de oxigênio quando comparadas ao controle<sup>40</sup>. Estes efeitos reforçam o potencial terapêutico relacionado a mitocôndria dos fungos, tendo em vista a percepção destes danos mitocondriais quando em outras análises *in vitro* utilizando peptídeos encontrados no sistema imune de centopeias, Escolopendina 1 (LEE et al., 2016) e 2 (LEE et al., 2016b), e ao monoterpeno Nerol (TIAN et al., 2017), estudados com o objetivo de contribuir para tratamento de micoses

No interior da mitocôndria existem várias estruturas importantes para seu funcionamento, duas delas são a Mia40 e a Erv1, proteínas envolvidas na oxidação e importação de outros peptídeos ricos em cisteínas para o espaço

intermembranar e que exercem estas funções de modo interligado uma com a outra (NEAL et al., 2015). Um sofisticado estudo teve a finalidade de encontrar o mecanismo de ação contra células e biofilmes fúngicos exercido pela auranofina (THANGAMANI et al., 2017), um anti-reumático que apresenta atividade sobre diversos microrganismo patológicos, incluindo helmintos (ANGELUCCI et al., 2009), protozoários (DEBNATH et al., 2012) e bactérias (HARBUT et al., 2015).

Inicialmente, o estudo avaliou a sensibilidade de diversas cepas de *Candida* spp. e *Cryptococcus* spp. apresentando valores de CIM entre 16 e 0,5 µg/ml e *in vitro*, em seguida, investigou-se o mecanismo antifúngico realizando um perfil quimiogenômico de *S. cerevisiae* acompanhados de vários testes bioquímicos utilizando mitocôndrias purificadas de leveduras (THANGAMANI et al., 2017).

O perfil quimiogenômico é uma técnica extremamente específica para buscar mecanismos desconhecidos. O experimento resultou em três cepas heterozigóticas – *mia40*Δ, *acn9*Δ e *coa4*Δ – exibiram haploinsuficiência induzida pela auranofina e alta sensibilidade, em especial a *mia40*Δ cuja a cepa foi a mais sensível. Outra cultura com deleção *evr1*Δ demonstrou sensibilidade moderada, levando os autores a proporem que a atuação da auranofina está ligado a via Mia40-Evr1 (THANGAMANI ET AL., 2017).

A confirmação desta hipótese foi obtida quando os testes bioquímicos indicaram que a auranofina induziu a diminuição da importação de Cmc1 (importante proteína intermembranar de ligação com o cobre) cujo transporte para o interior da mitocôndria é feito através da via Mia40- Evr1. Este perfil traz expectativas de possível utilização do anti-reumático para o tratamento de micoses considerando que o fármaco é



administrado clinicamente, e já existe conhecimento de sua segurança, bem como aponta minuciosamente um mecanismo muito recente nos estudos terapêuticos e que merece ser mais explorado (THANGAMANI et al., 2017).

### *Sistema Oxi-Redução*

O sistema redox, contribui para o bom funcionamento intracelular dos fungos. Nele estão envolvidos os compostos chamados espécies reativas de oxigênio (EROs), que incluem radicais livres ou substâncias oxigenadas de alto potencial reativo como o peróxidos ( $O_2^-$ ), hidróxido ( $^-OH$ ), carbonato ( $CO_3^-$ ), hidroperóxido ( $HO_2$ ), óxido nítrico (NO), nitrito ( $NO_2^-$ ), entre outros (GRAVES, 2012). As ERO estão presentes em inúmeros reações biológicas fundamentais como a respiração celular e sinalização apoptótica. Porém quando o sistema enzimático não é capaz de controlar os níveis dessas moléculas é gerado o estresse oxidativo ou desequilíbrio redox (CURTIN et al., 2002; GRAVES, 2012; YUN, LEE, 2016).

Já se sabe que este estresse também é um efeito secundário que contribui na ação fungicida de medicamentos comerciais como anfotericina B (MESA-ARANGO et al., 2014), fluconazol (MAHL et al., 2015) e caspofungina (YU et al., 2016). Entretanto os estudos consultados mostram o potencial do sistema redox como mecanismo primário para o desempenho de novos fármacos.

Uma recente pesquisa analisou o potencial inibitório de um organoselênio, “*ebsele*n”, contra 20 cepas de *Candida* spp. (*C. albicans*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*) e 17 cepas de *Cryptococcus* spp. (*C. neoformans* e *C. gatti*), bem como o mecanismo de ação exercido por ele (THANGAMANI et al.,

2017b). Observou-se resultados de potente ação fungicida entre 0,5 a 2  $\mu\text{g/ml}$  para espécies *Candida* spp. e 0,5 a 1  $\mu\text{g/ml}$  para as *Cryptococcus* spp., como também foi percebido um mecanismo associado ao sistema redox com aumento dos níveis de ERO. Utilizando o perfil quimiogenômico por haploisuficiência induzida pelo *ebsele*n, notou-se a sensibilidade de várias cepas, sendo que duas delas com deleção heterozigóticas (*gsh1* $\Delta$  e *gsh2* $\Delta$ ), que codificam genes envolvidos na síntese de glutathione (GSH) foram as mais sensíveis (THANGAMANI et al., 2017b).

Posterior a este resultado, analisou-se o organoselênio como inibidor das proteínas *gsh1* e *gsh2* utilizando cepas mutantes com deleção haplóide de *gsh1* $\Delta$  e *gsh2* $\Delta$ , hipótese negada visto que não foi notado resistência. Assim, este dado sugere que a ação não é diretamente sobre as proteínas que sintetizam a GSH, mas possivelmente no seu metabolismo<sup>54</sup>. Sendo a GSH molécula antioxidante importante no equilíbrio redox, foi dosado os seus níveis em células tratadas, como também os níveis de ERO. A GSH apresentou expressão diminuída enquanto ERO esteve em doses elevadas. Por fim, um teste de suplementação de GSH mostrou a reversão da inibição do crescimento e confirmou que a diminuição de GSH pelo *ebsele*n, e consequente elevação de ERO, foi responsável pela ação antifúngica do composto (THANGAMANI et al., 2017b).

Outra pesquisa evidenciou o potencial da timoquinona em perturbar o sistema redox, esta interferência foi dita como causadora da morte de leveduras e não a consequência dela. Células de *C. albicans* apresentaram baixo potencial eletrônico em sua membrana mitocondrial e despolarização significativa resultante do aumento de ERO intracelular. Também foi notado

e estimado a diminuição da concentração de GSH, que foi consumido na tentativa eliminar radicais livres e ERO nocivos. Não houve estabilização do estresse oxidativo, o que levou a morte das células (ALMSHAWIT et al., 2017). Não foi possível indicar como se deu o aumento dos níveis de ERO, mas este estudo reforça a relevância do sistema oxi-redução para o fungo, sendo assim um possível alvo para futuros antifúngicos clínicos.

### *Conteúdo Nucleico e Síntese de Proteínas*

Em busca de informações quanto a ação antifúngica do quitosano, um perfil quimiogenômico foi traçado expondo cepas geneticamente modificadas de *S. cerevisiae* a ele. Entre os mutantes de supressão haplóide mais inibidos identificados, notou-se 7 tipos funcionais principais pertencentes a grupos ortólogos eucarióticos, sendo quatro delas responsáveis por 71% dos mutantes. Verificou-se que várias cepas mutantes apresentavam deleções de genes envolvidos na biossíntese de proteína, como genes que codificam proteínas ribossomais, já outros apresentavam deleções de genes envolvidos no ciclo celular e processamento de DNA, estes dados foram condizentes com a hipótese de que o quitosano atuaria sobre o material nucleico e na síntese de proteínas. Um número menor de mutantes, porém significativo, representam deleções que produzem efeitos não vesiculares, troca iônica, transporte endossomal e biogênese da membrana celular (GALVÁN MÁRQUEZ et al., 2013).

Inibidores de folato são comuns na terapêutica para tratamento de tumores, infecções por protozoários e bactérias. Sendo o ácido fólico essencial para a síntese de DNA também

para os fungos, grupos de pesquisas tentam encontrar um compostos antifolato capaz de exercer ação fungicida que possa se tornar um novo medicamento. A inibição eficaz da diidrofolato redutase (DHFR) produz um bloqueio na síntese da timidilato, substrato essencial na formação de DNA, conduzindo à morte. Como os seres humanos também dependem da DHFR é importante que haja inibição seletiva da enzima fúngica. Felizmente, existem várias diferenças significativas que podem ser exploradas entre a enzima humana quando comparada com a DHFR de fungos (G-DAYANANDAN et al., 2014; BARI et al., 2014).

Estudos de acoplamento *in silico* visaram analisar a interação de uma série de 20 derivados quinolínicos, previamente sintetizados, com o DNA e proteínas nucleicas na tentativa de justificar a ação antifúngica destes compostos<sup>59</sup>. No estudo, foi possível encontrar valores de inibição para *A. fumigatus* e *C. albicans* variando de 2,5 a 50,0 µg/mL através do método de difusão em disco. Através do estudo de docking utilizando o programa *Surflex-Dock*, foi possível sugerir que todos os compostos testados apresentam diferentes modos de ligação com os sítios ativos por ligações de hidrogênio com DHFR. Estas demonstraram alta atividade antifúngica, sugerindo que a interação com esta enzima possivelmente está relacionado ao seu comportamento antifúngico. A presença dos átomos de nitrogênio nos heterociclos que constituem o esqueleto básicos das moléculas foi importante para a interação (SHAIKH et al., 2017).

Em relação ao RNA, as aminoacil-tRNA sintases são componentes do maquinário de tradução proteica que catalisam a esterificação de um aminoácido específico a um tRNA correspondente, contribuindo na produção de proteínas. Estas

estruturas foram estudadas como possível alvo terapêutico contra fungos patogênicos humanos, através da distribuição genômica em *Aspergillus niger*, *C. albicans* e *Cryptococcus neoformans*. A avaliação foi realizada utilizando informações disponíveis em bases de dados e sistemas de alinhamento e modelagem genética. Investigou-se a ocorrência de homólogos entre os três patógenos, como também em humanos, somando um total de 29, 28 e 26 subtipos, respectivamente, distribuídos no citoplasma, mitocôndria e núcleo (DATT, SHARMA, 2014).

Para *A. niger* a principal distinção foi notada na glutamyl-tRNAsintase cujo não possui uma região *N*-terminal que está presente nos homólogos humanos e de outros fungos, porém apresenta um domínio *C*-terminal o qual se conhece a função. Em *C. albicans* também se notou variação na mesma enzima, porém ela agora tem um domínio adicional de glutathione-S-transferase unido a porção comum *N*-terminal. Outra grande diferença é o *N*-terminal incomum que não é demonstrado em humanos, *A. niger* ou *C. neoformans*, mas evidente em metionina-tRNAsintase de *C. albicans*. Já em *C. neoformans* a tirosina-tRNAsintase se mostrou singular, pois possuía um *N*-terminal associado a um módulo proteico SAICAR e este não foi encontrado em nenhuma das outras espécies ou em humanos (DATT, SHARMA, 2014).

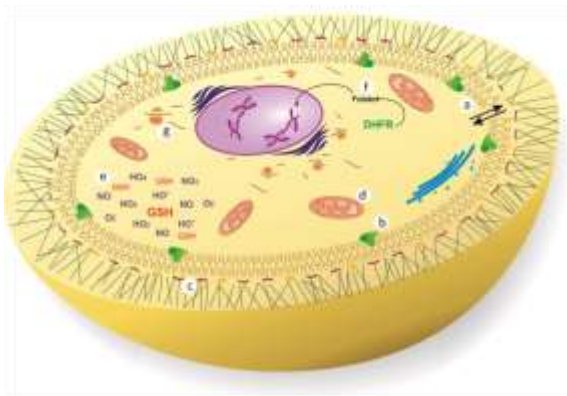
As aminocil-tRNAsintases dos fungos partilham algumas similaridades com seus homólogos humanos, porém, muitas dessemelhanças conformacionais e estruturais foram relatadas, estendendo o conhecimento da enzimologia comparada entre micoses e humanos. As propriedades bioquímicas e genéticas fornecem subsídio para a busca de agentes antifúngicos que atuem sobre tais

## AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA AGENTES ANTIFÚNGICOS

estruturas e assim possam contribuir para o controle terapêutico das infecções fúngicas (DATT, SHARMA, 2014).

De forma resumida, os alvos abordados neste estudo estão descritos na figura 1, onde também está indicado sua localização na célula fúngica.

**Figura 1:** Localização celular e descrição dos novos alvos antifúngicos.



**(a)** perturbação da membrana plasmática com formação de poros, desequilíbrio iônico e despolarização; **(b)** ATPase de membrana plasmática; **(c)** Quitina sintase, acumulação e deslocalização de quitina; **(d)** perturbação mitocondrial, ATPase mitocondrial, Mia40-Erv1; **(e)** sistema redox, depleção de GSH; **(f)** inibição da diidrofolato redutase (síntese de DNA); **(g)** inibição de aminocil-tRNA sintase (síntese de proteínas).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços da ciência e o enfoque dado às infecções fúngicas, devido a problemas relacionados a resistência, terapia medicamentosa e altas taxas de mortalidade, têm possibilitado o aprofundamento e direcionamento das pesquisas, contribuindo no desenvolvimento de farmacoterapias eficientes

## AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA AGENTES ANTIFÚNGICOS

e seguras. No presente estudo, observou-se diferentes áreas das ciências da saúde, biologia e biotecnologia convergindo para desenvolver agentes antifúngicos que atuem nas mais diversas regiões e componentes celulares do fungo, sendo a seletividade o principal desafio.

Algumas organelas já são alvos de antifúngicos usuais, porém são complexas e possuem vários meios de perturbação ou inibição. Mesmo em tempos onde a gama de conhecimento é bastante vasta, a parcela desconhecida ainda é incalculável. Existe muito a se descobrir quanto a bioquímica e fisiologia dos fungos patogênicos e sua relevância terapêutica. Os esforços científicos aqui apresentados apontam uma resposta ao crescimento das complicações relacionadas a micoses e demonstram ser promissores para o fortalecimento do arsenal terapêutico antifúngico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, D.; WILSON, D.; DREW, R.; PERFECT, J. Azole antifungals: 35 years of invasive fungal infection management. **Expert Rev Anti Infect Ther.** V.13, n.6, p.787-798, 2015.

ALMSHAWIT, H.; MACREADIE I. Fungicidal effect of thymoquinone involves generation of oxidative stress in *Candida glabrata*. **Microbiol Res,** v.195, p.81-88, 2017.

ANGELUCCI, F.; SAYED, A.A.; WILLIAMS, D.L.; BOUMIS, G.; BRUNORI, M.; DIMASTROGIOVANNI, D.; MIELE, A.E.; PAULY, F.; BELLELLI, A. Inhibition of *Schistosoma mansoni* thioredoxin-glutathione reductase by Auranofin: Structural and kinetic aspects. **J Biol Chem,** v.284, n.42, p. 28977-28985, 2009.

BARI, S.B.; HASWANI, N.G. Design, synthesis and molecular docking study of thienopyrimidin-4(3H)-thiones as antifungal agents. **J Saudi Chem Soc,** v.21, p.S264-S274, 2014.

AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA  
AGENTES ANTIFÚNGICOS

- BEAUV, U.P.; KONGSTAD, K.T.; WUBSHET, S.G.; KJELLERUP, L.; WINTHER, A.L.; STAERK, D. Fitoterapia Fungal plasma membrane H<sup>+</sup>-ATPase inhibitory activity of o-hydroxybenzylated flavanones and chalcones from. **Fitoterapia**, v.105, p.102-106, 2015.
- BICANIC, T.; BOTTOMLEY, C.; LOYSE, A.; MUZOORA, C.; TASEERA, K.; JACKSON, A.; PHULUSA, J.; HOSSEINIPOUR, M.C.; VAN DER HORST, C.; LIMMATHUROTSAKUL, D.; WHITE, N.J.; WILSON, D.; WOOD, R.; MEINTJES, G.; HARRISON, T.S.; JARVIS, J.N. Toxicity of amphotericin B deoxycholate-based induction therapy in patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. **Antimicrob Agents Chemother**, v.59, n.12, p.7224-7231, 2015.
- BLUM, G.; HÖRTNAGL, C.; JUKIC, E.; ERBEZNIK, T.; PÜMPPEL, T.; DIETRICH, H.; NAGL, M.; SPETH, C.; RAMBACH, G.; LASS-FLÖRL, C. New insight into amphotericin B resistance in *Aspergillus terreus*. **Antimicrob Agents Chemother**, v.57, n.4, p.1583-1588, 2013.
- CHAUDHARY, P.M.; TUPE, S.G.; DESHPANDE, M.V. Chitin Synthase Inhibitors as Antifungal Agents. **Mini Rev Med Chem**, v.13, n.2, p.222-236, 2013.
- CHEN, B.; ZHANG, T.; BOND, T.; GAN, Y. Development of quantitative structure activity relationship (QSAR) model for disinfection byproduct (DBP) research: A review of methods and resources. **J Hazard Mater**, v.299, p.260-279, 2015.
- CHEN, Y.C.; LAI, M.H.; WU, C.Y.; LIN, T.C.; CHENG, A.H.; YANG, C.C.; WU, H.Y.; CHU, S.C.; KUO, C.C.; WU, Y.F.; LIN, G.C.; TSENG, M.N.; TSAI, Y.C.; LIN, C.C.; CHEN, C.Y.; HUANG, J.W.; LIN, H.A.; CHUNG, C.L. The Genetic Structure, Virulence, and Fungicide Sensitivity of *Fusarium fujikuroi* in Taiwan. **Phytopathology**, v.106, n.6, p.624-635, 2016.
- CHOI, H.; KIM, K.J.; LEE D.G. Antifungal activity of the cationic antimicrobial polymer-polyhexamethylene guanidine hydrochloride and its mode of action. **Fungal Biol**, v.121, n.1, p.53-60, 2016.
- CHOI, H.; LEE, D.G. Antifungal activity and pore-forming mechanism of astacidin 1 against *Candida albicans*. **Biochimie**, v.105, p.58-63, 2014.
- CIESIELSKI, F.; GRIFFIN, D.C.; LORAINE, J.; RITTIG, M.; DELVES-BROUGHTON, J.; BONEV, B.B. Recognition of Membrane Sterols by Polyene Antifungals Amphotericin B and Natamycin, A (13)C MAS NMR Study. **Front cell Dev Biol**, v.4, n.57, 2016.



AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA  
AGENTES ANTIFÚNGICOS

COUTO, F.M.; MACEDO, D.P.; NEVES, R.P. Fungemia in a university hospital: an epidemiological approach. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.44, n.6, p.745-748, 2011.

CURTIN, J.F.; DONOVAN, M.; COTTER, T.G. Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. **J Immunol Methods**, v.265, n.1-2, p.49-72, 2002.

DATT, M.; SHARMA, A. Novel and unique domains in aminoacyl-tRNA synthetases from human fungal pathogens *Aspergillus niger*, *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. **BMC Genomics**, v.15, n.1, p.1069, 2014.

DEBNATH, A.; PARSONAGE, D.; ANDRADE, R.M.; HE, C.; COBO, E.R.; HIRATA, K.; CHEN, S.; GARCÍA-RIVERA, G.; OROZCO, E.; MARTÍNEZ, M.B.; GUNATILLEKE, S.S.; BARRIOS, A.M.; ARKIN, M.R.; POOLE, L.B.; MCKERROW, J.H.; REED, S.L. A high-throughput drug screen for *Entamoeba histolytica* identifies a new lead and target. **Nat Med**, v.18, n.6, p.956-960, 2012.

DEL PRINCIPE, M.I.; SARMATI, L.; CEFALO, M.; FONTANA, C.; DE SANTIS, G.; BUCCISANO, F.; MAURILLO, L.; DE BELLIS, E.; POSTORINO, M.; SCONOCCHIA, G.; DEL POETA, G.; SANGUINETTI, M.; AMADORI, S.; PAGANO, L.; VENDITTI, A. A cluster of *Geotrichum clavatum* (*Saprochaete clavata*) infection in haematological patients: a first Italian report and review of literature. **Mycoses**, v.59, n.9, p.594-601, 2016.

DOUGLAS, L.M.; KONOPKA, J.B. Plasma membrane organization promotes virulence of the human fungal pathogen *Candida albicans*. **J Microbiol**, v.54, n.3, p.178-191, 2016.

FERNÁNDEZ-RUIZ, M.; GUINEA, J.; PUIG-ASENSIO, M.; ZARAGOZA, Ó.; ALMIRANTE, B.; CUENCA-ESTRELLA, M.; AGUADO, J.M.; CANDIPOP, PROJECT.; GEIH-GEMICOMED, (SEIMC); REIPI. Fungemia due to rare opportunistic yeasts: data from a population-based surveillance in Spain. **Med Mycol**, p.myw055, 2016.

GALVÁN MÁRQUEZ, I.; AKUAKU, J.; CRUZ, I.; CHEETHAM, J.; GOLSHANI, A.; SMITH, M.L. Disruption of protein synthesis as antifungal mode of action by chitosan. **Int J Food Microbiol**, v.164, n.1, p.108-112, 2013.

G-DAYANANDAN, N.; PAULSEN, J.L.; VISWANATHAN, K.; KESHIPEDDY, S.; LOMBARDO, M.N.; ZHOU, W.; LAMB, K.M.; SOCHIA,

AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA AGENTES ANTIFÚNGICOS

A.E.; ALVERSON, J.B.; PRIESTLEY, N.D.; WRIGHT, D.L.; ANDERSON, A.C. Propargyl-linked antifolates are dual inhibitors of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. **J Med Chem**, v.57, n.6, p.2643-2656, 2014.

GRAVES, D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology. **J Phys D Appl Phys**, v.45, n.45, p.263001-263042, 2012.

GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estud. Avançados**, v.24, n.70, p.81-98, 2010.

HARBUT, M.B.; VILCHÈZE, C.; LUO, X.; HENSLER, M.E.; GUO, H.; YANG, B.; CHATTERJEE, A.K.; NIZET, V.; JACOBS, W.R.; SCHULTZ, P.G.; WANG, F. Auranofin exerts broad-spectrum bactericidal activities by targeting thiol-redox homeostasis. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.112, n.14, p.4453-4458, 2015.

HUANG, L.; ZHANG, J.; SONG, T.; YUAN, L.; ZHOU, J.; YIN, H.; HE, T.; GAO, W.; SUN, Y.; HU, X.; HUANG, H. Antifungal curcumin promotes chitin accumulation associated with decreased virulence of *Sporothrix schenckii*. **Int Immunopharmacol**, v.34, p.263-270, 2016.

JI, Q.; GE, Z.; GE, Z.; CHEN, K.; WU, H.; LIU, X.; HUANG, Y.; YUAN, L.; YANG, X.; LIAO, F. Synthesis and biological evaluation of novel phosphoramidate derivatives of coumarin as chitin synthase inhibitors and antifungal agents. **Eur J Med Chem**, v.108, p.166-176, 2016.

KATHIRAVAN, M.K.; SALAKE, A.B.; CHOTHE, A.S.; DUDHE, P.B.; WATODE, R.P.; MUKTA, M.S.; GADHWE, S. The biology and chemistry of antifungal agents: A review. **Bioorg Med Chem**, v.20, n.19, p.5678-5698, 2012.

KHAN, N.; SHREAZ, S.; BHATIA, R.; AHMAD, S.I.; MURALIDHAR, S.; MANZOOR, N.; KHAN, L.A. Anticandidal activity of curcumin and methyl cinnamaldehyde. **Fitoterapia**, v.83, n.3, p.434-440, 2012.

KUSHIMA, H.; TOKIMATSU, I.; ISHII, H.; KADOTA, J. Antifungal susceptibility and drug-resistant mechanism of *Trichosporon*. **Med Micol J**, v.56, p.123-128, 2015.

LEE, H.; CHOI, H.; KO, H.J.; WOO, E.R.; LEE, D.G. Antifungal effect and mode of action of gliochidioboside against *Candida albicans* membranes. **Biochem Biophys Res Commun**, v.444, n.1, p.30-35, 2014.

LEE, H.; HWANG, J.S.; LEE, D.G. Scolopendin 2 leads to cellular stress response in *Candida albicans*. **Apoptosis**, v.21, n.7, p.856-865, 2016.

AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA  
AGENTES ANTIFÚNGICOS

LEE, H.; HWANG, J.S.; LEE, D.G. Scolopendin, an antimicrobial peptide from centipede, attenuates mitochondrial functions and triggers apoptosis in *Candida albicans*. **Biochem J**, 2016.

LIN, Y.Y.; SHIAU, S.; FANG, C.T. Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: A case-control study. **PLoSOne**, v.10, n.3, 2015.

LOGUERCIO-LEITE, C.; GROPOSO, C.; DRESCHLER-SANTOS, E.R.; FIGUEIREDO, N.A particularidade de ser um fungo – I. Constituintes celulares. **Biotemas**, v.19, n.2, p.17-27, 2006.

MAHL, C.D.; BEHLING, C.S.; HACKENHAAR, F.S.; DE CARVALHO, E.; SILVA, M.N.; PUTTI, J.; SALOMON, T.B.; ALVES, S.H.; FUENTEFRÍA, A.; BENFATO, M.S. Induction of ROS generation by fluconazole in *Candida glabrata*: Activation of antioxidant enzymes and oxidative DNA damage. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.82, n.3, p.203-208, 2015.

MESA-ARANGO, A.C.; TREVIJANO-CONTADOR, N.; ROMÁN, E.; SÁNCHEZ-FRESNEDA, R.; CASAS, C.; HERRERO, E.; ARGÜELLES, J.C.; PLA, J.; CUENCA-ESTRELLA, M.; ZARAGOZA, O. The production of reactive oxygen species is a universal action mechanism of amphotericin B against pathogenic yeasts and contributes to the fungicidal effect of this drug. **Antimicrob Agents Chemother**, v.58, n.11, p.6627-6638, 2014.

MEZZARI, A.; WLIBBELLING, A. Criptococose em um Hospital Público de Porto Alegre: dados epidemiológicos. **J Infect**, v.2, n.3, p.135-139, 2013.

NAVARRO-MARTÍNEZ, M.D.; GARCÍA-CÁNOVAS, F.; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, J.N. Tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits ergosterol synthesis by disturbing folic acid metabolism in *Candida albicans*. **J Antimicrob Chemother**, v.57, n.6, p.1083-1092, 2006.

NEAL, S.E.; DABIR, D.V.; TIENSON, H.L.; HORN, D.M.; GLAESER, K.; OGOZALEK-LOO, R.R.; BARRIENTOS, A.; KOEHLER, C.M. Mia40 protein serves as an electron sink in the Mia40-Erv1 import pathway. **J Biol Chem**, v.290, n.34, p.20804-20814, 2015.

OLIVEIRA, T.G.L.; CAMBUIM, I.I.F.N.; MENDES, G.P.; SOUZA-MOTTA, C.M. Study of the incidence of fungi isolated from samples of bronchoalveolar lavage, transbronchial biopsy and sputum. **Rev Ciências em Saúde**, v.6, n.1, p.1-11, 2016.

PALMA-GUERRERO, J.; LOPEZ-JIMENEZ, J.A.; PÉREZ-BERNÁ, A.J.; HUANG, I.C.; JANSSON, H.B.; SALINAS, J.; VILLALAIN, J.; READ, N.D.; LOPEZ-LLORCA, L.V. Membrane fluidity determines sensitivity of filamentous fungi to chitosan. **Mol Microbiol**, v.75, n.4, p.1021-1032, 2010.

AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA AGENTES ANTIFÚNGICOS

- PATEL, S.; GOYAL, A. Chitin and chitinase: Role in pathogenicity, allergenicity and health. **Int J BiolMacromol**, v.97, p.331-338, 2017.
- PEMÁN, J.; QUINDÓS, G. Current aspects of invasive diseases caused by *Candida* and other yeast fungi. **Rev IberoamMiccol**, v.33, n.3, p.133-139, 2015.
- PFALLER, M.A. Antifungal drug resistance: Mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. **Am J Med**, v.125, n.(1SUPPL.), 2012.
- RABELO, V.W.; SANTOS, T.F.; TERRA, L.; SANTANA, M.V.; CASTRO, H.C.; RODRIGUES, C.R.; ABREU, P.A. Targeting CYP51 for drug design by the contributions of molecular modeling. **FundamClinPharmacol**, p.37-53, 2016.
- SAMBER, N.; KHAN, A.; VARMA, A.; MANZOOR, N. Synergistic anti-candidal activity and mode of action of *Menthapiperita* essential oil and its major components. **Pharm Biol**, v.53, n.10, p.1496-1504, 2015.
- SANGUINETTI, M.; POSTERARO, B.; LASS-FLORL, C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: Mechanisms and clinical impact. **Mycoses**, v.58, n.S2, p.2-13, 2015.
- SANT, D.G.; TUPE, S.G.; RAMANA, C.V.; DESHPANDE, M.V. Fungal cell membrane - promising drug target for antifungal therapy. **J ApplMicrobiol**, p.1-13, 2016.
- SHAIKH, S.K.J.; KAMBLE, R.R.; SOMAGOND, S.M.; DEVARAJEGOWDA, H.C.; DIXIT, S.R.; JOSHI, S.D. Tetrazolylmethylquinolines: Design, docking studies, synthesis, anticancer and antifungal analyses. **Eur J Med Chem**, v.128, p.258-273, 2017.
- STOVER, K.R.; FARLEY, J.M.; KYLE, P.B.; CLEARY, J.D. Cardiac toxicity of some echinocandin antifungals. **Expert Opin Drug Saf**; v.13, n.1, p.5-14, 2014.
- THANGAMANI, S.; ELDESOUKY, H.E.; MOHAMMAD, H.; PASCUZZI, P.E.; AVRAMOVA, L.; HAZBUN, T.R.; SELEEM, M.N. Ebselen exerts antifungal activity by regulating glutathione (GSH) and reactive oxygen species (ROS) production in fungal cells. **BiochimBiophysActaGen Subj**, v.1861, n.1, p.3002-3010, 2017.
- THANGAMANI, S.; MALAND, M.; MOHAMMAD, H.; PASCUZZI, P.E.; AVRAMOVA, L.; KOEHLER, C.M.; HAZBUN, T.R.; SELEEM, M.N. Repurposing Approach Identifies Auranofin with Broad Spectrum Antifungal Activity That Targets Mia40-Erv1 Pathway. **Front Cell Infect Microbiol**, v.7, n.4, 2017.

AVANÇOS NA DESCOBERTA DE NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS PARA  
AGENTES ANTIFÚNGICOS

TIAN, J.; LU, Z.; WANG, Y.; ZHANG, M.; WANG, X.; TANG, X.; PENG, X.; ZENG, H. Nerol triggers mitochondrial dysfunction and disruption via elevation of Ca<sup>2+</sup> and ROS in *Candida albicans*. **Int J Biochem Cell Biol**, v.85, p.144-122, 2017.

TYAGI, R.; KAUR, A.; SELHI, P.K.; PURI, H.K.; SOOD, N. Disseminated Histoplasmosis: A Fatal Opportunistic Infection in Disguise. **J Lab Physicians**, v.8, n.2, p.129-131, 2016.

VALE-SILVA, L.A.; COSTE, A.T.; ISCHER, F.; PARKER, J.E.; KELLY, S.L.; PINTO, E.; SANGLARD, D. Azole resistance by loss of function of the sterol 5,6-desaturase gene (ERG3) in *Candida albicans* does not necessarily decrease virulence. **Antimicrob Agents Chemother**, v.56, n.4, p.1960-1968, 2012.

WIEDERHOLD, N.P.; PATTERSON, T.F. Emergence of Azole Resistance in *Aspergillus*. **Semin Respir Crit Care Med**, v.36, n.5, p.673-680, 2015.

YU, Q.; ZHANG, B.; LI, J.; ZHANG, B.; WANG, H.; LI, M. Endoplasmic reticulum-derived reactive oxygen species (ROS) is involved in toxicity of cell wall stress to *Candida albicans*. **Free Radic Biol Med**, v.99, p.572-583, 2016.

YUN, D.G.; LEE, D.G. Silymarin exerts antifungal effects via membrane-targeted mode of action by increasing permeability and inducing oxidative stress. **Biochim Biophys Acta–Biomembr**, v.1859, n.3, p.467-474, 2017.

YUN, J.E.; LEE, D.G. A novel fungal killing mechanism of propionic acid. **FEMS Yeast Res**, v.16, n.7, p.1-8, 2016.

## CAPÍTULO 22

# Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018

Miqueas Oliveira Morais da SILVA <sup>1</sup>

Cristina Kelly Toscano GAIÃO <sup>2</sup>

Maria Crislândia Freire de ALMEIDA <sup>3</sup>

Renata Barbosa SANTOS <sup>4</sup>

Lindomar Farias de BELÉM <sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UEPB; <sup>5</sup> Orientadora/Professora do Departamento de Farmácia/UEPB.

miqueas\_morais@hotmail.com.br

**RESUMO:** Cada vez mais o uso terapêutico dos canabinoides presentes na *Cannabis sativa* tem sido discutido, especialmente sobre uma potencial utilidade na epilepsia pediátrica. Nesse contexto, a presente revisão de literatura visa abordar as pesquisas atuais do uso terapêutico da *C. sativa* para esta patologia, incluindo os mecanismos de ações fisiológicos visando o esclarecimento dos benefícios e da eficácia. Foi realizado uma revisão bibliográfica, como resultado das informações encontradas em monografias, teses, dissertações e artigos científicos indexados nas bases SciELO, CAPES, Lilacs e PubMed, entre os anos de 2013 e 2018. Para tanto, utilizou-se os termos: “*Cannabis sativa*”; “canabidiol” e “canabidiol e epilepsia”, nos idiomas português, inglês e espanhol. O descobrimento de um sistema endocanabinóide fez crescer o interesse médico-biológico e deu lugar a numerosas investigações que pretendem conhecer seu papel fisiológico e sua participação em processos patológicos. Referente ao mecanismo de ação do canabidiol não se apresenta totalmente elucidado. Atualmente, quando avaliado a

literatura observa-se várias evidências que despertam interesse clínico no uso dos canabinóides e da sua aplicação terapêutica. São muitos os empecilhos para o desenvolvimento de estudos em longo prazo, sendo esses necessários para esclarecer qual composição exata do produto e qual deve ser a posologia prescrita, tendo como base a faixa terapêutica ideal para cada tratamento.

**Palavras-chave:** Maconha. Sistema endocanabinoide. Tratamento.

## 1 INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa*, nome científico da maconha, apesar de ser uma planta originária da Ásia central, tem grande capacidade de adaptar-se, quanto ao clima, solo e altitude. Ela apresenta substâncias psicoativas, sendo utilizada pelas pessoas para fins recreativos (SANTOS; MIRANDA, 2016).

No entanto, há relatos do uso medicinal da *C. sativa* na farmacopeia chinesa para o tratamento de várias doenças como dores reumáticas, distúrbios intestinais, malária e problemas no sistema reprodutor feminino. Enquanto que na Índia há relatos de seu uso no tratamento de insônia, febre, tosse seca e disenteria (RIBEIRO, 2014). Além disso, outros estudos pré-clínicos e clínicos relataram que o canabidiol (CBD) apresentou efeito antipsicótico, antidepressivo, ansiolítico, além de propriedades neuroprotetoras (FOGAÇA et al., 2014; SCHUBART; SOMMER; FUSAR-POLI, 2014). Já na farmacopeia brasileira, era indicada para diversos tipos de enfermidades, mas no século XX, a planta foi abolida, caindo em desuso como em grande parte do mundo (SANTOS; MIRANDA, 2016).

A *C. sativa* contém mais de 750 substâncias químicas, das quais cerca de 60 são alcalóides, conhecidos como canabinóides. Eles são responsáveis pelas propriedades da planta e ativam receptores no cérebro humano de diferentes maneiras. Dentre esses, existe o CBD que não possui efeitos psicoativos e tem se revelado um grande aliado para o tratamento de algumas doenças. Contudo, tem-se encontrado grande resistência quanto a legalização dessa substância. Em grande parte isso está ligado à representação social que a maconha apresenta ao senso comum, uma vez que ao se falar da mesma associa-se aos efeitos negativos que a droga possui (SANTOS; MIRANDA, 2016).

O uso do CBD foi liberado para ser prescrita pelos médicos do estado de São Paulo pelo Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP) em 9 de outubro de 2014. Além disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) também já liberou o seu uso medicinal por importação para vários casos com a prescrição, laudos médicos e termo de responsabilidade. Entretanto, apesar da liberação, o preço elevado da importação torna essa substância inacessível para a maior parte da população (BENTES, 2015).

Cada vez mais o uso terapêutico dos canabinoides tem sido discutido, aumentando assim o interesse da mídia e a discussão pública sobre a potencial utilidade para a *Cannabis sativa* até mesmo na epilepsia pediátrica (BRUCKI et al., 2015; LORENTZOS; WEBSTER, 2015). Além disso, estudos apontam que até o ano de 2013 existiam aproximadamente 25 anticonvulsivantes disponíveis comercialmente para o tratamento da epilepsia, no entanto, cerca de um terço dos pacientes epiléticos apresentam resistência ao tratamento farmacológico, os quais compõem o grupo intitulado “epilepsia



Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018  
refratária ou farmacoresistente” (POHLMANN-EDEN; WEAVER, 2013).

A epilepsia conceitua-se como sendo uma disfunção do cérebro caracterizada por uma predisposição permanente para gerar crises epiléticas. Apesar de ter outras indicações, a maior parte da literatura, refere-se ao uso do CBD no tratamento dessa enfermidade (ZUBERI; SYMONDS, 2015). Nesse contexto, a presente revisão visa abordar as pesquisas atuais referentes ao uso terapêutico da *C. sativa* para esta patologia, incluindo os mecanismos de ação fisiológicos, visando o esclarecimento dos benefícios e da eficácia tanto para a população quanto para os profissionais da área de saúde.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Realizou-se uma revisão bibliográfica, como resultado das informações encontradas em monografias, teses, dissertações e artigos científicos indexados nas bases SciELO, CAPES, Lilacs e PubMed. A questão norteadora da pesquisa foi a análise de produções científicas que considerassem o uso da *C. sativa* como alternativa para o tratamento da epilepsia. Para tanto foram utilizados os termos: “*Cannabis sativa*”; “canabidiol” e “canabidiol e epilepsia”, nos idiomas português, inglês e espanhol. Adotando-se como critério de inclusão artigos que abordassem a relação entre o uso do CBD no tratamento dessa enfermidade, publicados no período de 2013 a 2018. Dessa forma, foram analisados um total de 31 publicações, sendo 11 artigos de produção nacional e 20 artigos de produção internacional.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Botânica

O “Manual para uso dos laboratórios nacionais de análises de drogas” do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime considera que o vegetal em estudo apresenta apenas uma espécie reconhecida, sendo ela a *Cannabis sativa* L. (Linnaeus) (SMALL, 2015). No tocante a outras espécies relatadas para o gênero (*C. sativa* subsp. *sativa*, *C. sativa* subsp. *indica*, *C. sativa* subsp. *ruderalis*, *C. sativa* subsp. *spontanea*, etc.) atualmente são reconhecidas como subespécies da *C. sativa* L. (SAWLER et al., 2015; SMALL, 2015).

Devido a dificuldade de distinguir as subespécies da planta tanto quimicamente como morfologicamente, uma vez que a canábis apresenta contínuas modificações conforme o ambiente em que foi cultivada, a denominação *C. sativa* é considerada adequada para todas as plantas encontradas deste gênero (SAWLER et al., 2015).

Em se tratando da classificação botânica da cannabis, segundo o United States Department of Agriculture:

**NOME DA ESPÉCIE:** *Cannabis sativa* L.

#### **TAXONOMIA:**

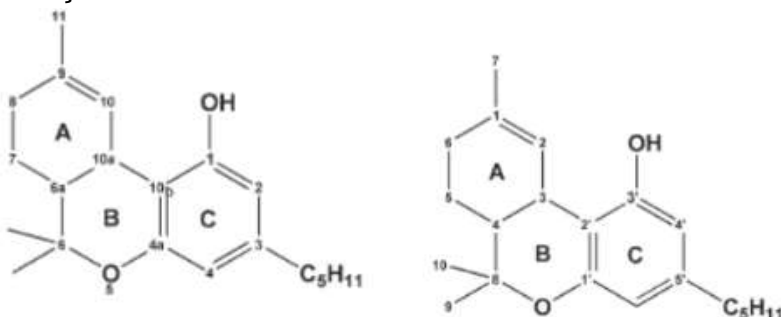
- Reino: Plantae (planta)
- Subreino: Tracheobionta (planta vascular)
- Subdivisão: Spermatophyta (planta com sementes)
- Divisão: Magnoliophyta (planta com flores)
- Classe: Magnoliopsida (Dicotiledônea)
- Subclasse: Hamamelididae
- Ordem: Urticales
- Família: Cannabaceae

- Gênero: *Cannabis* L.
- Espécie: *Cannabis sativa* L.
- Subespécies: *sativa*, *indica*, *ruderalis*, *spontanea*

De acordo com a botânica, observa-se que a planta fêmea apresenta maior quantidade de canabinoides que a planta macho, sendo que esta última apresenta um tempo de vida mais curto morrendo logo a seguir à liberação do pólen, enquanto que a planta fêmea só morre após o amadurecimento das sementes (RIBEIRO, 2014).

### Química dos canabinoides

**Figura 1** : Estrutura do canabinoide com dois sistemas de numeração.

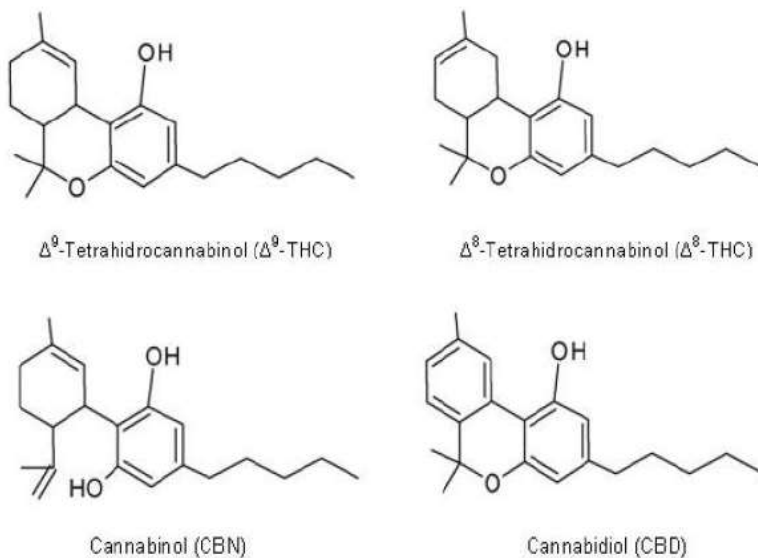


Fonte: (Ribeiro, 2014).

A composição química da *C. sativa* é bastante complexa, atualmente mais de 750 constituintes químicos foram identificados na planta, e destes mais de 100 são classificados como canabinoides, sendo esta classe encontrada unicamente nesta espécie. A estrutura química desses compostos é constituída por uma base carbonada de 21 átomos de carbono, com três anéis: um cicloexano, anel A, um tetrahidropirano, anel B, e um benzeno, anel C. Na Figura1 está representada a

Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018  
estrutura básica dos canabinoides com respectiva numeração (BORILLE, 2016; RADWAN et al., 2015).

**Figura 2:** Estrutura dos quatro canabinoides mais representativos da cannabis sativa.

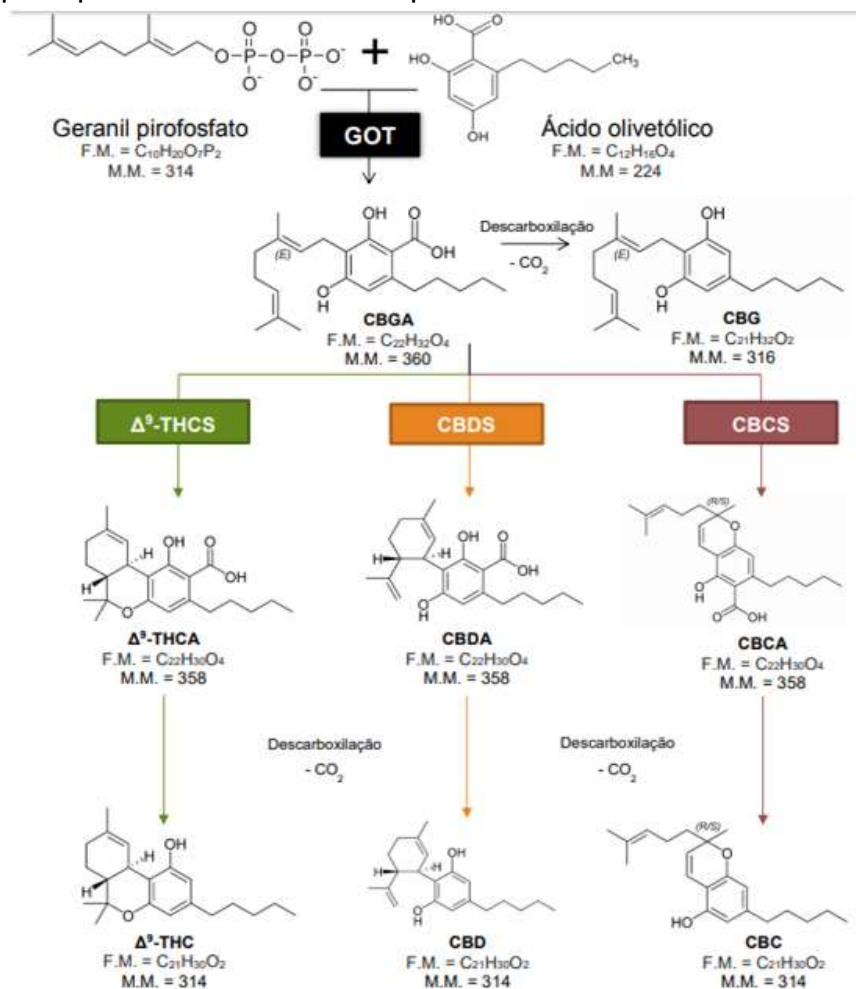


**Fonte:** (Ribeiro, 2014)

Na Figura 2 estão representados os quatro canabinoides mais abundantes, que são: o  $\Delta^9$ -tetra-hidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC), o canabinol (CBN), o canabidiol (CBD) e o  $\Delta^8$ -tetra-hidrocanabinol ( $\Delta^8$ -THC). Os compostos de uma mesma classe geralmente diferem quanto ao número de carbonos da cadeia lateral, podendo variar de 1 a 5 carbonos, mas também podem diferir na posição dos radicais presentes na estrutura básica da classe (BORILLE, 2016). O estudo em questão dará enfoque ao canabidiol (CBD), que além de modular os efeitos eufóricos

Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018  
do  $\Delta^9$ -THC, tem apresentado importantes atividades farmacológicas.

**Figura 3:** Esquema básico da biossíntese vegetal dos principais canabinoides C21 presentes na *Cannabis sativa* L.



Fonte: Borille,2016. BGOT: geranyl pirofosfato-olivetolato geranyl transferase; CBGA: ácido canabigerólico; CBG: canabigerol;  $\Delta^9$ -THCA: ácido  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinólico; CBDA: ácido canabidiólico; CBCA: ácido

Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018  
canabícromênico;  $\Delta 9$ -THCAS: ácido  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinólica sintase; CBDAS: ácido canabidiólica sintase; CBCAS: ácido canabícromênica sintase;  $\Delta 9$ -THC:  $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol; CBD: canabidiol; CBC: canabícromeno.

A via de biossíntese vegetal dos canabinoides tem sido extensivamente estudada nas últimas décadas, sendo consenso na comunidade científica atual a participação de vias alternativas de formação dos canabinoides, cuja origem biossintética são as vias dos terpenoides (DE MEIJER; MANDOLINO, 2015).

### **Sistema endocanabinoide**

A descoberta desse sistema, que está ligado direta ou indiretamente a diversos aspectos da fisiologia e homeostase, tem permitido novas pesquisas sobre o tema e uma nova visão sobre as propriedades da Cannabis (GONCZAROWSKA, 2016).

O sistema endocanabinoide compreende os receptores agonistas endógenos e o aparato bioquímico responsável por sintetizar essas substâncias e finalizar suas ações. Os receptores CB1 e CB2 foram nomeados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (IUPHAR) conforme sua ordem de descoberta. Estes são receptores acoplados à proteína G. No sistema nervoso central, o CB1 está localizado nos terminais nervosos pré-sináptico sendo responsável pela maioria dos efeitos neurocomportamentais dos canabinoides, enquanto o CB2 é o principal receptor de canabinoide no sistema imune podendo expressar-se nos neurônios. Os principais agonistas endógenos de CB1 e CB2 são os derivados do ácido araquidônico (SANTOS & MIRANDA, 2016; FONSECA et al., 2013).

Os endocanabinoídeos, moléculas análogas aos princípios ativos da *C. sativa* são produzidos pelo próprio cérebro e podem se acoplar a outros receptores além do CB1 e do CB2. A descoberta de receptores específicos para canabinóides no cérebro permitiu que os cientistas localizassem também os circuitos nos quais a maconha exerce sua função farmacológica, além de possibilitar o estudo científico da função desses receptores em cada circuito (SANTOS; MIRANDA, 2016).

Entre os canabinóides presentes na cannabis, o mais estudado é o CBD, devido à sua propriedade anticonvulsivante e, especialmente, pela ausência de efeitos psicomiméticos, assim como o risco de desenvolvimento de dependência típicos do  $\Delta$ -9- tetraidrocannabinol (THC) (DEVINSKY et al., 2014; PEDRAZZI et al., 2014).

### **Mecanismo de ação**

Os derivados canabinóides estão ganhando espaço, uma vez que apresentam um mecanismo de ação distinto dos fármacos anticonvulsivantes convencionais e parecem ter efeitos colaterais bem tolerados pelos pacientes (LEO; RUSSO; ELIA, 2016).

O canabidiol, substância a qual daremos enfoque neste estudo, não apresenta mecanismo de ação totalmente elucidado. Contudo, sabe-se que o mesmo não possui afinidade significativa pelo receptor CB1 sendo provável que não atue em receptores específicos tal como o  $\Delta^9$ -THC (PEDRAZZI et al., 2014).

O mecanismo pelo qual o CBD exerce seu efeito anticonvulsivante provavelmente inclui vários mecanismos secundários. Vários autores sugerem que pelo menos dois

sistemas de neurotransmissores parecem estar envolvidos com a gama de efeitos gerados pela *C. sativa*, o sistema endocanabinoide e o serotoninérgico. Dentre os prováveis mecanismos, observa-se que o CBD pode agir como agonista dos receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT<sub>1a</sub> e que modula a concentração de cálcio intracelular, através da inibição dos canais de cálcio. Essa substância apresenta ainda, efeito antiapoptótico e neuroprotetor resultante do seu poder antioxidante contra os radicais livres de oxigênio (ROS) produzidos nos neurônios por libertação excessiva de glutamato. Outros autores afirmam ainda ter capacidade antiinflamatória e de redução da excitabilidade neuronal e a transmissão neuronal (CILIO; THIELE; DEVINSKY, 2014; DEVINSKY et al., 2014; DEVILAT et al., 2014; FRAGUAS-SÁNCHEZ; FERNÁNDEZ-CARBALLIDO; TORRES-SUÁREZ, 2014).

### **Utilização da *C. sativa* no tratamento da epilepsia**

A população exposta ao CBD é composta por pacientes com síndromes epilépticas heterogêneas que não responderam a qualquer outro fármaco, ou tiveram sérias reações adversas com os medicamentos disponíveis no mercado. Neste cenário um composto que tenha qualquer efeito benéfico torna-se potencialmente útil. Os dados científicos até agora disponíveis permitem concluir que o CBD poderá desempenhar um papel importante no tratamento de epilepsias em casos específicos, ainda não definidos cientificamente (BRAGATTI, 2015; BRUCKI et al., 2015; LEÓN, 2015).

O primeiro relato do uso de CBD no tratamento de convulsão foi publicado no dia 4 de fevereiro de 1843 pelo médico irlandês William Brook O'Shaughnessy. Tratava-se de



uma menina indiana com quarenta dias de vida que sofria crises severas de convulsões, as quais não respondiam a nenhum tipo de tratamento aplicado na época, como purgativos e opióides. Embora não se tenha relatos da duração do tratamento, o caso foi controlado com o ajuste da dose e o principal efeito adverso observado foi uma grande sonolência (GONTIJO et al., 2016).

Quando se observa a literatura é possível notar que existem numerosos estudos que demonstram a eficácia anticonvulsiva do CBD em pacientes resistentes aos tratamentos comuns, sendo a maioria dos estudos principalmente na área pediátrica (PORTER; JACOBSON, 2013). Porém, além do mecanismo de ação, a segurança em longo prazo, as propriedades farmacocinéticas e as interações com outros fármacos são ainda inconclusivos (BRUCKI et al., 2015; LEO; RUSSO; ELIA, 2016; DEVINSKY et al., 2014).

Informações advindas de estudos clínicos controlados, principalmente estudos farmacocinéticos ainda permanecem insuficientes, impossibilitando a determinação das doses ideais e a identificação das possíveis interações medicamentosas que podem interferir na eficácia do tratamento ou promover toxicidade (MATOS et al., 2017). As pesquisas clínicas bem conduzidas metodologicamente são limitadas, pois há restrição legal ao uso de medicamentos derivados da cannabis, embora o CBD não possua propriedades psicoativas, como abordado anteriormente. Brucki et al. (2015) relataram que nos Estados Unidos, um estudo foi realizado com um produto contendo 98% de CBD, cujo nome comercial é Epidiolex fabricado pela GW Pharmaceuticals. A dose máxima utilizada foi de 25 mg/kg/dia associada aos medicamentos que o paciente já utilizava. Os resultados dos primeiros pacientes que tinham em média 10 anos demonstraram que 39% deles tiveram redução de 50% de

suas crises. As reações adversas mais comuns foram: sonolência, fadiga, perda ou ganho de peso com aumento ou redução do apetite e diarreia. Todos os pacientes recebiam mais de um fármaco antiepiléptico.

Outro trabalho que demonstrou o efeito anticonvulsivante do CBD foi realizado por Carvalho (2017) com 15 pacientes que sofriam pelo menos uma crise generalizada por semana, mesmo recebendo algum outro anticonvulsivante. No total, 8 pacientes receberam entre 200-300 mg/dia de CBD puro por via oral, durante 8 semanas. Desses pacientes apenas um não obteve melhora clínica. Entre os demais, quatro tiveram as convulsões totalmente abolidas durante o período em que tomaram CBD e três tiveram redução significativa na frequência das crises. Comparando com o estudo apresentado por Brucki et al (2015), percebe-se que os resultados foram bastante positivos e encorajadores, apesar de terem sido utilizadas doses diferentes. No entanto, em ambos não houve a avaliação do CBD na ausência de qualquer outro anticonvulsivante, sugerindo com os dados clínicos obtidos que a substância possui real eficácia como adjuvante no tratamento de convulsões.

Em relação à opinião da população e profissionais sobre o tema, Mathern, Beninsig e Nehlig (2014) realizaram uma pesquisa com pessoas de várias localidades do mundo, sendo a maioria da América do Norte e Europa. Verificaram que a minoria (34%) dos epileptologistas e neurologistas afirmaram que o uso da maconha medicinal já apresentava dados suficientes quanto à segurança e 28% acreditavam na sua eficácia, entretanto 48% deles recomenda o uso em casos mais graves de epilepsia refratária. Por outro lado, quase todos os pacientes e o público afirmaram que era seguro (96%), possuía

eficácia (95%) e 98% recomenda o uso da mesma em casos mais graves de epilepsia refratária. Assim, nota-se que há uma discrepância nas opiniões entre os médicos e a população de uma maneira geral.

A baixa credibilidade ao tratamento em se tratando da opinião do profissional médico pode ser atrelada a um receio apresentado pela maioria quando se trata de medicamentos a base de plantas, principalmente a *C. sativa* que possui ainda pesquisas consideradas inconclusivas com relação ao uso a longo prazo, efeitos colaterais, entre outros aspectos, embora seja claro o efeito terapêutico que a mesma exerce em pacientes com epilepsia. Pode-se relacionar o ponto de vista da população e dos pacientes à influência midiática que geralmente tem apresentado críticas positivas quanto a sua utilização, além do fato que para muitos recorrer a um tratamento alternativo é a última escolha, quando o convencional não surte efeitos positivos na terapia. Portanto, enquanto a evidência científica está pendente, os pais dos pacientes estão formando suas próprias conclusões sobre a eficácia.

Ao entrar no âmbito da família dos pacientes uma pesquisa online com os pais de 19 crianças com síndromes epilépticas pediátricas severas relataram que 84% deles afirmaram notar uma redução na frequência de convulsões enquanto utilizavam o cannabis como tratamento (LORENTZOS; WEBSTER, 2015). León (2015) fez um levantamento e observou que, na maioria dos casos, os pacientes manifestaram uma notável redução nas crises. Em adição a isso, os efeitos secundários do CBD mostraram-se positivos, ainda León (2015) com respaldo de Porter e Jacobson (2013) e Devinsky et al. (2014) descrevem que os

antiepilépticos comuns possuem reações adversas secundárias como: irritabilidade, insônia e comportamento agressivo. No entanto, para aqueles tratados com cannabis houve benefícios cognitivos, estado de ânimo e melhora na qualidade de sono, tudo isso torna a terapia bem tolerada pelos pacientes e estimula a participação dos pais para tratarem seus filhos com o CBD.

Devilat et al. (2014) puderam acompanhar o progresso do tratamento de duas crianças muito resistentes a medicamentos utilizados em tratamentos convencionais. As mesmas por iniciativa de seus pais receberam o óleo de CBD como alternativa terapêutica, ambas apresentaram uma significativa diminuição nas crises generalizadas depois de seis a quatro meses. Contudo, os pacientes não responderam ao tratamento das crises parciais e mioclônicas, dessa forma os pesquisadores sugerem que a cannabis não é específica para as crises generalizadas.

Ainda sobre o mesmo estudo, os autores puderam notar diferenças entre as crianças, já que uma delas mostrou-se mais sociável do que a outra. Isso pode ter ocorrido devido a uma eventual presença de THC no óleo de um dos pacientes ou também a uma diminuição no número de crises. Outra diferença relevante é que as crianças receberam as mesmas doses, mas apresentavam massa corpórea distinta. Apesar dos resultados positivos, o tempo de observação não foi suficientemente prolongado para determinar definitivamente seus benefícios e os próprios autores disseram que esses dados requerem um maior número de pacientes em trabalhos bem controlados, já que a avaliação da frequência de crises na epilepsia não é linear, haja vista que os sintomas podem desaparecer ou

diminuir por vários meses, ou ainda, aparecer novos tipos de eventos críticos.

Respeitando a opinião dos autores anteriores, cuja comprovação dos benefícios do CBD estaria atrelada a um estudo com maior tempo e número de participantes, na Eslovênia foi realizado um estudo com 66 crianças, utilizando o CBD para o tratamento de epilepsias infantis com diversas etiologias em que os pacientes foram seguidos por uma média de 14 meses utilizando concentrações que variavam de 2,5 a 8,3 mg/kg/dia dividida em duas doses. Dos pacientes acompanhados, 32 (48,5%) tiveram melhora de 50% ou superior, 14 dos quais (21,2%) ficaram livres de crises. Nenhum dos pacientes relataram piora da frequência de crises, embora o tratamento da CBD não teve efeito benéfico na frequência de crises em 15 (22,7%) pacientes (NEUBAUER et al., 2018).

Outro aspecto positivo acerca da possível utilização terapêutica do CBD é que existem diversos estudos *in vivo* e *in vitro* da administração do CBD sob um amplo espectro de concentrações, que não detectaram importantes reações adversas e efeitos tóxicos. Além disso, a administração aguda de CBD por diferentes vias não induziu qualquer efeito tóxico significativo em humanos (PEDRAZZI et al., 2014).

Os principais efeitos adversos relatados após o uso de canabinoides foram alterações psiquiátricas incluindo psicose e ansiedade, sendo estes sintomas relacionados a concentrações mais elevadas de THC (VOLKOW et al., 2014). Além disso, o risco de desenvolver dependência poderia ser um fator limitante para o uso clínico, particularmente, dos agonistas dos receptores CB1 (LEO, RUSSO; ELIA, 2016).

O cannabis administrado às crianças para tratamento da epilepsia é geralmente uma forma oral da droga em um óleo ou líquido concentrado (LORENTZOS; WEBSTER, 2015).

Contudo, a necessidade de conclusão de todas as fases do estudo clínico para tornar patente o potencial terapêutico do CBD é imprescindível. Além do mais, há uma grande dificuldade em definir a faixa terapêutica ideal para cada transtorno, pois os efeitos do CBD são bifásicos, ou seja, diversos efeitos dependendo das doses administradas, o que aumenta ainda mais a necessidade da execução de estudos mais aprofundados e detalhados das ações distintas do CBD (MATOS, 2017).

#### **4 CONCLUSÕES**

A partir desse estudo, podemos constatar que a *C. sativa* é detentora de inúmeros compostos, dentre eles o CBD demonstra sua eficácia terapêutica frente às mais diversas patologias, em especial, como abordado a epilepsia. Entretanto, até o momento são muitos os empecilhos para o desenvolvimento de estudos a longo prazo, o que dificulta elucidar qual composição exata do produto e qual deve ser a posologia prescrita, tendo como base a faixa terapêutica ideal para cada tratamento. Assim, a fim de desmontar formas viciadas de pensamento quanto a utilização da planta para fins medicinais, faz-se necessário estabelecer mais estratégias, cuja finalidade seja o enfrentamento da temática de forma mais ampla, com a contribuição desde a sociedade civil e científica até as autoridades públicas, através da realização de fóruns de discussão, bem como a mobilização de profissionais de saúde

Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018  
com objetivo de corroborar, apresentando estudos comprobatórios, quanto à eficácia da *C. sativa*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BENTES I. “Ponham as cartas na mesa e discutam essas leis”: a luta pela legalização da maconha no Brasil. **Argumentum**, v.7, n.1, p. 93-107, jan./jun. 2015.
- BORILLE, B. T. **CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DA PLANTA CANNABIS SATIVA L. A PARTIR DE SEMENTES APREENDIDAS PELA POLÍCIA FEDERAL NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL**. Tese (Doutorado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Curso de Ciências Farmacêuticas. 230 fl. Porto Alegre, 2016.
- BRAGATTI, J. A. O Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia. **Revista da AMRIGS**, v. 59, n 1, p. 60, jan./mar. 2015.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Cannabinoids in neurology – Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v.73, n.4, p. 371-374, abr. 2015.
- CARVALHO, C. R. et al. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. **Vitalle**, v.1, n.29, p. 54-63, mar. 2017.
- CILIO, M. R.; THIELE, E. A.; DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**, v.55, n.6, p. 787-790, maio 2014.
- DEVILAT, M.; MOYA-VILCHES, J. Generalized epilepsy and febrile seizures plus (GEFS+) in a series of 22 patients. **Journal of Pediatric Epilepsy**, v.3, n.2, p. 93-106, jul. 2014.
- DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, v.55, n.6, p. 791-802, maio 2014.
- FOGAÇA, M. V. et al. Effects of intra-prelimbic prefrontal cortex injection of cannabidiol on anxiety-like behavior: Involvement of 5HT1A receptors and previous stressful experience. **European Neuropsychopharmacology**, v.24, n.3, p. 410-419, mar. 2014.
- FONSECA, B. M. et al. O Sistema Endocanabinóide—uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, v.2, n.2, p. 37-44, out./nov. 2013.
- FRAGUAS-SANCHÉZ, A. I.; FERNÁNDEZ-CARBALLIDO, A. M.; TORRES-SUÁREZ, A. I. Canabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. **An Real Acad FARM**, v.80, n.3, p. 555-577, jun. 2014.
- GONCZAROWSKA, N. **Efeitos da modulação do sistema endocanabinoide na interação social e extinção da memória aversiva**

Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018

**em macacos-prego (Sapajus spp).** Dissertação (Mestrado). Universidade de Brasília. 71 fl. Brasília-DF, 2016.

GONTIJO, E. C. et al. Canabidiol e suas aplicações terapêuticas. **Refacer**, v.1, n.5, p. 1-9, fev./abr. 2016.

LEO, A.; RUSSO, E.; ELIA, M. Cannabidiol and epilepsy: Rationale and therapeutic potential. **Pharmacological Research**, v.107, p. 85-92, maio 2016.

LEÓN, O. R. **El uso terapéutico del cannabis.** Dissertação (Mestrado). Universidad de La Laguna. 30 fl. Santa Cruz de Tenerife, Espanha, 2015.

LORENTZOS, M. S.; WEBSTER, R. Cannabinoids for paediatric epilepsy: Weeding out the issues. **Journal Of Paediatrics And Child Health**, v.51, n.5, p. 476-477, maio 2015.

MATHERN, G. W.; BENINSIG, L.; NEHLIG, A. Fewer specialists support using medical marijuana and CBD in treating epilepsy patients compared with other medical professionals and patients: Result of Epilepsia's survey. **Epilepsia**, v.56, n.1, p. 1-6, jan. 2014.

MATOS, R. L. A. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Rev Virtual Quim**, v.9, n.2, p. 786-814, mar. 2017.

NEUBAUER, D.; BENEDIK, M.P.; OSREDKAR, D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. **Epilepsy & Behavior**, v.81, p. 79-85, abr. 2018.

PEDRAZZI, J. F. C. et al. Perfil antipsicótico do canabidiol. **Revista USP**, v.2, n.47, p. 112-119, jun. 2014.

POHLMANN-EDEN, B.; WEAVER, D. F. The puzzle(s) of pharmaco-resistant epilepsy. **Epilepsia**, v.54, n.1, p. 1-4, maio 2013.

PORTER, B.; JACOBSON, C. C. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. **Epilepsy Behav**, v.29, n.3, p. 574-7, dez. 2013.

RADWAN, M. M. et. Isolation and Pharmacological Evaluation of Minor Cannabinoids from High-Potency Cannabis sativa. **Journal of Natural Products**, v.78, n.6 p. 1271-1276, maio 2015.

RIBEIRO, J. A. C. **A Cannabis e suas aplicações terapêuticas.** . Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. 51 f, Porto, 2014.

SANTOS, S.; MIRANDA, M. **Uso medicinal da cannabis sativa e sua representação social.** Monografia (Especialização). Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Curso de Especialização em Saúde Mental e Atenção Básica. 25 fl. Salvador-BA, 2016.

SAWLER, J. et al. The Genetic Structure of Marijuana and Hemp. **PLOS ONE**, v.10, n.8, p. 1-9, ago. 2015.



Cannabis sativa USADA PARA O TRATAMENTO DE EPILEPSIA: REVISÃO DE LITERATURA NO PERÍODO DE 2013 A 2018

SCHUBART, C. D.; SOMMER, I. E.; FUSAR-POLI, P. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. **Eur. Neuropsychopharmacol**, v.24, n.1, p. 51–64, jan. 2014.

SMALL, E. Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. **Botanical Review**, v.81, n.3, p. 189-294, jan. 2015.

USDA. United States Department of Agriculture. Natura Resources Conservation Service. Disponível em: <<http://plants.usda.gov/classification.html>>. Acesso em: 23 out. 2018.

VOLKOW, N. D. et al. Adverse Health Effects of Marijuana Use. **New England Journal Of Medicine**, v.370, n.23, p. 2219-2227, jun. 2014.

ZUBERI, S. M.; SYMONDS, J. D. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. **Jornal de pediatria**, v.91, n.6, p. 67-77, nov./dez. 2015.

## CAPÍTULO 23

# CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

Herbert Kauan Alves MATINS <sup>1</sup>

Aline Santos da SILVA <sup>1</sup>

Monique Mariano de OLIVEIRA <sup>1</sup>

Karla Veruska Marques Cavalcante da COSTA <sup>2</sup>

Diego Nunes GUEDES <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Enfermagem, UFPB; <sup>2</sup> Colaboradora/Professora do DFP/ UFPB; <sup>3</sup> Orientador/Professor do DFP/ UFPB.  
d\_guedes74@yahoo.com.br

**RESUMO:** Os termogênicos são substâncias que têm elevado efeito sobre o metabolismo em um processo denominado termogênese, onde consegue disponibilizar energia através da alimentação e da gordura corporal, aumentando a temperatura e incitando a queima de gordura. A liberação de energia favorece a prática de atividades e estimula o Sistema Nervoso Central e outros órgãos, também favorecendo a prática de atividades físicas. Apesar de seus benefícios, existem riscos associados à sua ação no organismo. Desta forma, visto que o uso abusivo e descontrolado de tais substâncias têm aumentado entre os jovens, a presente pesquisa tem como objetivo analisar as potenciais motivações que possam levar graduandos da UFPB a utilizarem termogênicos. Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e qualitativo, desenvolvido nas turmas de Odontologia e Enfermagem. Foram aplicados 116 questionários, 50 são de Odontologia e 66 de Enfermagem, dos quais 91 estudantes são do sexo feminino e 25 do sexo masculino. Observou-se que muitos estudantes demonstram interesse em utilizar termogênicos de forma segura, mas que muitos ainda não conhecem sobre os riscos e benefícios destas

substâncias. Desta forma, é de extrema importância a construção de estudos e a exposição de resultados de como estes jovens se comportam diante da disponibilização dos termogênicos, para que possam ser formuladas intervenções que previnam prejuízos relacionados ao seu uso indiscriminado. **Palavras-chave:** Termogênicos. Motivações. Graduandos.

## 1 INTRODUÇÃO

É notório que o estilo de vida da sociedade muda constantemente. Nesse contexto, pode-se dizer que atualmente vem aumentando a necessidade de procurar medidas que possam modificar o seu corpo ou melhorar o desempenho nas atividades vem crescendo substancialmente, seja por motivos de saúde ou por outra forma de adaptação ao meio social.

A busca esgotante pelo padrão corporal desejado integrada à atividade física vem sendo progressivo nos últimos anos, com este objetivo as pessoas procuram por estratégias que visem a melhora da composição corporal, recuperação da saúde e potencialização do desempenho esportivo de forma rápida. Por isso, vem-se intensificando a procura de meios que proporcionem resultados mais rápidos e eficazes, muitas vezes de forma imprudente (SEABRA; LEAL; FILHO, 2017).

Isto pode estar associado ao fato de um grande número de pessoas estarem sendo influenciada pela mídia, esta que exibe um padrão de corpo único e de difícil alcance que deve ser cultuado, instigando a busca pela felicidade através do “corpo perfeito” (SCHMITT, 2013). Além disso, como mostra Magdalon e Festuccia (2017, p. 511) ao concluírem sua pesquisa sobre controle da adiposidade, “a obesidade é uma preocupação atual ao redor do mundo por sua crescente

prevalência e forte associação a diversas doenças metabólicas [...]”.

E são nestas perspectivas que entram em cena os suplementos alimentares, que vêm ganhando popularidade por auxiliarem no emagrecimento. Podem ser citados como categorias gerais de suplementos nutricionais: vitaminas e suplementos minerais, suplementos de proteína e aminoácidos, recursos ergogênicos e suplementos termogênicos (CAVA et al, 2017).

Uma destas categorias de substâncias que tem ganhado grande destaque é a dos termogênicos. Estes são substâncias que aumentam o desempenho de gastos metabólicos, induzindo a um processo chamado termogênese. Tal processo é caracterizado pelo aumento da produção de calor através da energia liberada por reações químicas controladas pelo sistema nervoso, liberando vários hormônios, produzindo dessa forma maior gasto energético e perda de gordura corporal. (GOMES et al , 2014; OLIVEIRA; FILHO e MELO, 2017).

Desta maneira, há uma propensão ao emagrecimento, além de fornecer energia, maior permanência do corpo em estado de vigília e redução do apetite.

Os termogênicos também são considerados suplementos auxiliares ergogênicos, e comumente é possível encontrar produtos que possuem diversos elementos termogênicos em sua composição. Porém, os termogênicos mais utilizados em suplementos alimentares são: chá verde, cafeína e laranja amarga (OLIVEIRA; FILHO e MELO, 2017; BERLEZE, 2013).

Existem pesquisas que mostram que a utilização de termogênicos traz resultados evidentes quanto a composição corporal e metabolismo, reduzindo medidas, peso e gordura.

Porém, estes resultados foram mais constatados em estudos que relacionam o uso de termogênicos com a prática de atividade física regular e dieta. Há um maior aparato de resultados quanto ao uso de termogênicos como cafeína, chá verde e pimenta, do que sobre o uso de termogênicos encapsulados individualizados (MURARO e SALDANHA, 2016).

Ainda segundo Muraro e Saldanha (2016), pesquisas alertam sobre a utilização destas substâncias termogênicas relacionado-as com o aumento da pressão arterial das pessoas que fazem uso de suplementados em relação as que não fazem uso. Além disso existem evidências sobre efeitos adversos mais comuns após o uso de suplementações, como cefaléia, acne, insônia, taquicardia, agressividade e efeitos no humor.

Por esses motivos é essencial analisar quais as reais motivações que levam as pessoas a utilizarem os termogênicos, tendo em vista que embora tragam benefícios estes também podem estar associados à efeitos negativos e irreversíveis ao organismo.

Diante disso, o objetivo desse estudo é analisar as potenciais motivações que possam levar graduandos de Enfermagem e Odontologia da Universidade Federal da Paraíba ao uso de substâncias termogênicas e o perfil desse potencial uso.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

A presente pesquisa trata-se de um estudo transversal, quantitativo e qualitativo, de caráter exploratório. utilizando a revisão da literatura com direcionamento dos dados obtidos em campo. Foram visitadas turmas de Enfermagem e Odontologia

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

da Universidade Federal da Paraíba, campus I, João Pessoa. Os alunos que participaram da pesquisa deveriam estar regularmente matriculados na disciplina de Farmacologia Básica ou Farmacologia Geral durante os semestres 2017.1 e 2017.2, o que soma em torno de 116 estudantes.

Como instrumento de coleta de dados foram utilizados questionários contendo três questões objetivas com três alternativas cada, devendo o indivíduo marcar apenas uma. A primeira pergunta abordava sobre em quais condições os estudantes estariam dispostos a usar um suplemento termogênico; a segunda pergunta questionava sobre o conhecimento das indicações clínicas e riscos promovidos pelos termogênicos; e a terceira questão procurou saber qual a motivação, dentre as opções apresentadas, levaria ao uso de termogênicos.

Os questionários foram aplicados durante as aulas de farmacologia, levando em média 15 minutos. Os alunos que permitiram a sua participação preencheram e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com a resolução 466/2012. Foi orientado que os alunos poderiam desistir a qualquer momento da sua participação e as identidades foram mantidas em sigilo. Todos os cuidados foram tomados e nenhum dano foi exibido.

Os dados obtidos foram inseridos em tabelas e gráficos construídos no programa Microsoft Office Excel 2010 e a descrição dos mesmos foram explicadas baseadas em artigos, sites e livros publicados na internet.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, vale ressaltar a maioria dos entrevistados é do sexo feminino, o número de alunos é maior em enfermagem do que em odontologia e a quantidade de homens que cursam odontologia é maior do que a quantidade de homens em enfermagem. Desta forma, foi preciso calcular os resultados baseado nestas informações e com isto obter dados com valores proporcionais.

Ao serem questionados sob qual condição utilizariam suplementos termogênicos (tabela 1) 77 (66%) dos alunos responderam que apenas com prescrição médica e acompanhamento, dos quais 32 (42%) são de odontologia e 45 (58%) de enfermagem; 21 (18%) afirmaram que usariam mesmo sem prescrição médica e acompanhamento, estando 10 (48%) em odontologia e 11 (52%) em enfermagem; e 18 (16%) não usariam em face de seus riscos, 8 (44%) são de odontologia e 10 (56%) são de enfermagem.

Dentre os que usariam apenas com prescrição médica e acompanhamento 19 (25%) são do sexo masculino e a maioria (75%) - 58 pessoas - é do sexo feminino. Porém, um maior número de homens (76%) respondeu esta alternativa se comparado à proporção do total de mulheres (64%). Em relação ao uso mesmo sem prescrição médica e acompanhamento, dos 21 que marcaram esta alternativa, 4 (19%) são homens e 17 (81%) são mulheres e da mesma maneira a proporção do total de mulheres é maior (19%) do que a proporção do total de homens (16%).

É importante observar que a porcentagem de estudantes que utilizariam termogênicos mesmo sem prescrição médica e acompanhamento (18%) é maior do que as que não utilizariam

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

em face de seus riscos (16%), este primeiro é composto em maior proporção pelos estudantes de odontologia (20%) se comparado aos de enfermagem (16%). E somente 8% do total dos homens, 1 em cada curso, não utilizariam suplementos termogênicos em face de seus riscos ao passo que 17% do total de mulheres faria o mesmo, sendo 7 mulheres de odontologia e 9 de enfermagem.

**Tabela 1.** Condições para o uso de suplementos termogênicos

Condições de uso	N	%	Homens	%	Mulheres	%
Apenas com prescrição médica e acompanhamento	77	66	19	76	58	64
Mesmo sem prescrição médica e acompanhamento	21	18	4	16	17	19
Não usaria em face de seus riscos	18	16	2	8	16	17
<b>Total</b>	<b>116</b>		<b>25</b>		<b>91</b>	

Fonte: Pesquisa direta, 2017.

Tanto homens quanto mulheres, relataram que utilizaria suplementos termogênicos apenas com prescrição médica e acompanhamento. Porém, é inegável que há um elevado número de pessoas que utilizam ou que demonstram interesse em utilizar suplementos alimentares, incluindo os termogênicos, sem prescrição médica e acompanhamento. De acordo com Fernandes e Machado (2016), o que contribui para isto é que há uma certa facilidade na aquisição dos suplementos alimentares porque estes são vendidos em locais especializados e farmácias, o que os tornam mais acessíveis, embora necessitem de orientação, prescrição e avaliação individual por parte de profissionais qualificados.



CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

Poucos homens afirmaram que não usariam suplementos termogênicos em face de seus riscos, o que leva a crer que muitos estariam dispostos a utilizar. Este fato pode ser reafirmado em diversas pesquisas que mostram que há grande adesão dos homens, também com nível superior como grau de escolaridade, ao consumo de suplementos alimentares, inclusive de termogênicos.

Um estudo realizado por Júnior et al. (2017) verificou, através de uma revisão de artigos, que dentre os frequentadores de academia em cidades do nordeste brasileiro que utilizavam suplementos alimentares é em sua maioria do sexo masculino e tem o ensino superior como grau de escolaridade. Xavier et al. (2015) mostra nos resultados da sua pesquisa que a utilização de termogênicos entre o sexo masculino é elevada. O mesmo foi visto por Oliveira, Filho e Melo (2017) na pesquisa sobre o consumo de suplementos termogênicos, onde a maioria dos entrevistados que utilizavam suplementos era do sexo masculino e possuía nível superior completo.

Um maior número de homens do que de mulheres respondeu que apenas usaria suplementos termogênicos com prescrição e acompanhamento. Quase a mesma quantidade de mulheres que responderam que não usariam em face de seus riscos disseram que utilizaria mesmo sem prescrição e acompanhamento. Estes dados contraditórios criam dúvidas sobre o real comportamento feminino no uso de suplementos termogênicos.

Em relação ao conhecimento sobre as indicações clínicas e riscos promovidos pelos termogênicos (tabela 2): a minoria (3%) afirmou que conhece de forma aprofundada, 1 (25%) de odontologia e 3 (75%) de enfermagem; a maioria

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

(78%) assinalou que conhece superficialmente, 35 (39%) são de odontologia e 55 (61%) de enfermagem; e os outros 22 (19%) desconhecem sobre o assunto, 14 em odontologia (64%) e 8 (36%) em enfermagem.

**Tabela 2.** Conhecimento das indicações clínicas e riscos promovidos pelos termogênicos

Nível de conhecimento	n	%	Homens	%	Mulheres	%
Desconhece	22	19	7	28	15	17
Conhece superficialmente	90	78	18	72	72	79
Conhece de forma aprofundada	4	3	0	0	4	4
<b>Total</b>	<b>116</b>		<b>25</b>		<b>91</b>	

Fonte: Pesquisa direta, 2017.

Dentre os 22 alunos que responderam desconhecer sobre o assunto, 7 (32%) são homens e 15 (68%) mulheres; entre os 90 que conhecem superficialmente 18 (20%) são homens e 72 (80%) são mulheres; e nenhum dos homens desta pesquisa respondeu que conhece de forma aprofundada sobre as indicações clínicas e riscos promovidos pelos termogênicos, a medida que 4% das mulheres responderam esta alternativa, 1 do curso de odontologia e as outras 3 são de enfermagem.

Comparando a porcentagem do total de mulheres com a porcentagem do total de homens: tem-se que 28% dos homens assinalou que desconhece sobre as indicações e riscos, divergindo com os 17% das 91 mulheres. Do mesmo modo, tem-se que a maioria das mulheres conhece superficialmente sobre tal questão, já que 72% do total de homens e 79% de todas as mulheres assinalaram esta alternativa.

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

Dessa forma, constatou-se o fato de um número considerável de participantes desconhecer sobre as indicações clínicas e riscos promovidos pelos termogênicos, ao passo que a minoria conhece de forma aprofundada e a maioria conhece superficialmente. Isto supõe que muitas destas pessoas podem acabar utilizando tais substâncias por não possuírem conhecimento apropriado ou pelo pouco esclarecimento dos efeitos, além destas informações serem passíveis de indagação sobre o quão interessados estes estudantes estão e/ou lidam com o tema termogênicos, pois isto pode refletir de forma negativa na formação profissional dos mesmos.

Uma quantidade substancial de pessoas do sexo masculino desconhece sobre as indicações clínicas e riscos promovidos pelos termogênicos e nenhum assinalou que conhece sobre os termogênicos de forma aprofundada, apesar da maioria dos homens conhecerem superficialmente. Mesmo que a maioria das mulheres tenham respondido conhecer superficialmente e todos que disseram conhecer de forma aprofundada fosse do sexo feminino, 15 (17%) das 91 mulheres ainda desconhecem sobre o assunto, sendo um dado preocupante.

Embora a maioria dos participantes do sexo masculino tenha assinalado que faria uso apenas com prescrição e acompanhamento, faz-se um alerta para a necessidade de maiores esclarecimentos sobre como os homens verdadeiramente se comportam diante dos termogênicos. Os dados desta pesquisa são alarmantes, pois poucos entrevistados conhecem de forma aprofundada e um número significativo desconhece sobre tal. Os estudos citados abaixo reiteram estes fatos.

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

Na pesquisa de Xavier et al. (2015) que avaliou o perfil de consumidores de termogênicos em praticantes de atividade física em algumas academias de Pernambuco, observou-se que grande parte dos participantes relatou desconhecer os danos que os termogênicos podem apresentar à saúde. Da mesma forma, no estudo de Gomes et al. (2014) sobre o uso de suplementos termogênicos à base de cafeína e fatores associados à qualidade de vida relacionada à saúde em praticantes de atividade física, a maioria dos entrevistados desconhecia os efeitos colaterais dos suplementos termogênicos.

Por fim, na terceira questão, sobre as motivações que levariam ao uso de termogênicos (tabela 3): a maioria (42%) dos estudantes indicou que entre as reais motivações apresentadas o que levaria a buscar o uso de termogênicos seria este “como estimulante para prática de atividades físicas”, 19 de odontologia e 30 de enfermagem; seguido por 35% que utilizariam como inibidor do sono para atividades acadêmicas e/ou laborais, 08 são de odontologia e 36 são estudantes de enfermagem; e 23% respondeu que buscaria o uso para perda rápida de peso corporal para finalidade estética, 13 cursam odontologia e 13 são alunos de enfermagem.

A opção “como estimulante para prática de atividades físicas” foi marcada por 49 alunos, sendo 14 (29%) do sexo masculino e 35 (71%) do sexo feminino; dos 26 que assinalaram a alternativa “para perda rápida de peso corporal para fins estéticos”, 3 (12%) são homens e 23 (88%) são mulheres; e entre os 41 participantes que indicaram que utilizariam termogênicos como inibidor do sono para atividades acadêmicas e/ou laborais, 8 (20%) são homens e 33 (80%) são mulheres.

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

**Tabela 3.** Motivações que levaria ao uso de termogênicos

<b>Motivações</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Homens</b>	<b>%</b>	<b>Mulheres</b>	<b>%</b>
Como estimulante para prática de atividades físicas	49	42	14	56	35	39
Perda rápida de peso corporal para finalidade estética	26	23	3	12	23	25
Como inibidor do sono para atividades acadêmicas e/ou laborais	41	35	8	32	33	36
<b>Total</b>	<b>116</b>		<b>25</b>		<b>91</b>	

Fonte: Pesquisa direta, 2017.

Levando em consideração a proporção do total de cada sexo, a maioria das mulheres escolheu a alternativa “como estimulante para prática de atividades físicas” (39%), seguindo de “como inibidor do sono para atividades acadêmicas e/ou laborais” (36%) e por fim “para perda rápida de peso corporal para fins estéticos” em menor quantidade (25%). Já a maioria dos homens (56%) marcou o quesito “como estimulante para prática de atividades físicas”, em segundo lugar ficou a opção “como inibidor de sono para atividades acadêmicas e/ou laborais” (32%) e por último “para perda rápida de peso corporal para fins estéticos” (12%).

Observa-se que a metade (50%) dos estudantes que disse que buscaria o uso de termogênico para perda rápida de peso é de odontologia e a outra metade é composta por alunos de enfermagem (50%) dentre os 26, sendo predominado por mulheres (26%). Dentre os indivíduos que afirmam que utilizariam termogênico como estimulante para prática de atividades físicas, os alunos do curso de enfermagem somam

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

61%, o que indica a maioria se comparado aos 39% de odontologia.

Nesta pesquisa, surpreendentemente apenas a minoria dos estudantes indicou que a real motivação que levaria a utilizar termogênicos seria para perda rápida de peso corporal com fins estéticos, contra a maioria, tanto de homens quanto de mulheres, que utilizaria como estimulante para a prática de atividades físicas. A quantidade de mulheres que disse que usaria termogênicos com a motivação de estimular a prática de atividade física foi quase a mesma que buscaria o uso como inibidor de sono para prática de atividades acadêmicas e/ou laborais.

Os dados acima diferem dos resultados encontrados na pesquisa de Oliveira filho e Melo (2017) em que entre os seus participantes o principal motivo para o uso de termogênicos foi para emagrecer (74%), seguido de otimizar energia/reduzir cansaço (58%) e melhorar o desempenho (38%). Entretanto, no estudo de Xavier et al. (2015) a perda rápida de peso também não foi o principal anseio, mas os consumidores de termogênicos tinham como objetivos mais buscados os ganhos de estímulo no treino e diminuição de medidas abdominais.

Existem mais pesquisas sobre o uso de termogênicos que apenas utilizam como participantes pessoas que praticam atividade física, especialmente em academias. Poll e Lima (2013) também expõem em seu artigo sobre a pouca quantidade de dados relativos ao perfil de consumo de suplementos alimentares, sendo a maioria realizada com frequentadores de academia.

A pesquisa de Oliveira, Filho e Melo (2017) indica que a busca por suplementos para reforçar os resultados do exercício físico tem relação com a prática prolongada de atividade física.

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

O uso de termogênicos tem demonstrado resultados significativos em praticantes de atividade física. Há relatos de melhor rendimento físico e maior disposição durante o exercício (GOMES et al., 2014). Em um estudo sobre o consumo de termogênicos entre os praticantes de atividade física das academias de Santa Cruz do Capibaribe, 80% dos participantes afirmou que atingiu as expectativas esperadas com o consumo de termogênico como estimulante para o treino (XAVIER et al., 2015).

Estes fatos podem tentar explicar o grande número de estudantes que apontaram a estimulação para prática de atividade física como sendo o principal motivo para o uso de termogênicos, pois os alunos podem estar sendo instigados ao consumo através de informações de terceiros sobre os possíveis benefícios. Mas estas características dos termogênicos não podem anular os seus riscos envolvidos.

Mais da metade (70%) dos consumidores de termogênicos na pesquisa de Oliveira, Filho e Melo (2017) relataram ter apresentado algum tipo de reação adversa após o uso do termogênicos, sendo os mais citados: insônia, agitação, sudorese e tremor nas mãos com aumento da temperatura corporal. Apesar de indicar os benefícios do uso de suplementos termogênicos, a maioria dos participantes da pesquisa de Gomes et al (2014) também relataram algum efeito colateral: inquietude, euforia, insônia, ansiedade, nervosismo, entre outros.

Em relação à motivação do uso de termogênicos como inibidor do sono para atividades acadêmicas e/ou laborais, percebe-se que há grande intenção de consumo entre esses estudantes, seja do sexo feminino ou masculino. Entre as mulheres a porcentagem desta alternativa quase se assemelha

à opção mais assinalada. Provavelmente os modos de vida corrido de muitos estudantes os fazem se sentir motivados a utilizar termogênicos com a intencionalidade de inibir o sono.

Pascotto e Santos (2013) avaliaram a qualidade do sono em estudantes de Ciências da Saúde e concluíram que há elevada prevalência do sono ruim entre estes indivíduos (61,8%), sugerindo que a demanda acadêmica seja um dos fatores. Mais da metade dos estudantes universitários avaliados na pesquisa de Martini et al. (2012), em uma amostra de 199, apresentaram qualidade de sono ruim.

Recentemente a Diretoria da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou normas que regulamentam os suplementos alimentares, que visam garantir segurança e qualidade no acesso à esta categoria de produtos pelos seus consumidores. Entre os marcos regulatórios que serão publicados haverá a de uma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que apresentará em seu conteúdo requisitos sanitários gerais destes suplementos e de uma Instrução Normativa da ANVISA que exibirá uma lista contendo alimentos permitidos e alegações autorizadas, além de outras publicações que buscarão abolir divergências e ampliar informações sobre estes produtos. (ANVISA, 2018)

### **3 CONCLUSÕES**

Com isto, nota-se que a ingestão de suplementos termogênicos é uma das práticas que vem crescendo nos últimos anos por pessoas motivadas pelos seus possíveis benefícios. Porém, há pouca quantidade de pesquisas já publicadas que se referem diretamente ao conjunto



Suplementos Termogênicos, sendo as formas isoladas destes produtos as mais exibidas.

É preocupante a quantidade de pessoas que afirmaram que utilizariam suplementos termogênicos sem prescrição e que desconhecem sobre as indicações clínicas e seus riscos. Outro fator intrigante é a escassez de pesquisas realizadas com pessoas que não praticam atividade física e utilizam suplementos termogênicos, bem como sobre o nível de conhecimento dos estudantes dos cursos da área da saúde relativo a essas substâncias.

É imprescindível uma maior preocupação e mobilização quanto as características dessa classe de produtos. Sugere-se que haja maior esclarecimento de informações por parte da comunidade acadêmica sobre como a população é motivada e lida com tais produtos, visto que mudanças recentes estão acontecendo na legislação brasileira no que diz respeito aos suplementos alimentares. Por conseguinte, será possível construir intervenções em diversos âmbitos da saúde para a promoção do bem-estar destes cidadãos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA).

**Suplementos alimentares ganham regulamentação inédita.** 2018.

Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/noticias>> Acesso em: 18 de jul. de 2018;

BRAGA, R. M. **Avaliação dos suplementos termogênicos mais comercializados na cidade de João Pessoa – uma abordagem farmacológica e social.** Monografia (graduação) – UFPB/CCS, 2014.

Disponível em:

<<http://rei.biblioteca.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/617/1/RMB22072014.pdf>> Acesso em: 01 de jul. de 2018.

CAVA, T. A. et al. Consumo excessivo de suplementos nutricionais entre profissionais atuantes em academias de ginástica de Pelotas, Rio Grande

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

do Sul, 2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 26(1):99-108, jan-mar 2017. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n1/2237-9622-ress-26-01-00099.pdf>> Acesso em: 01 de jul. de 2018.

FERNANDES, W. N; MACHADO, J. S. Uso de suplementos alimentares por frequentadores de uma academia do município de Passo Fundo-RS. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, Vol. 10. Num. 55. p. 59-67. Jan./Fev, 2016. Disponível em:

<<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/viewFile/607/527>> Acesso em: 01 de jul. de 2018. Acesso em: 07 de jul. de 2018.

GOMES, C. B. V. et al. Uso de suplementos termogênicos à base de cafeína e fatores associados a qualidade de vida relacionada à saúde em praticantes de atividade física. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, São Paulo, v.8, n.49, p.695-704. Set./Out, 2014. Disponível em:

<[https://www.researchgate.net/publication/293654625\\_Uso\\_de\\_suplementos\\_termogonicos\\_a\\_base\\_de\\_cafeina\\_e\\_fatores\\_associados\\_a\\_qualidade\\_de\\_vida\\_relacionada\\_a\\_saude\\_em\\_praticantes\\_de\\_atividade\\_fisica](https://www.researchgate.net/publication/293654625_Uso_de_suplementos_termogonicos_a_base_de_cafeina_e_fatores_associados_a_qualidade_de_vida_relacionada_a_saude_em_praticantes_de_atividade_fisica)> Acesso em: 07 de set. de 2018.

HOFFMAN, J. R. et al. Thermogenic effect of an acute ingestion of a weight loss supplement. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, 6:1, 2009. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2621121/pdf/1550-2783-6-1.pdf>> Acesso em: 07 de jul. de 2018.

JÚNIOR, P. L. F. et al. Uso de suplementos alimentares por frequentadores de academias em cidades do nordeste brasileiro: uma revisão de literatura. **CONBRACIS**, P. 1-12, 2017 Disponível em:

<[https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO\\_EV071\\_MD1\\_SA6\\_ID1722\\_15052017204705.pdf](https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA6_ID1722_15052017204705.pdf)> Acesso em: jul. de 2018.

MAGDALON, J.; FESTUCCIA, W. T. Regulation of adiposity by mTORC1. **einstein**.15(4):507-11, 2017. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/eins/v15n4/1679-4508-eins-15-04-0507.pdf>> 01 de jul. de 2018.

MURARO, C. R.; SALDANHA, R. P. Uma revisão de literatura sobre o uso de termogênicos e seus efeitos no organismo. **R. Perspect. Ci. e Saúde**. 1(1): 85-96, 2016. Disponível em: <<http://cienciadotreinamento.com.br/wp-content/uploads/2017/12/UMA-REVIS%C3%83O-DE-LITERATURA-SOBRE-O-USO-DE-TERMOG%C3%8ANICOS-E-SEUS-EFEITOS-NO-ORGANISMO.pdf>> Acesso em: 07 de set. de 2018.

MARTINI, M. et al. Uma revisão de literatura sobre o uso de termogênicos e seus efeitos no organismo. **R. Perspect. Ci. e Saúde**;1(1): 85-96, 2016. Disponível:

<<http://sys.facos.edu.br/ojs/index.php/perspectiva/article/view/12/19>> Acesso em: 01 de set. de 2018.

CARACTERIZAÇÃO DAS MOTIVAÇÕES E POTENCIAL USO DE  
TERMOGÊNICOS POR GRADUANDOS DA UFPB

OLIVEIRA, A. B; FILHO, J. N. M; MELO, M. C. A. Consumo de suplementos termogênicos e seus efeitos adversos por clientes de uma loja de nutrição esportiva de Fortaleza-CE. **Revista brasileira de nutrição esportiva**, São Paulo. V. 11. N. 62. P.160-167. Mar./abril, 2017. Disponível em: < [www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/download/749/618](http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/download/749/618)> Acesso em: 07 de jul. de 2018.

PASCOTTO, A. C; SANTOS, B. R. M. Avaliação da qualidade de sono em estudantes de ciências da Saúde. **J Health Sci Inst**. 31(3):306-10, 2013. Disponível

em:<[https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2013/03\\_jul-set/V31\\_n3\\_2013\\_p306a310.pdf](https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2013/03_jul-set/V31_n3_2013_p306a310.pdf)> Acesso em: jul. de 2018;

POLL, F. A; LIMA, A. P. Consumo de suplementos alimentares por universitários da área da saúde. **Cinergis**, 14(1):33-37, 2013. Disponível em:< <https://online.unisc.br/seer/index.php/cinergis/article/view/3961/2957>> Acesso em: 01 de jul. de 2018;

SCHMITT, S. A mídia e a ilusão do tão desejado “corpo perfeito”.

**Psicologia.pt**, o portal dos psicólogos, 2013. Disponível em:

<<http://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0693.pdf>> Acesso em: 01 de jul. de 2018;

SEABRA, T. T. P. LEAL, N. A. S. FILHO, R. V. G. Avaliação do consumo de suplementos nutricionais por praticantes de atividade física em academias de ginástica, localizadas em campos dos goytacazes, rj. **Rev. Cient. InFOC**. v.2 n.1 jan-jun, 2017. Disponível em:

<<http://revistainfoc.uniflu.edu.br/2017-2-suplementos-nutricionais.pdf>> Acesso em: 07 de set. de 2018.

SOUZA, A. L. N; SCHNEIDER, A. C. R. Avaliação sobre suplementação alimentar dos praticantes de academia de Novo Cruzeiro – MG. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, São Paulo. v. 10. n. 55. p.87-92.

Jan./Fev, 2016. Disponível em:

<<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/viewFile/613/530>>

STOHS, S. J; BADMAEV, V. A Review of Natural Stimulant and Non-stimulant Thermogenic Agents. **PHYTOTHERAPY RESEARCH** 30.

30(5):732-40, May 2016. Disponível em:

<<https://pdfs.semanticscholar.org/61bb/42e9421a46d79ca22235e09989961de1aa50.pdf>> Acesso em: 07 de jul. de 2018

XAVIER, J. M. G. et al. Perfil dos Consumidores de Termogênicos em Praticantes de Atividade Física nas Academias de Santa Cruz Do Capibaribe-PE. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, São Paulo. v. 9. n. 50. p.172-178. Mar./Abril, 2015. Disponível em:

<<http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/527/468>> Acesso em: 07 de set. de 2018

## CAPÍTULO 24

# CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Marianna Vieira SOBRAL<sup>1</sup>

Leônia Maria BATISTA<sup>2</sup>

Dafne Dayse Bezerra MACEDO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Orientadora/ Professora do DCF/ UFPB ; <sup>2</sup>Professora do DCF/UFPB/Tutora do PET-Farmácia UFPB; <sup>3</sup>Graduanda do curso de Farmácia, UFPB.  
mariannavbs@gmail.com

**RESUMO:**A farmácia comunitária é considerada um estabelecimento de saúde, assim necessitando de um profissional farmacêutico qualificado. Esse estudo objetivou caracterizar o perfil sociodemográfico e profissional de farmacêuticos em farmácias comunitárias de um bairro do município de João Pessoa-PB. Trata-se de um estudo transversal, exploratório e quantitativo. Os dados foram coletados por meio de um questionário semiestruturado, sendo aplicado aos farmacêuticos responsáveis técnicos de 21 farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira localizado no em João Pessoa-PB. Dentre os entrevistados, 67,0% era do gênero feminino, 57,0% tinha idade entre 23 e 29 anos e 43,0% renda mensal entre R\$2.001 a 3.000. Outrossim, 67,0% possuía formação generalista, 76,0% formação em universidade pública, 38,0% concluiu o curso a partir de 2014, 86,0% realizou curso de pós-graduação, sendo 84,0% do tipo especialização. Quanto a participação em congressos, 52,0% afirmou participar, sendo 64,0% numa frequência anual. Além

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

disso, 76,0% informou participar de cursos de capacitação, sendo 25,0% numa frequência semestral. Em relação ao domínio em língua estrangeira, 62,0% não possuía e dentre os que possuíam, 66,7% tinha algum domínio em inglês. Quanto ao conhecimento de informática, 100% possuía algum conhecimento e em relação ao nível de conhecimento, 33,0% tinha conhecimento simples, 33,0% intermediário e 33,0% fluência na prática. Diante disso, tal estudo foi relevante para caracterizar os farmacêuticos atuantes nas farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira.

**Palavras-chave:** Farmácia Comunitária. Farmacêutico. Formação Profissional.

## 1 INTRODUÇÃO

As antigas boticas eram consideradas locais familiares em que o farmacêutico, até então denominado boticário, era responsável pela manipulação, pesquisa e análise de novas formulações, sendo em sua maioria originadas de animais e plantas. Dentre suas atribuições estava a garantia da qualidade dos medicamentos, dessa forma, fazendo com que esses fossem produzidos de acordo com as normas técnicas da época, bem como, sem nenhuma modificação na sua estrutura e pureza. Outrossim, possuía a responsabilidade de orientar a população acerca da utilização correta dos medicamentos e indicar aqueles que fossem de livre comércio (HEPLER; STRAND, 1990).

No entanto, as transformações tecnológicas e os avanços na indústria de medicamentos que ocorreram no século XX foram responsáveis pelo surgimento de novos fármacos no mercado, dessa forma, substituindo as antigas

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

boticas por estabelecimentos que comercializavam medicamentos pré-fabricados (ZUBIOLI, 1992).

Dessa forma, os medicamentos produzidos anteriormente de maneira artesanal foram substituídos pelos produzidos em larga escala, através das indústrias farmacêuticas. Além disso, aqueles de origem químico-sintética tornaram-se predominantes nas indicações. Assim, as funções do farmacêutico e das farmácias foram alteradas, conseqüentemente, tornando a farmácia um simples local de venda de produtos farmacêuticos (ANGONESI; SEVALHO, 2010).

A partir da criação da Lei brasileira nº 5.991 em 1973, a farmácia passou a perder seu prestígio na sociedade, visto que todo e qualquer indivíduo passou a ter permissão para ser proprietário de drogarias ou farmácias, contanto que existisse a presença de um responsável técnico. Em consequência disso, os estabelecimentos farmacêuticos passaram a priorizar o lucro, assim fazendo com que o profissional farmacêutico se afastasse da população, deixando de realizar atividades que visavam promover saúde (VIEIRA, 2007).

Contudo, a implantação dos serviços clínicos farmacêuticos foi responsável por reaproximar o farmacêutico da população, resgatando o prestígio do tempo das boticas, dessa forma, tornando necessário que esse profissional fosse em busca de novos conhecimentos para que pudesse promover a melhoria da qualidade de vida do indivíduo, bem como tornar-se membro da equipe multidisciplinar (BRASIL, 2014a). Além disso, essa nova atribuição possibilitou a promoção do uso racional de medicamentos, evidenciando que a relação existente entre a efetividade e custo pode ser aprimorada a

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

partir da utilização correta dos medicamentos (NICOLINE; VIEIRA, 2011).

Após o surgimento do Sistema Único de Saúde (SUS) em 1988 foi criada a Política Nacional de Medicamentos (PNM) aprovada pela Portaria 3.916/98, tendo por objetivo assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, bem como promover o acesso e uso racional dos medicamentos essenciais pela população. Diante disso, as principais diretrizes dessa política foram estabelecer a lista de medicamentos essenciais, estimular a normatização sanitária e a produção de medicamentos, e reorientar a assistência farmacêutica (BRASIL, 1988).

O surgimento dessa política foi responsável por reorientar o modelo de Assistência Farmacêutica (AF) existente no Brasil, visto que essa prática anteriormente estava direcionada a produção e distribuição de medicamentos. Além disso, colocou em evidência o aspecto multidisciplinar e sistêmico desse modelo (BRASIL, 2002).

A Assistência Farmacêutica é o termo utilizado para designar o conjunto de atividades que objetivam promover, proteger e recuperar o estado de saúde da população, usando o medicamento como instrumento primordial e objetivando o seu acesso e uso racional. Essas ações envolvem um conjunto de etapas que são realizadas por uma equipe multiprofissional, sendo elas a seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição e dispensação de medicamentos (BRASIL, 2004).

Entretanto, o gerenciamento dessas atividades é um grande desafio para o governo, visto que é de grande complexidade e requer um elevado custo. Além disso, abrange

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

questões sociais, econômicas, assistenciais, técnicas, tecnológicas, culturais, políticas, assim como falhas nos constituintes do Ciclo da Assistência Farmacêutica, recursos públicos escassos e mal gerenciados, e serviços farmacêuticos desqualificados para comportar a grande demanda de medicamentos utilizados pela sociedade. Dessa forma, a prática da Assistência Farmacêutica no Brasil requer uma série de alterações para que alcance um maior nível de excelência, consequentemente resultando em serviços de qualidade (BRUNS; LUIZA; OLIVEIRA, 2014).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o profissional farmacêutico é o responsável pela condução das atividades que objetivam promover o acesso e uso racional dos medicamentos, assim sendo fundamental sua atuação no gerenciamento dos serviços que envolvem a assistência farmacêutica (ARAÚJO et al. 2008), como as drogarias e farmácias comunitárias (BRASIL, 1973).

Farmácia comunitária é o termo utilizado para designar estabelecimentos comerciais privados que são responsáveis por atender boa parte das demandas da sociedade (BARETA, 2003). Nesses locais, os serviços ao usuário ocorrem no nível primário de atenção à saúde, tendo exclusivamente o farmacêutico como responsável técnico e legal (BASTOS; CAETANO, 2010).

Além disso, observa-se que os serviços realizados nesses estabelecimentos são indispensáveis no contexto da saúde pública, visto que na maioria das vezes é a primeira forma de contato do indivíduo com um profissional de saúde. Dessa maneira, o farmacêutico contribui significativamente com a melhoria da qualidade de vida da população, pois atua na



CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

prestação de serviços de promoção, proteção e recuperação de saúde, por meio do envolvimento com o indivíduo, objetivando promover o uso racional de medicamentos (PHARMACEUTICAL SERVICES NEGOTIATING COMMITTEE, 2010).

A dispensação é considerada uma das principais atividades executadas nesses estabelecimentos farmacêuticos, sendo definida como um serviço exclusivo do farmacêutico, que mediante a apresentação de uma prescrição escrita por um profissional habilitado fornece um ou mais medicamentos a um indivíduo, bem como orienta acerca da sua utilização correta (BRASIL, 2001a).

A farmácia comunitária no Brasil possui um papel importante na execução de práticas sociais, sanitárias, comerciais, técnicas e clínicas. Com isso, verifica-se que ela não se restringe a dispensação de medicamentos e de materiais para saúde, desse modo, havendo a necessidade do aprimoramento dos serviços clínicos farmacêuticos oferecidos à população (CORRER; OTUKI, 2013).

No Brasil a implantação da Lei nº 13.021/2014 passou a considerar a farmácia comunitária como um estabelecimento de prestação de serviços de saúde, dessa forma, estabelecendo novas atribuições ao profissional farmacêutico na promoção do cuidado ao usuário, bem como tornando obrigatória sua presença nesses locais (BRASIL, 2014b).

Nos últimos anos, os estabelecimentos farmacêuticos no Brasil passaram a ser questionados em relação as suas funções na sociedade, tendo em vista que a existência do farmacêutico como responsável técnico desses ambientes, sugere que esse profissional realize um serviço de qualidade

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

frente à população. No entanto, observa-se que as farmácias comunitárias em sua maioria exercem atividades meramente comerciais, dessa forma, divergindo de suas funções como estabelecimento de saúde (CORRER; OTUKI; SOLER, 2011).

Uma série de fatores pode dificultar a implantação dos serviços farmacêuticos no Brasil, bem como interferir na execução de suas práticas clínicas. Assim, as principais razões que impedem a realização das suas atividades são a atual situação em que esse profissional está vivenciando; conflitos de identidade profissional, que ocorrem em decorrência do não reconhecimento desse indivíduo por parte da população; distanciamento entre esse profissional e a equipe multidisciplinar de saúde, o que acarreta na perda do seu prestígio como profissional de saúde (ARAÚJO et al., 2008); baixa remuneração salarial e falta de atualização de algumas regulamentações sanitárias (BRASIL, 2014c).

A atenção farmacêutica foi um marco importante para a evolução da Farmácia no Brasil, contudo, para que o farmacêutico atue exercendo serviços clínicos direcionados ao usuário é necessário que possua formação e capacitação para realizar tais atividades, visto que essa nova atribuição exige que esse profissional tenha seus conhecimentos atualizados, indo além da prática da dispensação de medicamentos (FIGUEIREDO et al., 2014).

Além da falta de capacitação, observa-se que outros fatores podem interferir na realização de atividades clínicas, tais como a falta de assistência por parte dos proprietários das farmácias, que alegam não obter tanto lucro, principalmente devido ao tempo utilizado para executar essa prática; a falta de um ambiente adequado para a realização das consultas

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

farmacêuticas e ausência de instrumentos que favoreçam o seu exercício profissional (FARINA; ROMANO-LIEBER, 2009).

Diante desse contexto, além do apoio dos gestores e autoridades sanitárias, torna-se necessário a reformulação dos cursos de graduação e pós-graduação em farmácia, sendo de fundamental importância o surgimento de propostas que promovam reformas curriculares, bem como nas formas de ensino, visando à formação de um profissional habilitado para atuar no cuidado da população (FREITAS et al., 2016).

Nessa perspectiva, o objetivo desse trabalho foi caracterizar o perfil sociodemográfico e profissional de farmacêuticos em farmácias comunitárias de um bairro do município de João Pessoa-PB.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

A pesquisa consistiu em um estudo transversal, exploratório e quantitativo. A coleta de dados foi realizada a partir de um questionário semiestruturado contendo 27 perguntas, acompanhado de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual foi aplicado aos farmacêuticos responsáveis técnicos por farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira localizado no município de João Pessoa-PB, devidamente registrados no Conselho Regional de Farmácia da Paraíba (CRF-PB), que se dispuseram a responde-lo, no mês de dezembro de 2017.

O universo foi de 36 farmácias e amostra de 25 farmácias, calculadas a partir da fórmula para populações finitas. Contudo, baseado nos critérios de exclusão a amostra final foi de 21 farmácias.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

O cálculo do universo foi realizado a partir de listagem oficial de farmácias comunitárias do bairro Mangabeira fornecida pelo Conselho Regional de Farmácia da Paraíba (CRF-PB).

Foram inclusos nesse estudo os farmacêuticos responsáveis técnicos pelas farmácias comunitárias cadastrados no CRF-PB, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como as farmácias de economia privada e com atividade de dispensação. Foram excluídas desse estudo as farmácias que possuíssem responsáveis técnicos não cadastrados no CRF-PB e que tivessem atividade exclusiva de manipulação de produtos farmacêuticos, que estivessem fechadas durante o horário comercial e que fossem visitadas por até três vezes e cujo farmacêutico não fosse encontrado.

Após a coleta dos dados foram confeccionados tabelas e gráficos para as análises dos dados utilizando os programas Microsoft Office Word versão 2013 e Microsoft Office Excel® 2013, utilizando-se da estatística descritiva e inferencial.

O estudo foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB, aprovado sob parecer nº2.305.271/17.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Pela análise dos dados obtidos nessa pesquisa foi possível agrupar os resultados nas seguintes categorias: caracterização sociodemográfica e formação profissional.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Segundo os dados analisados, observou-se que a maioria (67,0%) dos entrevistados era do gênero feminino e 33,0% do masculino.

Uma pesquisa realizada pelo Conselho Federal de Farmácia (2015), sobre o perfil do farmacêutico no Brasil, constatou que a maioria (67,0%) dos farmacêuticos brasileiros é do gênero feminino, assim sendo semelhante aos resultados encontrados nesse estudo.

Tal resultado se deve ao alcance do gênero feminino ao ensino superior e ao mercado de trabalho, fator este de grande importância para a inclusão de tal gênero na profissão farmacêutica, visto que possuem a habilidade de realizar muitas atividades concomitantemente. Além disso, as mulheres são maioria nos cursos de saúde, principalmente em decorrência de possuírem uma maior tendência ao cuidado.

As idades foram divididas em cinco faixas etárias: 23 a 29, 30 a 36, 37 a 43, 44 a 50 e acima de 50 anos. A partir dos resultados encontrados, foi constatado que a maioria (57,0%) dos entrevistados possuía idade entre 23 e 29; 19,0% estavam entre 37 e 43 anos, 9,50% entre 30 e 36 anos, 9,5% entre 44 e 50 anos e 5,0% acima de 50 anos e a média das idades foi de 31,9 anos.

Os dados encontrados são semelhantes a pesquisa executada por Rezende; Duarte e Cardoso (2013) em drogarias de um bairro do município de Uberlândia-MG que mostrou que dentre os nove farmacêuticos entrevistados, a maioria (55,6%) possuía idade inferior a 30 anos. Um levantamento realizado por Cruz et al. (2013) em farmácias comunitárias da cidade de Aracaju- SE mostrou que, dentre os 56 farmacêuticos

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

entrevistados, a maioria possuía idade média de 31 anos, sendo tais resultados semelhantes ao desse estudo.

O fato da maioria dos farmacêuticos serem jovens se deve ao recente tempo de conclusão do curso. Além disso, após a conclusão do curso, as farmácias comunitárias são consideradas o primeiro contato do profissional farmacêutico como mercado de trabalho.

O profissional farmacêutico ainda sofre um processo de desvalorização, o que acarreta em péssimas condições de trabalho, bem como uma baixa remuneração mensal. Além disso, a categoria luta em prol da alteração do piso salarial, visto que não possui um piso nacional, consequentemente havendo divergências entre os salários dos profissionais de acordo com o estado em que ele habita. Diante desse contexto, torna-se de grande importância para a valorização profissional a implantação de boas condições de trabalho e de melhores condições salariais (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2015).

Ao se avaliar a faixa salarial mensal dos farmacêuticos, foi verificado que 43,0% dos entrevistados possuía um salário mensal de R\$2.001 a 3.000, 33,0% de R\$3.001 a 4.000, 14,0% até R\$2.000 e 10,00% de R\$4.001 a 5.000.

Uma pesquisa realizada pelo Conselho Federal de Farmácia (2015), sobre o perfil do farmacêutico no Brasil, constatou que 17,0% dos farmacêuticos entrevistados possuíam renda de até R\$2.000, 39,9% de R\$2.001 a 3.000, 19,6% de R\$3.001 a 4.000 e 9,1% de R\$4.001 a 5.000, assim sendo semelhante aos resultados encontrados nessa pesquisa.

Pode-se observar que grande parte dos farmacêuticos entrevistados possui uma renda mensal acima do piso salarial

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

da classe, que no estado da Paraíba segundo o Sindicato dos Farmacêuticos do Estado da Paraíba (SIFEP) é de R\$ 1.209,14 (20 horas semanais), R\$ 1.813,70 (30 horas) e R\$ 2.418,30 (40 horas semanais). Esse fato pode estar relacionado à presença de mais de um vínculo empregatício por parte dos participantes da pesquisa.

Em 1962 foi criado o primeiro currículo do profissional farmacêutico, que abordava todas as habilitações do farmacêutico-bioquímico e farmacêutico. Já em meados dos anos 70, houve uma expansão na formação acadêmica do farmacêutico, que passou a ter um tempo de duração de curso de quatro anos. Além disso, os estudantes passaram a ter a opção de escolher entre o ramo industrial ou bioquímico, havendo a adição de mais um ano no currículo profissional. Contudo, ao longo dos anos essas áreas não avançaram muito, principalmente em decorrência da insegurança em relação ao mercado de trabalho (SILVA, 2002).

Diante disso, no ano de 2002 uma grande reformulação curricular do curso de farmácia surgiu, havendo a substituição de uma abordagem tecnicista por uma mais Generalista, assim, tornando a profissão farmacêutica mais ampla e flexível, conseqüentemente aproximando o farmacêutico da comunidade, bem como inserindo-o nos diversos níveis de atenção (SILVA, 2002; SOUSA; BASTOS; BOGO, 2013).

Quando se avaliou o tipo de formação acadêmica dos farmacêuticos entrevistados, foi verificado que a maioria (67,0%) era Farmacêutico Generalista, (28,00%) Bioquímico e apenas (5,0%) Industrial.

Um levantamento realizado por Reis (2013) sobre o conhecimento e conduta dos farmacêuticos em drogarias de

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

municípios brasileiros (Ribeirão Preto, Londrina, Araraquara e Alfenas), mostrou que dos 112 entrevistados, a maioria (41,1%) possuía formação generalista, assemelhando-se aos resultados dessa pesquisa.

A formação generalista proporciona ao farmacêutico uma ampla visão acerca da profissão, possibilitando sua atuação em diversos campos. Contudo, para que o exercício profissional seja de qualidade, torna-se necessário que esse profissional busque sempre estar atualizado.

Em relação à instituição de formação acadêmica dos farmacêuticos entrevistados, foi observado que a maioria (76,0%) possuía formação em instituição pública de ensino superior, 19,0% em instituição privada e 5,0% não responderam.

Um levantamento realizado por Filho et al.(2008) em farmácias comunitárias do estado de Santa Catarina mostrou que dos 228 farmacêuticos entrevistados, 51,8% possuía formação acadêmica em uma instituição pública de ensino superior, divergindo dos resultados obtidos nesse estudo.

Os dados encontrados nesse estudo divergem da pesquisa executada por Rezende; Duarte e Cardoso (2013) em drogarias de um bairro do município de Uberlândia-MG, na qual os autores mostraram que dentre os nove farmacêuticos entrevistados, a maioria (66,7%) possuía formação acadêmica em instituição privada de ensino superior.

O fato da maioria dos entrevistados terem formação acadêmica em universidade pública é de grande importância, visto que essas instituições proporcionam aos estudantes o acesso a vários programas que serão importantes na sua atuação acadêmica e profissional, conseqüentemente tornando



CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

esses indivíduos profissionais diferenciados no mercado de trabalho. Esses programas incluem projetos de extensão, iniciação científica, Programa de Educação Tutorial e monitorias.

Além disso, os cursos de farmácia em faculdades privadas são recentes na Paraíba, sendo implantados apenas em 2009, a partir da portaria nº 841 podendo explicar a maioria ser de universidade pública (BRASIL, 2009).

Na sociedade contemporânea tem-se observado que a inserção de tecnologias inovadoras no mercado de trabalho da saúde alterou o perfil dos profissionais da área. Dessa forma, para que um indivíduo consiga atuar com êxito no mercado é necessário que este seja qualificado. Nesse contexto, a pós-graduação passa a ser uma estratégia relevante, diversificada e duradoura de educação continuada. Outrossim, fatores como interdisciplinaridade e a intersetorialidade são responsáveis pelo surgimento de uma diversidade de campos de atuação. Diante disso, torna-se indispensável que o profissional esteja sempre em busca de cursos de pós-graduação, para que possa realizar seus serviços da melhor forma possível (CAVALCANTI VALENTE; VIANA; GARCIA NEVES, 2010).

Quando se avaliou a realização de cursos de pós-graduação pelos farmacêuticos, constatou-se que 86,0% realizaram algum curso de pós-graduação e 14,0% alegaram não realizar.

Um levantamento realizado por Cruz et al. (2013) em farmácias comunitárias da cidade de Aracaju- SE, mostrou que dentre os 56 farmacêuticos entrevistados, a maioria (73,2%) possuía pós-graduação, assim sendo semelhante aos resultados obtidos nesse estudo.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Uma pesquisa realizada por Fernandes (2014) em farmácias comunitárias do município de São Mateus-ES mostrou que dentre os 57 farmacêuticos entrevistados, 63,2% nunca fizeram um curso de pós-graduação, assim divergindo dos dados obtidos nesse estudo.

A realização de cursos de pós-graduação pelos farmacêuticos entrevistados é de grande importância, visto que esses poderão prestar um serviço de melhor qualidade frente à população que procuram a farmácia comunitária.

Ao levantar o nível de pós-graduação dos entrevistados, foi verificado que 84,0% possuíam especialização, 11,0% mestrado e 5,0% doutorado.

Um levantamento realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (2015), sobre o perfil do farmacêutico no Brasil, constatou que dentre os farmacêuticos entrevistados, a maioria (80,8%) possuía especialização, 14,6% mestrado e 4,6% doutorado, sendo semelhante aos resultados encontrados nesse levantamento.

Uma pesquisa realizada por Reis (2013) sobre o conhecimento e conduta dos farmacêuticos em drogarias de municípios brasileiros (Ribeirão Preto, Londrina, Araraquara e Alfenas), mostrou que dos 112 entrevistados, 30,4% possuíam alguma especialização, assim mostrando-se inferior aos dados encontrados.

A prevalência de cursos de especialização entre os farmacêuticos pode ter ocorrido em decorrência da maior facilidade de acesso a cursos de especialização, tendo em vista que esses em sua maioria não necessitam de processo seletivo.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

O mercado de trabalho exige que o profissional farmacêutico esteja em constante atualização nas temáticas relacionadas à sua atuação diária, tanto no contato direto com o usuário, bem como no gerenciamento dos medicamentos. Contudo, para que tal prática seja realizada de maneira correta, é necessário que este profissional participe frequentemente de congressos e cursos de capacitação (FLORENTINO, 2016).

Quanto à participação dos farmacêuticos em congressos, verificou-se que 52,0% participavam e 48,0% alegaram não participar.

Uma pesquisa realizada por Reis (2013) sobre o conhecimento e conduta dos farmacêuticos em drogarias de municípios brasileiros (Ribeirão Preto, Londrina, Araraquara e Alfenas), corrobora com esse estudo, considerando que o mesmo mostrou que dos 112 entrevistados, 55,4% participavam de congressos.

Um levantamento realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (2015) sobre o perfil do farmacêutico no Brasil constatou que dentre os farmacêuticos entrevistados, 57,0% não participavam de congressos, assim sendo divergente aos dados obtidos nessa pesquisa.

Dentre os farmacêuticos que alegaram participar de congressos, observou-se que 64,0% afirmaram participar anualmente de congressos, 27,0% sempre que possível e 9,0% a cada dois anos.

Um estudo realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (2015) sobre o perfil do farmacêutico no Brasil corrobora com essa pesquisa, uma vez que o mesmo constatou que dentre os farmacêuticos, 58,6% participavam de congressos anualmente.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Ao levantar a participação dos farmacêuticos em cursos de capacitação, foi verificado que 76,0% alegaram participar de cursos de capacitação e 24,0% não participava. Em relação à frequência de participação dos farmacêuticos que afirmaram participar de cursos de capacitação, observou-se que 25,0% alegaram participar semestralmente desses cursos, 19,0% anualmente, 19,0% trimestralmente, 19,0% sempre que possível, 12,0% mensalmente e 6,0% foram ignorados.

Um levantamento realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (2015), sobre o perfil do farmacêutico no Brasil, constatou que dentre os farmacêuticos entrevistados, 67,5% participam de cursos de capacitação, enquanto que 32,5% não participam, sendo semelhante aos resultados desse estudo. Dentre os 67,5% que participam, 74,3% realizam anualmente, 18,4% semestralmente e 7,3% em um período superior a cinco anos, mostrando-se contraditório aos resultados dessa pesquisa.

A prevalência dos farmacêuticos que participam de congressos e realizam cursos de capacitação é de grande relevância para a classe, visto que as ciências farmacêuticas estão em constante atualização. Assim, a participação nesses eventos e cursos torna o profissional sempre informado acerca das inovações e conseqüentemente melhora os serviços prestados.

O domínio em uma língua estrangeira é fundamental para a busca de novos conhecimentos, conseqüentemente sendo necessário na atuação diária do profissional farmacêutico. O inglês, por ser considerado um dos idiomas mais falados no mundo, é primordial para o acesso e divulgação de pesquisas científicas direcionadas as ciências

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

farmacêuticas. Além disso, outras línguas como o espanhol, também são bastante utilizadas (INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE, 2016).

Ao levantar o domínio em língua estrangeira dos entrevistados, foi observado que 38,0% possuía domínio em alguma língua e 62,0% não possuía.

Os dados desse estudo assemelham-se ao levantamento realizado por Souza (2012) em farmácias comunitárias da cidade de Natal-RN que mostrou que, dentre os 175 farmacêuticos entrevistados, 44,0% alegaram ter algum domínio em língua estrangeira e 19,0% não possuíam.

Um estudo realizado pelo Conselho Federal de Farmácia (2015) sobre o perfil do farmacêutico no Brasil constatou que 58,9% dos farmacêuticos entrevistados possuíam algum domínio de inglês, espanhol, entre outros idiomas, assim divergindo dessa pesquisa.

Dentre as línguas estrangeiras mais prevalentes entre os farmacêuticos entrevistados, foi observado que 66,7% possuíam algum domínio em inglês e 33,3% em espanhol.

Uma pesquisa executada por Filho et al.(2008) em farmácias comunitárias do estado de Santa Catarina mostrou que dos 228 farmacêuticos entrevistados, 47,7% possuíam um razoável conhecimento em inglês e 46,6% em espanhol, divergindo dos resultados encontrados nessa pesquisa.

O conhecimento de alguma língua estrangeira é de grande relevância para o profissional farmacêutico, visto que muitos periódicos e livros internacionais são utilizados como fonte de atualização para esses indivíduos, dessa forma exigindo um conhecimento mínimo.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Além da realização de cursos de pós-graduação e capacitação; participação em congressos e domínio de língua estrangeira, o conhecimento em informática é indispensável, visto que no estabelecimento farmacêutico a informática é utilizada no controle de estoque, planejamento, fiscalização, auditoria, administração das atividades relacionadas aos fármacos, controle de valores, entre outros. Dessa forma, o farmacêutico deve possuir essa habilidade para desenvolver de forma correta e eficaz as suas atividades (SOUZA, 2012).

Ao levantar o domínio de conhecimento em informática dos farmacêuticos entrevistados, foi observado que 100% alegaram possuir algum conhecimento. Quanto ao nível de conhecimento em informática, foi verificado que 33,0% tinham um conhecimento simples, 33,0% intermediário e 33,0% fluência na prática.

Os dados corroboram com a pesquisa realizada por Souza (2012) em farmácias comunitárias da cidade de Natal-RN que mostrou que dentre os 175 farmacêuticos entrevistados, 98,0% possuíam algum domínio em informática. Dentre esses, 45,0% possuíam domínio simples, 35,0% intermediário e 18,0% eram fluentes.

Um levantamento realizado por Filho et al. (2008) em farmácias comunitárias do estado de Santa Catarina mostrou que dos 228 farmacêuticos entrevistados, 87,2% alegaram possuir domínio intermediário ou fluente em informática, mostrando-se superior aos dados obtidos nesse estudo.

Diante disso, o fato de 100% dos participantes da pesquisa possuírem algum conhecimento em informática é de extrema importância, visto que esses possivelmente não irão

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

ter problemas no manuseamento dos softwares utilizados nas farmácias que atuam.

## **4 CONCLUSÕES**

Por meio desse estudo pode-se observar que a maioria dos farmacêuticos entrevistados era do gênero feminino, com idade entre 23 e 29 anos e renda mensal entre R\$2.001 a 3.000. Além disso, verificou-se que a maioria dos entrevistados possuía formação generalista, em universidade pública, bem como concluiu o curso a partir de 2014. Quando questionados sobre a realização de cursos de pós-graduação, a maioria afirmou ter curso de pós-graduação, sendo a maioria do tipo especialização.

Quanto a participação em congressos, cerca da metade dos entrevistados afirmou participar. Entre os que participaram, a maioria alegou frequentar anualmente. Em adição, a maioria informou participar de cursos de capacitação, numa frequência semestral.

Em relação ao domínio em língua estrangeira, a maioria não possuía e dentre os que possuíam, a maioria tinha algum domínio em inglês. Quanto ao conhecimento de informática, todos os entrevistados possuíam algum conhecimento e em relação ao nível de conhecimento, 33,0% tinha conhecimento simples, 33,0% intermediário e 33,0% fluência na prática. Diante disso, tal estudo foi relevante para caracterizar os farmacêuticos atuantes nas farmácias comunitárias do bairro de Mangabeira no município de João Pessoa-PB.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**.v.15 supl.3. p.3603-3614. Rio de Janeiro, 2010.

ARAÚJO, A. L. A. et al. Perfil da assistência farmacêutica na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**.v. 13 p:611-617, 2008.

BARETA, G.M.S. Pharmaceuticalcare in communitypharmaciesofthecityof Campina Grande do Sul. **Visão Acadêmica**.v.4, n.2, p.105-12, 2003.

BASTOS, C.R.G.; CAETANO, R. As percepções dos farmacêuticos sobre seu trabalho nas farmácias comunitárias em uma região do estado do Rio de Janeiro. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. 15(Supl. 3), p.3541-3550, 2010.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Serviços Farmacêuticos: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília, 2014c. Disponível em:<<http://www.cff.org.br/userfiles/file/pdf/Servi%C3%A7os%20farmac%C3%AAuticos%20contextualiza%C3%A7%C3%A3o%20e%20arcabou%C3%A7o.pdf>>.

BRASIL. Conselho Federal de Farmácia. Perfil do Farmacêutico no Brasil. Brasília-DF, 2015.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução no 338, de 6 de maio de 2004**. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, 20 maio 2004. Seção 1, p. 52.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Classificação Nacional de Atividades Econômicas. Versão 2.0. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em:

<<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/classificacoes/cnae2.0/cnae2.0.pdf>>.

BRASIL. **Lei nº 13.021, de 08 de agosto de 2014**. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 ago. 2014b. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2014/lei/l13021.htm)>.

BRASIL. Ministério da Educação. **Portaria nº 841, de 25 de junho de 2009**. Brasília-DF, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei 5991/1973. Brasília, 1973. Disponível em:

<[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc\\_visal/legis/lei\\_5991.pdf?id=16614&r](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc_visal/legis/lei_5991.pdf?id=16614&r)>.



CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE  
FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

- BRASIL. Ministério da Saúde. Cuidado farmacêutico na atenção básica. Caderno 2: Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica. Brasília, 2014a. Disponível em:[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cuidado\\_farmaceutico\\_atenc\\_ao\\_basica\\_saude\\_2.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cuidado_farmaceutico_atenc_ao_basica_saude_2.pdf)>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de medicamentos 2001**. Brasília, 2001a. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_medicamentos.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf)> .
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Medicamentos, de 1998. 6ª Reimpressão. 40p. II - (Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n. 25). Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
- BRASIL. Política Nacional de Medicamentos. **Portaria Nº 3.916, de 30 de Outubro de 1998**. Brasília, 1988.
- BRUNS, S.F.; LUIZA, V.L.; OLIVEIRA, E.A. Gestão da assistência farmacêutica em municípios do estado da Paraíba (PB): olhando a aplicação de recursos públicos. **Revista de Administração Pública**. v.48, n.3, p.745-765. Rio de Janeiro-RJ, 2014.
- CAVALCANTI VALENTE, V.GS.; VIANA, L.O.; GARCIA NEVES.I. As especialidades e os nexos com a formação contínua do enfermeiro: repercussões para a atuação no município do Rio de Janeiro. *Universidade de Múrcia. Revista eletrônica trimestral de Enfermeria*.n.19, p.1-12, 2010.
- CORRER, C. J.; OTUKI, M. A prática farmacêutica na farmácia comunitária. Porto Alegre: Artmed; 434 p, 2013.
- CORRER, C.J. OTUKI, M.F.; SOLER, O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v.2, n.3, p.41-9, 2011.
- CRUZ, A.D. et al. Avaliação do conhecimento e conduta dos Farmacêuticos, responsáveis por farmácias comunitárias em Aracaju-SE. **Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde**.v.1, n.16, p. 81-94. Aracaju-SE, 2013.
- FARINA, S.S., ROMANO-LIEBER, N.S. Atenção Farmacêutica em Farmácias e Drogarias: existe um processo de mudança? **Saúde Social**.v.18, n.1, p.7-18. São Paulo 2009.
- FERNANDES, B. Avaliação da qualidade dos serviços farmacêuticos prestados em farmácias comunitárias e a satisfação dos usuários: uma análise espacial. **Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná**. Curitiba-PR, 2014.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

FIGUEIREDO, I.V. et al. Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal. **Acta Farmacêutica Portuguesa**.v.3, n. 1, pp. 15-22, 2014.

FILHO, J.B.F. Perfil dos farmacêuticos e farmácias em Santa Catarina: indicadores de estrutura e processo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**.v. 44, n. 1. Curitiba-PR, 2008.

FLORENTINO, M. A educação permanente do farmacêutico numa rede de farmácias privadas em Florianópolis/SC. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. v. 5, n.1, p. 3-11. Florianópolis-SC, 2016.

FREITAS, G.R.M. et al. Principais dificuldades enfrentadas por farmacêuticos para exercerem suas atribuições clínicas no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.7 n.3, p.35-41. São Paulo, 2016.

HEPLER CD, STRAND LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**.v.47, p.533-543, 1990.

INSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E QUALIDADE (ICTQ). A carreira do cientista farmacêutico. 2016. Disponível em: <<http://www.ictq.com.br/guia-de-carreiras/518-a-carreira-do-cientista-farmacutico>>. Acesso em: 11 de abril de 2018.

NICOLINE, C.B.; VIEIRA, R.C.P.A. A pharmaceutical assistance in the Brazilian National Health System (SUS): Pharmacist student's perceptions. **Interface (Botucatu)**. v. 15, n.39, p. 1127-1141, 2011.

PHARMACEUTICAL SERVICES NEGOTIATING COMMITTEE (PSNC). Community Pharmacy : at the heart of public health, 2010. Disponível em <[http://psnc.org.uk/wp-content/uploads/2013/08/Community\\_Pharmacy\\_at\\_the\\_heart\\_of\\_public\\_health\\_V1.pdf](http://psnc.org.uk/wp-content/uploads/2013/08/Community_Pharmacy_at_the_heart_of_public_health_V1.pdf)>.

REIS, T. M. Conhecimento e condutas dos farmacêuticos para a dispensação de medicamentos e a realização da Atenção Farmacêutica em drogarias. **Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção de título de mestre**. Ribeirão Preto, 2013.

REZENDE, M.; DUARTE, C.M.S.; CARDOSO, R.S. Perfil dos farmacêuticos atuantes em Drogarias do bairro Martins em Uberlândia – MG. **Reunião Nacional de Ciências (E –RAC)**.v. 3, n. 1. Uberlândia-MG, 2013.

SILVA, L. R. D. A. Conhecimento e atitudes dos Farmacêuticos sobre a regulamentação da profissão e funcionamento de drogarias - uma abordagem sanitária. 2002. **Dissertação de mestrado, Departamento de Medicina Social, Universidade de São Paulo**, 2002.

CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E PROFISSIONAL DE FARMACÊUTICOS EM FARMÁCIAS COMUNITÁRIAS DE UM BAIRRO DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

SOUSA, I. F.; BASTOS, P. R. H. DE O.; BOGO, D. Diretrizes curriculares nacionais: desafios na formação dos farmacêuticos para atuação no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**.v. 15, n. 1, p. 129–134, 2013.

SOUZA, S.D. Farmacêuticos e suas atividades em Farmácias Comunitárias: uma análise do perfil. **Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, como requisito ao título de mestre em Ciências Farmacêuticas**. Natal-RN, 2012.

VIEIRA, F. S. Possibilidades de contribuição do farmacêutico para a promoção da saúde. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**.v. 12, n. 1, p. 213–220, 2007.

WERMELINGER, M. et al. A Força de Trabalho do Setor de Saúde no Brasil: focalizando a feminização. Rio de Janeiro. **Revista Divulgação em Saúde para Debate**. v.45, p. 54-70, 2010. Disponível em:<<http://www.ensp.fiocruz.br/observarh/arquivos/A%20Forca%20de%20Trabalho%20do%20Setor%20de%20Saude%20no%20Brasil%20.pdf>>.

ZUBIOLI, A. Profissão: farmacêutico. E agora? Ed. Lovise, Curitiba. 63 – 84, p. 165, 1992.

C  
**CAPÍTULO 25**

**COMPARAÇÃO DE MÉTODOS DE  
DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE  
QUITOSANA/INDOMETACINA E  
DETERMINAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DO  
FÁRMACO POR MÉTODOS CLÁSSICOS**

Wesley Castro da SILVA <sup>1</sup>

Ana Thayse Vieira ALVES <sup>1</sup>

Demis Ferreira de MELO <sup>1</sup>

Laryssa Mirelle da SILVA <sup>1</sup>

Rosemary Sousa Cunha LIMA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UEPB; <sup>2</sup> Orientadora/Professora do Departamento de Farmácia/UEPB.

wesleycastrus@gmail.com.br

**RESUMO:** Preparações farmacêuticas com quitosana e indometacina têm sido estudadas para lesões tópicas e tem mostrado bons resultados a fim de desenvolver um sistema matricial que libere a indometacina, diminuindo seus efeitos adversos e melhore a cicatrização, o presente estudo objetivou o desenvolvimento de membranas de quitosana e quitosana/indometacina pelos métodos sol-gel e liofilização e caracterizar os produtos obtidos. No desenvolvimento das membranas prepararam-se as soluções de quitosana filtrada (SQF) secas conforme a respectiva metodologia. Nas membranas com fármaco, o mesmo foi solubilizado em etanol e propilenoglicol, isoladamente e juntos em diferentes parâmetros, incorporado à SQF e submetido a secagem. As membranas com melhores características macroscópicas foram selecionadas para caracterização por grau de desacetilação e cromatografia de camada delgada. As amostras liofilizadas e com propilenoglicol por sol-gel não

formaram membranas. Aquelas com etanol por sol-gel formaram membranas homogêneas e flexíveis. E por isso a membrana selecionada para caracterização foi a E5. O grau de grupos amino livres reduziu revelando que fármaco e matriz interagem quimicamente e o CCDA mostrou Rf e cor de bandas que confirmaram a incorporação da indometacina. Conclui-se que sol-gel usando etanol foi o método mais eficiente para desenvolvimento das membranas e que foi confirmada a presença do fármaco na membrana E5.

**Palavras-chave:** Quitosana. Lesões teciduais. Membranas.

## 1 INTRODUÇÃO

A indometacina é um fármaco anti-inflamatório não-esteroidal que vem sendo estudado para tratamento de lesões na pele e tecidos moles, mostrando bons resultados (LOPES, VEIGA, MORAIS, 2015). No entanto seu uso é limitado devido ao aparecimento de reações adversas, em especial as reações gástricas, cardiovasculares e renais (HARIRFOROOSH; ASGHAR; JAMALI, 2014), e pela baixa solubilidade em água. A utilização de novos sistemas de liberação de fármacos é fundamental para reduzir os efeitos adversos e contornar a lipossolubilidade, até melhorando a ação desse fármaco (MIRGORODSKAYA et al., 2018).

A quitosana é um homopolímero com ligações  $\beta(1-4)$  entre os resíduos N-acetil-D-glicosamina que possui cargas iônicas carregadas positivamente (MACHADO, 2014). Esse polímero tem sido alvo de estudos em diversas áreas por apresentar biocompatibilidade, atoxicidade, mucoadesividade, gelificação *in situ*, inibição da bomba de efluxo, ação cicatrizante, antimicrobiana e hemostática (HANAFIAH et al., 2015; FERREIRA et al., 2016). Suas propriedades tornam a quitosana um material avançado no campo do desenvolvimento

de sistemas poliméricos para a liberação controlada de insumos farmacêuticos ativos (MOGOSANU, GRUMEZESCU, 2014; AHMAD et al., 2017; WANG et al., 2017; HASNAIN; NAYAK, 2018). Além disso, seu uso na forma de membrana também se estende para tratamento de vários tipos de lesões, porque sua superfície hidrofílica favorece o tratamento dessas lesões por promover adesão e proliferação celular (LEE et al., 2018).

Com isso, pode-se perceber que o desenvolvimento de um sistema matricial que contenha e libere a indometacina é promissor atuando em lesões de tecidos moles de forma complementar, propiciando uma cicatrização mais rápida e de melhor qualidade funcional dos tecidos.

Tendo isso em vista, o presente trabalho objetivou o desenvolvimento de membranas de quitosana e quitosana-indometacina utilizando o método sol-gel e a liofilização, posteriormente caracterizando físico-quimicamente os produtos obtidos.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

### **Obtenção das membranas pelo método sol-gel**

#### **Membranas de Quitosana - MQSG**

Inicialmente foram feitas soluções de quitosana (Sigma Aldrich®) a 1% (m/v) por solubilização em ácido acético (CHEMCO®) a mesma concentração em agitação por 24h, usando agitador magnético (Biomixer®). Após isso, as soluções de quitosana foram filtradas a vácuo. A solução de quitosana filtrada (SQF) foi vertida em placas de Petri de 7 cm de diâmetro (PP7), em um volume de 5 mL por placa, sendo em seguida

submetidas a secagem em estufa com circulação de ar (QUIMIS®) a 60°C, por um período de 24 horas.

### **Membranas de Quitosana/Indometacina - MQISG**

As membranas de quitosana/indometacina foram desenvolvidas conforme o procedimento citado anteriormente, em que após a preparação das SQF ocorreu a incorporação de 250 mg de indometacina utilizando dois co-solventes, etanol e propilenoglicol, e misturas em diferentes proporções e volumes dos mesmos, que estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1:** Co-solventes e parâmetros da solubilização da indometacina para incorporação na SQF nas membranas do método sol-gel.

<b>Co-solvente</b>	<b>Volume (mL)</b>	<b>Proporção</b>	<b>Nome da membrana</b>
<b>Etanol</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>E3</b>
<b>Etanol</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>E5</b>
<b>Propilenoglicol</b>	<b>1</b>	<b>-</b>	<b>P1</b>
<b>Propilenoglicol</b>	<b>3</b>	<b>-</b>	<b>P3</b>
<b>Propilenoglicol</b>	<b>5</b>	<b>-</b>	<b>P5</b>
<b>Propilenoglicol-Etanol</b>	<b>1</b>	<b>1:1</b>	<b>PE1</b>
<b>Propilenoglicol-Etanol</b>	<b>3</b>	<b>1:1</b>	<b>PE3</b>

C

<b>Propilenoglicol-Etanol</b>	5	1:1	PE5
<b>Propilenoglicol-Etanol</b>	5	1:10	PE510
<b>Propilenoglicol-Etanol</b>	5	1:20	PE520
<b>Propilenoglicol-Etanol</b>	5	1:50	PE550

Fonte: Dados da Pesquisa.

O solubilizado de indometacina foi adicionado proporcionalmente para 100 mL da SQF sob agitação magnética constante. Depois de 3h de agitação, as soluções foram vertidas PP7 (5mL) e submetidas a secagem da mesma maneira que as membranas de quitosana.

## **Obtenção das membranas por liofilização**

### **Membranas de Quitosana - MQL**

A SQF foi vertida PP7 (5 mL) e as mesmas foram congeladas em Ultra Freezer 490L, à -80°C (193K) por 24 horas. Após isso, o material foi liofilizado por 48 horas no Liofilizador de bancada - modelo L101 (Liotop®) à temperatura de -54°C (219K), 210Vca e pressão de 44mmHg.



## Membranas de Quitosana/ Indometacina - MQIL

Para as membranas liofilizadas de quitosana/indometacina a solubilização de 250 mg de indometacina foi realizada, conforme mostrado na Tabela 2.

**Tabela 2:** Co-solventes e parâmetros da solubilização da indometacina para incorporação na SQF nas membranas do método de liofilização.

Co-solvente (s)	Volume (mL)	Proporção	Nome da membrana
Propilenoglicol	5	-	LP5
Etanol	5	-	LE5
Propilenoglicol-Etanol	5	1:1	LPE5

Fonte: Dados da Pesquisa.

Após incorporar o fármaco nos co-solventes descritos, os solubilizados resultantes foram vertidos na solução filtrada de quitosana, sob agitação constante por 3h. As soluções foram vertidas em PP7 (5 mL), congeladas e liofilizadas seguindo os mesmos parâmetros e equipamentos que MQL.

### Seleção das membranas após análise macroscópica

Todas as membranas foram analisadas macroscopicamente e mecanicamente sob manipulação para a verificação de parâmetros como formação de membrana, cor, odor, homogeneidade, capacidade de dobramento, flexibilidade e ocorrência de adesão à pele sob manipulação. Em seguida as

mesmas foram comparadas entre si e as que apresentaram os critérios acima descritos foram selecionadas para a verificação da incorporação do fármaco.

## **Verificação da incorporação do fármaco por métodos clássicos**

### **Grau de grupos amino livres**

Para avaliar o grau de grupos amino livres, foi utilizado o método da titulação potenciométrica. Em testes separados, as membranas com e sem a presença do fármaco foram dissolvidas em solução de ácido clorídrico (SOL-TECH®) a 0,1 mol.L<sup>-1</sup> sob agitação magnética por 2 horas. O titulante foi uma solução de hidróxido de sódio (SOL-TECH®) a 0,02 mol.L<sup>-1</sup> e para as medidas de pH foi utilizado um pHmetro de bancada (HANNA Instruments®- modelo HI 2221). A cada mL do titulante, o pH do titulado foi medido até chegar ao pH 10, e assim foram elaboradas as curvas de titulação. Nas curvas de titulação foi aplicado o método da segunda derivada para identificação dos pontos de inflexão, que permitiram determinar o grau de grupos amino livres (Ver Equação 1).

**Equação 1.** Determinação da porcentagem de grupamentos amino livres.

$$\%NH_2 = \frac{[M_{NaOH} \cdot (V_2 - V_1) \cdot 161 \cdot 100]}{m}$$

Onde, “M” é a concentração da solução de NaOH em mol.L<sup>-1</sup>, “V1” e “V2” representam os volumes necessários para neutralizar o excesso de HCl da amostra e a amostra protonada de quitosana, respectivamente; 161

é a massa molar da unidade monomérica da quitosana e “m” a massa da amostra da esponja de quitosana-indometacina, em gramas. O 100 torna o valor final uma porcentagem.

### **Cromatografia de Camada Delgada Analítica (CCDA)**

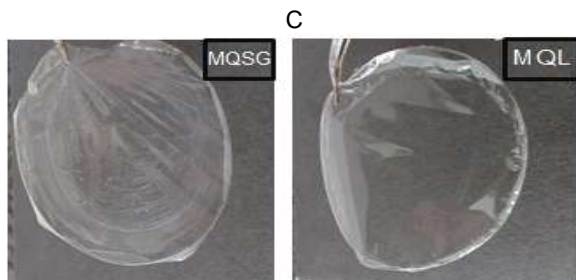
Inicialmente, foi realizada a solubilização das membranas para realização da CCDA utilizando os solventes a seguir: MQSG foi solubilizada em ácido acético (1% v/v), o pó de indometacina em etanol absoluto e E5 em uma mistura 1:1 desses dois solventes. Todos no volume de 2mL.

Após isso, o solubilizado foi gotejado nos pontos originais da placa (à esquerda o padrão, no meio quitosana/indometacina e à direita quitosana) e iniciou-se a eluição. Para a eluição foram utilizados diferentes solventes orgânicos (Hexano, Diclorometano e Acetato de Etila) e misturas em diferentes proporções em ordem crescente de polaridade até que se verificasse eluição ao meio da placa. Por fim, foi feita a comparação das bandas, em cor e altura, sob luz ultravioleta de 312nm em câmara escura e calculou-se o Fator de Retenção (Rf).

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O desenvolvimento das membranas se iniciou pelas membranas sem fármacos, que apresentaram características semelhantes nas duas metodologias (sol-gel e liofilização), como pode ser visto na Figura 1.

**Figura 1.** Fotografias das membranas de quitosana obtidas por método sol-gel (esquerda) e por liofilização (direita).



Fonte: Arquivo da pesquisa.

Paralelamente, ambas as membranas, MQSG e MQL, apresentaram plasticidade, capacidade de dobramento, transparência, adaptabilidade ao meio em que é posto, espessura indiferenciável a olho nu e ausência de cor e odor.

Já as membranas de quitosana/indometacina desenvolvidas pelo método sol-gel e por liofilização sob modificação dos co-solventes, seus volumes e proporções revelaram diferenças entre si, as quais permitiram a seleção dos melhores parâmetros para seu desenvolvimento.

A Figura 2 apresenta as membranas E3 e E5, respectivamente.

O aumento de 3 mL para 5 mL de etanol modificou a coloração da membrana de branco para branco-amarelado. Já que a indometacina ao se solubilizar forma solução amarelada em etanol, a diferença da cor entre as membranas indica diferença da solubilização do fármaco na matriz. Portanto, a solubilização em E5 foi maior.

**Figura 2.** Fotografias das membranas de quitosana/indometacina obtidas pelo método sol-gel com etanol



Fonte: Arquivo da pesquisa.

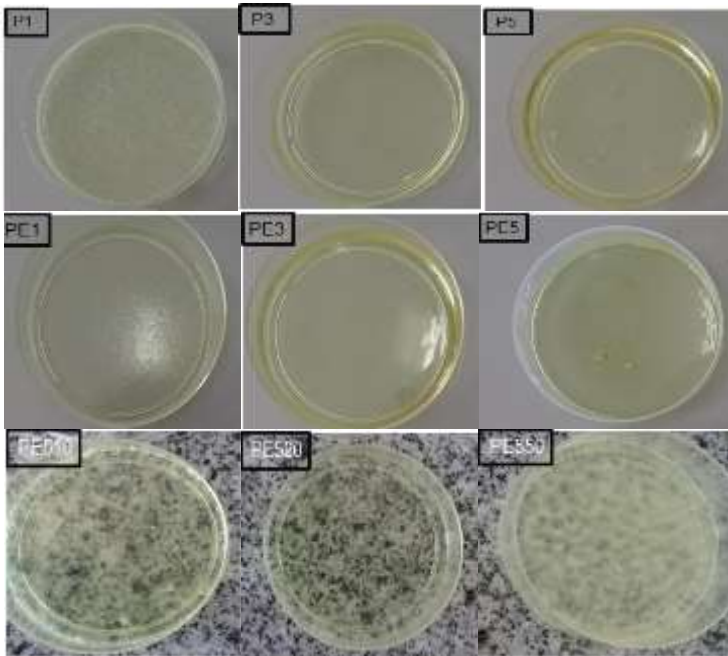
Não houve diferença nas preparações com e sem fármaco em quanto à plasticidade. A homogeneidade de cor associada às outras características visuais já descritas, indicaram compatibilidade no sistema. Além disso, foi observada adesividade nas membranas com etanol, o que não se verificou na membrana sem o fármaco.

Em relação às amostras utilizando e misturas de propilenoglicol-etanol pela metodologia sol-gel, as mesmas podem ser observadas na Figura 3.

A rugosidade superficial presente nessas amostras, devido à presença de cristais insolúveis na superfície da amostra, reduziu conforme aumentou-se o volume do propilenoglicol, aumentando também a tonalidade amarelada. Portanto, o uso do deste co-solvente promoveu o desenvolvimento de amostras com características diferentes entre si, mas todas com coloração mais amarelada do que com o uso do etanol, o que pode ser resultante de uma melhor solubilização da indometacina como discutido anteriormente.

C

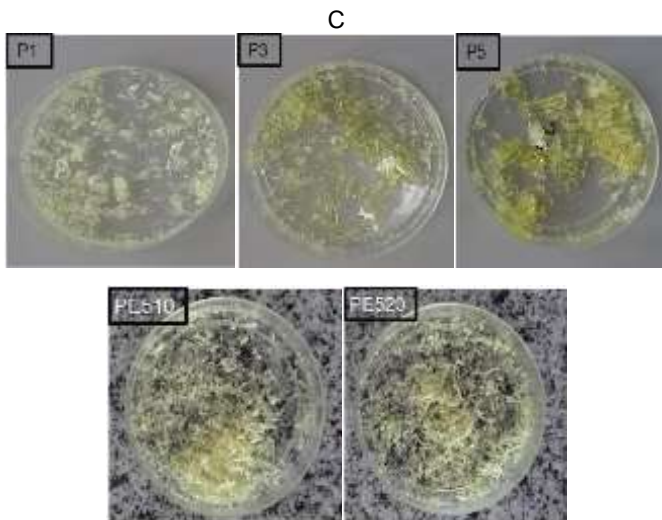
**Figura 3:** Fotografias das amostras de quitosana/indometacina obtidas pelo método sol-gel utilizando propilenoglicol.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

Além disso, houve aumento da espessura conforme aumentava o volume de propilenoglicol (o que não ocorreu com o etanol). Isso apontou para uma retenção do co-solvente e da água após a secagem. Ao destacar as amostras das placas, as mesmas se apresentaram como na Figura 4.

**Figura 4:** Fotografias das amostras de quitosana/indometacina obtidas por sol-gel utilizando propilenoglicol após destacamento da placa.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

Conforme observado acima, todas as amostras em que havia propilenoglicol tiveram aspecto gelatinoso, logo não formaram membrana. Por isso foram descartadas para os testes de verificação da incorporação do fármaco.

Já as amostras obtidas por liofilização se apresentaram conforme mostra a Figura 5.

**Figura 5:** Fotografias das amostras de quitosana/indometacina obtidas por liofilização.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

Observou-se que nenhuma amostra com o fármaco obtida por liofilização apresentou plasticidade, flexibilidade para dobramento, homogeneidade, nem coloração amarelada. Pela falta dessas características que são importantes na aplicação tópica, o uso da liofilização não foi favorável para o desenvolvimento de membranas viáveis, sendo necessária modificação dos parâmetros para otimizar sua aplicação no desenvolvimento de membranas. Pela ausência de membranas viáveis pelo método de secagem por liofilização as mesmas não foram utilizadas nos testes de verificação da incorporação do fármaco.

Portanto, devido à coloração amarelada indicadora da presença de indometacina e às características mecânicas e visuais favoráveis, a membrana E5 mostrou-se mais viável e foi a única utilizada nos testes a seguir.

As titulações potenciométricas foram realizadas com E5 e com a membrana de quitosana desenvolvida pelo mesmo método de secagem, a MQSG. O teste quantificou o grau de grupos amino livres e mostrou diferenças nas amostras MQSG



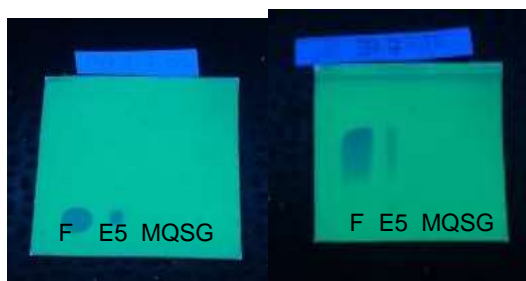
C

e E5. O grau das membranas MQSG foi, em média, 76,56%, enquanto que o das membranas E5 foi, em média, 38,01%.

Esse teste é utilizado para verificação da reticulação da quitosana por interação de cargas negativas de uma substância com os grupamentos amino protonados (MOURA, 2015). O mesmo princípio foi aplicado para a indometacina, que possui também carga negativa, verificando se há interação do fármaco com os grupos amino livres eletrostaticamente e comprovando indiretamente sua presença. Apesar da diminuição, os grupos amino livres restantes (38,01%) podem atuar diretamente na cicatrização e impedindo infecções agindo em sinergismo com as ações do fármaco (SOUZA, 2016). Ou seja, a interação com o fármaco não impede a matriz de também atuar no meio.

Na CCDA, a distribuição das amostras na placa é de: Indometacina na posição F, quitosana/indometacina em E5 e quitosana em MQSG, respectivamente (Ver Figura 6).

**Figura 6:** Placa cromatográfica antes da eluição (esquerda) e após eluição com Diclorometano e Acetato de Etila (93:7) (direita).



Fonte: Arquivo da pesquisa.

A mistura Diclorometano e Acetato de Etila (93:7) levou a uma eluição ao meio da placa para determinação do fator de retenção (entre 0,2 e 0,6). Ao final do desenvolvimento da placa, as bandas de indometacina e de quitosana/indometacina tiveram mesma cor e mesma altura na placa, o que confirma a presença da indometacina na membrana E5, já que essa banda não está presente na membrana sem fármaco. O Rf registrado para as condições verificadas foi de 0,5952.

#### **4 CONCLUSÕES**

Foi possível o desenvolvimento de membranas com fármaco pelo método sol-gel, onde o etanol se mostrou indicado para incorporação de indometacina. A liofilização como método de secagem e o propilenoglicol não se mostraram aplicáveis na formação de membranas.

Os testes de verificação da incorporação do fármaco confirmaram sua presença e revelaram como ocorre a interação entre o mesmo e a matriz. A queda da quantidade de grupos amino livres indicou a interação do fármaco com esses grupos da matriz, mostrando também, de maneira indireta, a incorporação de indometacina na membrana. A CCDA confirmou de maneira direta a incorporação do fármaco na matriz a partir das cores nas bandas e dos fatores de retenção do fármaco isolado e da membrana com o mesmo, pois ambos se revelaram iguais sob observação em luz ultravioleta. Dessa forma, os métodos clássicos foram capazes de identificar a presença do fármaco de maneira direta e indireta, revelando parcialmente a interação entre quitosana e indometacina quimicamente, tendo potencial uso devido a seu baixo custo, rapidez e reprodutibilidade, com ótima aplicação em testes de triagem. Além disso, mais estudos devem ser feitos para

detectar, quantificar e verificar a compatibilidade química e física do fármaco com a quitosana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, M.; MANZOOR, K.; SINGH, S.; IKRAM, S. Centered Bionanocomposites for Medical Specialty and Curative Applications: A Review. **International Journal of Pharmaceutics**, 2017.

FERREIRA, M. O. G.; LEITE, L. L. R.; LIMA, I. S.; BARRETO, H. M.; NUNES, L. C. C.; RIBEIRO, A. B.; OSAJIMA, Chitosan Hydrogel in combination with Nerolidol for healing wounds. **Carbohydrate polymers**, v. 152, p. 409-418, 2016.

HANAFIAH, M. A. K. M. et al. Removal of Acid Violet 7 Using Chitosan-GLA as the Adsorbent. **American Journal of Environmental Engineering**, vol. 5, n. 3A, p. 13-18, 2015.

HARIRFOROOSH, S.; ASGHAR, W.; JAMALI, F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 5, p. 821-847, 2014.

HASNAIN, M. S.; NAYAK, A. K. Chitosan as responsive polymer for drug delivery applications. **Stimuli Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery Applications**, v 1, p. 581-605, 2018.

LEE, D.; LEE, S. J.; MOON, J. H.; KIM, J. H.; HEO, D. N.; BANG, J. B.; LÍM, H. N.; KWON, K. Preparation of antibacterial chitosan membranes containing silver nanoparticles for dental barrier membrane applications. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v., p.196-202, 2018.

LOPES, S. A.; VEIGA, I. G.; MORAES, A. M. Desenvolvimento de dispositivo de quitosana e xantana para a liberação tópica ou em tecidos moles de indometacina. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 2, p. 13205-13212, 2015.

MACHADO, A.E. **Produção de matrizes à base de quitosano para o tratamento de feridas**. Dissertação – Universidade Nova de Lisboa, 2014.

MIRGORODSKAYA, A. B.; KUSHNAZAROVA, R. A.; NIKITINA, A. V.; SEMINA, I. I.; NIZAMEEV, I. R.; KADIROV, M. K.; KHUTORYANSKIY, V. V.; ZAKHAROVA, L. Y.; SINYASHIN, O. G. Polyelectrolyte nanocontainers: Controlled binding and release of indomethacin. **Journal of Molecular Liquids**, v. 72, p. 982-989, 2018.

MOGOSANU, G.D.; GRUMEZESCU, A.M. Natural and synthetic polymers for wounds and burn dressing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 463, p. 127-136, 2014.

MOURA, M. J. C. **Preparação e Caracterização de Hidrogéis de Quitosano para Administração por Via Injetável**. Tese (Tese de Doutorado) - UC. Coimbra, 2015.

SOUZA, T. A. D. **Hidrogel de quitosana em diferentes graus de desacetilação na cicatrização de feridas cutâneas de ratas diabéticas**. Tese (Tese em Medicina Veterinária) – UFG. Goiânia, p. 28. 2016.

WANG, M.; ZHAO, T.; LIU, Y.; WANG, Q.; XING, S.; LI, L.; WANG, L.; LIU, L.; GAO, D. Ursolic acid liposomes with chitosan modification: Promising antitumor drug delivery and efficacy. **Materials Science and Engineering C**, v. 71, p. 1231-1240, 2017.

## CAPÍTULO 26

# CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA EM PACIENTES DA CLÍNICA CIRÚRGICA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Ana Luiza DOS SANTOS<sup>1</sup>

Fernanda de Lacerda DOMICIANO<sup>1</sup>

Larissa Adilis Maria Paiva FERREIRA<sup>1</sup>

Celidarque da Silva DIAS<sup>2</sup>

Luciana Lucena Aranha de MACEDO<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Graduada do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Professora do DCF/ UFPB; <sup>4</sup> Orientadora/Professora do DFP/UFPB. santosanaluzados@gmail.com

**RESUMO:** A conciliação medicamentosa visa a prevenção de eventos adversos e erros relacionados a medicamentos, no intuito de melhorar a qualidade de vida do paciente. O objetivo deste trabalho é analisar a conciliação medicamentosa na clínica cirúrgica de um Hospital Universitário, no município de João Pessoa-PB. Trata-se de um estudo do tipo transversal e quantitativo, documental, retrospectivo, realizado com os pacientes conciliados entre os meses de fevereiro de 2017 a janeiro de 2018. Para análise estatística dos dados foi utilizado o programa estatístico SPSS (*Statistical Program for Social Science*) versão 23.0. No período estudado, foram realizadas 206 conciliações medicamentosas, caracterizadas por um perfil de pacientes de prevalência feminina e de meia-idade. Quanto as características do estilos de vida, 16,1% eram fumantes e 14,4% etilistas. Foi observado também que 48,0% dos pacientes apresentavam no mínimo uma comorbidade. Houve discrepância medicamentosa em 41,7% das fichas analisadas, sendo 87,2% do tipo intencional e a principal causa destas foi a ausência de prescrição do medicamento de uso prévio. Diante do

exposto, o presente estudo demonstra que a presença de discrepâncias é comum e clinicamente relevante, sendo o profissional farmacêutico apto para evitá-las, além de, otimizar o tratamento proposto e promover o uso racional de medicamento durante a internação hospitalar.

**Palavras-chave:** Conciliação Medicamentosa; Farmácia Clínica; Hospital.

## 1 INTRODUÇÃO

A segurança do paciente corresponde à redução ao mínimo aceitável do risco de dano desnecessário associado ao cuidado da saúde (MARQUES et al., 2014; NOVARETTI et al., 2014; CAVALCANTI, 2015). Dentre os fatores de risco destacam-se os erros de medicação, que são definidos como qualquer evento que pode levar ao uso inapropriado de um medicamento podendo, ou não, causar dano ao paciente. Além de relevantes repercussões econômicas e sociais (SANTI et al., 2014; GOMES, 2015).

Os medicamentos são considerados itens de suma importância no sistema de saúde e fazem parte do cuidado à saúde do indivíduo na prevenção e no tratamento de doenças (SOUSA et al., 2016). Na busca pela cura, o uso de medicamentos é uma das alternativas mais utilizadas, pois aproximadamente 88% dos pacientes que procuram um profissional médico recebem prescrições destes (FERRAZ, 2015; TAVARES, 2017).

Estima-se que 50% dos erros de medicação ocorrem quando os pacientes recebem alta ou são transferidos entre unidades, devido a perda de informações (LINDENMEYER et al., 2013; LOMBARDI et al., 2016). A conciliação

medicamentosa é considerada uma solução para prevenir estes erros ocorridos na transição do cuidado. (OMS, 2018)

O processo de conciliação medicamentosa é caracterizado pela elaboração de uma lista completa de todos os medicamentos utilizados pelo paciente na pré- admissão hospitalar nas primeiras 48 horas (incluindo princípio ativo, dose, frequência e via de administração), comparando-os com a prescrição médica hospitalar (na admissão, transferência e na alta), levando a detecção de erros de medicação (CAMPOS et al., 2013; CIM - CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO, 2013; DOMINGOS, 2013; ANDREOLI et al., 2014).

O objetivo desse processo é evitar ou minimizar erros de transcrição, omissão, duplicidade terapêutica e interações medicamentosas (FINATTO et al., 2010; VILLAMAYOR-BLANCO et al., 2016). Aperfeiçoando a utilização dos medicamentos em todos os pontos de transição do paciente dentro do sistema de saúde, prevenindo possíveis reinternações (FRIZON et al., 2014).

Dessa forma, é necessário que a conciliação medicamentosa seja feita quando os pacientes são admitidos no hospital para um procedimento em particular, como é o caso de uma cirurgia, uma vez que, frequentemente, os médicos são especialistas de uma determinada área e estão voltados para uma linha de cuidados específicos, não tendo uma visão geral das necessidades de saúde do paciente, o que pode culminar, muitas vezes, em discrepâncias (BARNSTEINER, 2008; FRANCA, 2015).

Por este motivo, o presente estudo visa avaliar a conciliação medicamentosa, a partir da quantificação,

classificação das discrepâncias e prevalência das intervenções aceitas. Destacando a importância do farmacêutico no ambiente hospitalar dos pacientes internos da clínica cirúrgica no Hospital Universitário Lauro Wanderley do município de João Pessoa/PB, para evitar as discrepâncias, melhorar a segurança do paciente e a qualidade da assistência prestada ao paciente.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

**Local do estudo:** a presente pesquisa foi realizada na Farmácia Clínica do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). Trata-se de um hospital escola, público federal, administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), de médio porte, com nível de complexidade terciário.

**População-alvo:** os pacientes conciliados pelo farmacêutico clínico na unidade da clínica cirúrgica do hospital.

**Desenho e duração do estudo:** trata-se de um estudo do tipo transversal e quantitativo, documental, de caráter retrospectivo, realizado com usuários admitidos no Hospital Universitário Lauro Wanderley e encaminhados a unidade da clínica cirúrgica, onde há acompanhamento desses usuários por farmacêutico clínico. O estudo foi realizado no período de agosto de 2017 a janeiro de 2018.

**Crítérios de inclusão e exclusão.** Foram incluídos no estudo as fichas de anamnese inicial dos pacientes conciliados pelo farmacêutico clínico na unidade da clínica cirúrgica no período de agosto de 2017 a janeiro de 2018. Não há critérios de exclusão.



## **A conciliação medicamentosa no Hospital Universitário**

**Lauro Wanderley:** No referido hospital, o processo de conciliação medicamentosa é realizado através de três etapas: busca do histórico de utilização de medicamentos, comparação entre as duas listas e classificação das discrepâncias com as possíveis intervenções.

A primeira etapa visa buscar a lista dos medicamentos que o paciente fazia uso previamente a admissão ou transferência hospitalar, em entrevista com o paciente ou familiar. Antes de contactar o paciente, o farmacêutico verifica o prontuário deste para coletar informações e anotá-las na ficha de anamnese farmacêutica inicial do paciente. Essas informações são: idade, número do prontuário, nome do médico, alergia medicamentosa, data da internação, existência de comorbidade, alergia medicamentosa dentre outras.

No momento da entrevista é solicitado que o paciente relate sobre quais são os medicamentos que faz uso em domicílio bem como a sua indicação, dose, via de administração e tempo de uso.

O segundo passo da conciliação medicamentosa é fazer uma comparação entre a lista dos medicamentos que o paciente fazia uso em domicílio, registradas na ficha de anamnese farmacêutica e a prescrição atual, analisando se os medicamentos usados previamente foram ou não prescritos, caso sim, se foram prescritos com ou sem alteração.

Nesta etapa, realiza-se a conciliação medicamentosa identificando a existência de discrepâncias entre os medicamentos prescritos. No caso de transferência entre unidades de internação, a coleta de informações será realizada

por comparação da prescrição anterior à transferência com a prescrição atual.

Na última etapa, uma vez identificadas às discrepâncias sejam elas omissões, modificações na dose, intervalo, via de administração e duplicidades terapêuticas, o médico é comunicado e verifica-se com esse profissional se essas alterações foram do tipo intencionais ou não intencionais.

Se forem do tipo não intencional ou se o farmacêutico discordar da decisão médica, independente da classificação da discrepância (intencional ou não intencional) é realizada uma intervenção conjunta dos dois profissionais envolvidos e discute-se se há necessidade de alteração na farmacoterapia.

**Coleta de dados:** A coleta de dados foi realizada no setor da clínica cirúrgica do Hospital Universitário Lauro Wanderley, durante os meses de março e abril de 2018, em caráter retrospectivo, referente aos meses de agosto de 2017 a janeiro de 2018, por meio da análise da ficha de anamnese farmacêutica inicial do paciente, utilizada pelos farmacêuticos clínicos e residentes do programa de Residência Multiprofissional em Saúde Hospitalar/RIMUSH do serviço de farmácia clínica do HULW/EBSERH.

Nesse período estudado, em torno de 560 pacientes foram admitidos no setor da clínica cirúrgica, e 206 participaram do processo de conciliação medicamentosa, sendo, portanto, analisada 206 fichas de anamnese farmacêutica inicial.

As variáveis estudadas foram gênero, idade, faixa etária, tabagismo, ingestão de álcool, existência de alergia medicamentosa, existência de comorbidades, de discrepâncias medicamentosas, quantidade de discrepâncias, causas das discrepâncias, tipos de discrepâncias, medicamentos

envolvidos nas discrepâncias, número de medicamentos conciliados.

**Análise estatística:** Os dados coletados foram analisados pelo programa estatístico SPSS (*Statistical Program for Social Science*) versão 23.0, mediante análise descritiva, utilizando frequências, médias e desvio padrão. Os dados foram avaliados fazendo referência com a literatura e expressos em percentagem na forma de tabelas e gráficos.

**Questões éticas:** O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (CEP/HULW/UFPB), sob CAAE: 73499417.5.0000.5183, de forma que nenhum dado individual do paciente ou dos profissionais de saúde foi considerado na análise dos resultados ou divulgado.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, através da análise da ficha de anamnese inicial farmacêutica foram observadas as características demográficas e de estilo de vida relacionado à saúde dos pacientes, como demonstradas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição das características demográficas e estilo de vida relacionado à saúde dos pacientes conciliados na clínica cirúrgica do HULW.

Variável	Frequência	%
Gênero		
Feminino	147	71,4%
Masculino	59	28,6%
Faixa etária		
18-24 anos	19	9,2%
25-39 anos	54	26,2%
40-59 anos	77	37,4%
60-79 anos	51	24,8%
Mais de 80 anos	5	2,4%
Tabagismo		
Sim	31	16,1%
Não	161	83,9%
Sem informação	28	
Etilismo		
Sim	26	14,4%
Não	158	85,9%
Sem informação	22	

Fonte:

elaboração própria

Observou-se que a maioria dos pacientes eram do gênero feminino, concordando com o estudo realizado por Andreoli et al. (2014) e o de Magalhães et al. (2014). Entretanto, difere do estudo em um hospital de ensino nas unidades de cardiologia clínica com 53,29% de predominância masculina (REIS et al., 2013).

A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013 também explica essa prevalência feminina ao afirmar que as mulheres brasileiras vão mais ao médico do que os homens, o que os

impedem de serem avaliados para a necessidade de possíveis procedimentos cirúrgicos.

Quanto à média de idade dos pacientes, resultou em 48,03 anos, semelhante ao estudo em um hospital universitário da cidade de Niterói que apresentou uma média de 50,87 anos (SPALLA et al., 2016).

Em relação ao estilo de vida dos pacientes, verificou-se que a grande maioria fazia parte do grupo dos não fumantes (83,9%) e não etilistas (85,9%). Os resultados encontrados podem ser explicados pela consciência da população a cerca dos malefícios causados por esses vícios. Estima-se que no período de 1990 a 2015, a porcentagem de fumantes no país caiu de 29% para 12% entre homens e de 19% para 8% entre mulheres (BRASIL, 2017).

Em seguida, foi feita uma análise das características clínicas desses pacientes, como expresso na tabela 2. Verificou-se que 49% dos pacientes possuíam alguma comorbidade enquanto 51% não possuíam nenhuma. Já quanto ao número de comorbidades presentes observaram-se pacientes com duas ou mais comorbidades (17,9%) e com pelo menos uma comorbidade (31,1%).

**Tabela 2.** Distribuição das características clínicas dos pacientes conciliados na clínica cirúrgica do HULW.

Variável	Frequência	%
Número de comorbidade		
Sem comorbidade	105	51,0%
Uma comorbidade	64	31,1%
Dois ou mais comorbidades	37	17,9%

Fonte: elaboração própria

A análise da presença de comorbidades, e a observação de sua existência significativa, remonta a necessidade de conciliação medicamentosa, pois a maioria desses pacientes utilizam medicamentos de uso contínuo e a sua omissão na admissão ou transferência hospitalar, pode levar a importantes consequências.

As comorbidades mais frequentes encontradas na pesquisa estão demonstradas na figura 1. Observa-se prevalência da hipertensão arterial (46,4%), seguida de diabetes *mellitus* (25%) e enfermidades do coração (8,3%). Outras doenças ainda se fizeram presentes, embora em menor frequência, como, anemias, enfermidades cutâneas, endócrinas, estomacais, entre outras.

**Figura 1.** Distribuição dos tipos de comorbidades mais frequentemente encontradas nos pacientes conciliados na clínica cirúrgica do HULW.



Fonte: elaboração própria

Tais dados foram concordantes com o estudo de SPALLA et al., 2017, onde as comorbidades mais prevalentes

foram a hipertensão arterial (41,9%) e o diabetes *mellitus* (17,4%). E também, com a pesquisa realizada nas unidades de cardiologia clínica de um hospital de grande porte sendo as mais comuns a hipertensão arterial (36,44%), a doença coronariana (23,27%) e o diabetes mellitus (15,40%) (REIS et al., 2013). No estudo de Lombardi et al. (2016), a hipertensão também foi a comorbidade mais relatada.

A pesquisa nacional de saúde revela que a hipertensão atinge 31,3 milhões de pessoas acima de 18 anos, o que corresponde a 21,4% da população. Importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Já o diabetes, atinge 9 milhões de brasileiros o que corresponde a 6,2% da população adulta. A hipertensão arterial e o diabetes *mellitus* são doenças crônicas de grande complexidade, que requerem atenção ao tratamento proposto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Posteriormente, foi realizada uma análise quanto a presença de alergia medicamentosa que estão demonstrados na Tabela 3. Nesta, verificou-se que 11,6% dos pacientes internos na clínica cirúrgica, afirmaram ter alergia a algum medicamento, podendo variar entre um ou mais medicamentos por paciente. Dado semelhante ao encontrado por FRIZON et al., 2014.

**Tabela 3:** Distribuição quanto à presença de alergia medicamentosa nos pacientes conciliados na clínica cirúrgica do HULW.

Variável	Frequência	%
Alergia medicamentosa		
Sim	24	11,6%
Não	182	88,4%

Fonte: elaboração própria.

A identificação de alergia é uma informação indispensável para a segurança do paciente, devido as sérias consequências que a administração do medicamento alergênico pode ocasionar ao indivíduo. Considera-se que as reações alérgicas respondam por cerca de 3 a 6% de todas as admissões hospitalares e que ocorram em um total de 10 a 15% dos pacientes hospitalizados (NAGAO-DIAS et al.,2004): Por proporcionarem um aumento significativo de morbidade e mortalidade, é importante reconhecê-las (GERALDES, 2016).

Ao longo dos meses de estudo (agosto de 2017 a janeiro de 2018), houve uma distribuição do total de 206 conciliações medicamentosas realizadas na clínica cirúrgica, que está disposto na tabela 4.

Foi observado um declínio nos meses de novembro e dezembro que podem ser explicados pela desativação dos leitos deste setor, devido à falta de insumos. Enquanto que, o mês de janeiro/2018 apresentou uma baixa frequência em razão do período de férias do farmacêutico responsável. Já o mês de outubro foi concluído com uma expressiva quantidade de conciliação medicamentosa, uma vez que os residentes do HULW estiveram auxiliando o profissional farmacêutico neste período. Tais resultados expressam a necessidade de uma



maior quantidade de farmacêuticos, para atingir um maior índice de conciliações na clínica cirúrgica.

**Tabela 4:** Distribuição do número de conciliações medicamentosas realizadas entre agosto de 2017 e dezembro de 2018 na UTI clínica cirúrgica do HULW.

Variável	Frequência	%
Mês		
ago/17	30	14,6%
set/17	23	11,2%
out/17	116	56,3%
nov/17	13	6,3%
dez/17	14	6,8%
jan/18	10	4,9%

Fonte: elaboração própria

Posteriormente, analisou-se as fichas de anamnese inicial do paciente no que tange a presença, classificação e quantidade das discrepâncias medicamentosas, como demonstrados na tabela 5.

As discrepâncias na admissão hospitalar são frequentes e clinicamente significativas, podendo contribuir significativamente para os eventos adversos a medicamentos. Os pacientes correm o risco de discrepâncias de medicamentos sempre que experimentam uma transição de cuidados. Isso inclui internação hospitalar, transferência entre unidades e alta hospitalar. A admissão hospitalar é o primeiro passo para prevenir as divergências (BECERRA-CAMARGO et al., 2013; SCHUCH et al., 2013;).

**Tabela 5:** Distribuição quanto à presença, classificação, quantidade e medicamentos envolvidos nas discrepâncias medicamentosas dos pacientes da clínica cirúrgica do HULW.

Variável	Frequência	%
Discrepâncias		
Sim	86	41,7%
Não	68	33,0%
Sem uso prévio de medicamentos	52	25,2%
Tipo de discrepância		
Intencional	75	87,2%
Não intencional	8	9,3%
Intencional e não intencional	3	3,5%
Quantidade de discrepância		
Uma discrepância	46	53,5%
Duas discrepâncias	26	30,2%
Três ou mais discrepâncias	14	16,3%
Número de medicamentos conciliados		
Um medicamento	43	27,9%
Dois medicamentos	35	22,7%
Três medicamentos	30	19,5%
Quatro medicamentos	9	5,8%
Cinco ou mais medicamentos	37	24%

Fonte: elaboração própria

Na presente pesquisa foi observada que as discrepâncias estiveram presentes em 41,7% das fichas, ausentes em 33% e 25,2% dos pacientes afirmaram não utilizar medicamentos previamente a admissão ou transferência hospitalar. Quanto aos tipos de discrepâncias encontradas, 87,2% eram intencionais, 9,3% não intencionais e 3,5% tinham os dois tipos de discrepância. Esses resultados assemelham-se com um estudo conduzido no Centro Médico do Sudoeste da Universidade do Texas, onde 41% dos pacientes apresentou pelo menos uma discrepância (BISHOP et al., 2015).

E ainda, a pesquisa realizada por Lombardi et al. (2016) resultou em 53,9% de discrepância, diferindo nos tipos sendo 49,6% intencionais e 50,4% não intencionais. Outro estudo, desenvolvido por Andreoli et al. (2014) resultou em 81,2% de discrepância intencionais e 18,8% do tipo não intencional, valores semelhantes aos encontrados no presente estudo. Entretanto, Becerra-Camargo et al. (2013) observaram que 93,6% dos pacientes apresentavam pelo menos uma discrepância de admissão, resultando em um dado superior ao visto nesta pesquisa.

Quanto ao número de discrepâncias encontradas foi observado um total de 82, com um percentual de 53,5% das fichas contendo uma discrepância, 30,2% com duas e 16,3% com três ou mais discrepâncias. E em relação a quantidade de medicamentos conciliados por paciente, foi observado que grande parte destes fazia uso de pelo menos um medicamento antes da admissão hospitalar. E desses, 24% utilizavam cinco medicamentos ou mais, que já os enquadra em polifarmácia (ALMEIDA,2017).

O uso concomitante de múltiplos medicamentos é visto diariamente na prática clínica, principalmente em pessoas acima de 65 anos. Esta ação pode ocasionar desfechos indesejáveis à saúde, como o aumento na ocorrência de reações adversas e interações medicamentosas (ALMEIDA, 2017; NASCIMENTO et al., 2017). A supervisão de farmacêuticos clínicos é importante pois o grande número de medicamentos prescritos em domicílio está associado à presença de inconsistência nas prescrições.

As categorias terapêuticas frequentemente envolvidos nas discrepâncias, estão dispostas na tabela 6. Foram

identificados 73 medicamentos distintos, sendo os do trato digestório e metabolismo os mais prevalentes, seguido do sistema vascular. Tal resultado assemelha-se ao encontrado no estudo de REIS et al., 2013, onde o grupo de maior prevalência também foi o do trato respiratório e metabolismo.

**Tabela 6:** Fármacos envolvidos nas discrepâncias dos pacientes da clínica cirúrgica do HULW, classificados por meio de grupos de sistema de classificação químico-terapico-anatômico

Categoria QTA	Frequência	%
Trato digestório e metabolismo	65	51,6%
Sistema cardiovascular	27	21,4%
Sistema nervoso	17	13,5%
Sistema respiratório	6	4,7%
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	1	0,8%
Sistema genitourinário e hormônios sexuais	4	3,2%
Dermatológico	2	1,6%
Sistema musculoesquelético	1	0,8%
Anti-infecciosos para uso sistêmico	1	0,8%
Preparações hormonais exceto hormônios sexuais e insulina	1	0,8%
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	1	0,8%

QTA: químico-terapico-anatômico

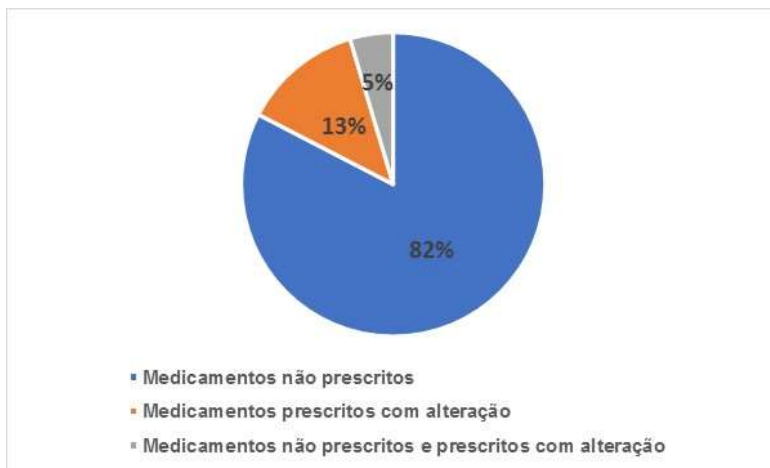
Fonte: elaboração própria

Entretanto, a pesquisa realizada por Magalhães et al. (2014) apresenta dados distintos, onde as classes de medicamentos mais comumente associadas a discrepâncias foram os betabloqueadores e agentes que atuam no sistema renina-angiotensina. Já em outro estudo, os grupos com maior prevalência foram: sistema cardiovascular, seguido do sistema

nervoso (LOMBARDI et al., 2016). Essa variação quanto aos medicamentos, pode ser explicada pela diversidade de especialidades dos hospitais nos quais os estudos são feitos.

As causas que levaram a presença de discrepâncias nas fichas de conciliação medicamentosa estão demonstradas na figura 2. Das 86 fichas de conciliação medicamentosa que apresentaram discrepância, a falta de prescrição do medicamento foi a causa mais prevalente. Pesquisas semelhantes corroboram com esse resultado (ZONI et al., 2012; BECERRA-CAMARGO et al., 2013; QUÉLENNEC et al., 2013; SOARES, 2016 e DECOURCEY et al., 2017).

**Figura 2:** Distribuição das causas das conciliações medicamentosas na clínica cirúrgica do HULW.



Fonte: elaboração própria

A ausência da prescrição de um fármaco anteriormente utilizado pelo paciente, pode configurar uma omissão apenas quando for efetuada de forma não intencional. Pois pode ocorrer de a equipe médica optar por substituir o referido

medicamento, desta maneira, sendo de forma intencional. Entretanto, neste estudo não foi efetuada a análise dessas possibilidades.

A omissão do medicamento de uso contínuo do usuário pode levar a uma ruptura importante dos efeitos dos medicamentos, que até então vinham sendo administrados (LOMBARDI et al., 2016). Nesses casos, o farmacêutico clínico ao verificar a ausência de um medicamento ou mesmo uma mudança na dose, frequência do uso ou via de administração aborda o médico responsável para melhor esclarecimento e registra na ficha de intervenção farmacêutica, quando necessário.

Diante dos resultados encontrados, foi possível constatar a imprescindível necessidade do farmacêutico como parte integrante da equipe multiprofissional da clínica cirúrgica, para o efetivo tratamento farmacoterapêutico dos pacientes deste setor .

## **4 CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstra a importância da conciliação medicamentosa, observando que a presença de discrepâncias são comuns e clinicamente relevantes. Dessa forma, potenciais consequências na efetividade do tratamento farmacoterapêutico do paciente, como interrupções no tratamento de doenças crônicas e aumento da possibilidade de agravamento de comorbidades não tratadas podem acontecer.

Dentre os profissionais da saúde, o farmacêutico é considerado apto para desempenhar o referido processo, podendo contribuir para evitar as possíveis inconsistências

medicamentosas, otimizar o tratamento proposto, e assim, promover o uso racional de medicamento durante o período de internação do paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, N.A. Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre os idosos residentes na comunidade. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro; 20(1): 143-153, 2017
- ANDREOLI, L.; ALEXANDRA, J. F.; TESMOINGT, C.; EERDEKENS, C.; MACREZ, A.; PAPO, T.; ARNAUD P.; PAPY, E. Medication reconciliation: a prospective study in an internal medicine unit. **Drugs&aging**, v. 31, n. 5, p. 387- 393, 2014.
- BARNSTEINER, J. H. Medication Reconciliation. In: HUGHES, R. G. (Org.) Patient safety and quality: an evidence-based handbook for nurses. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2008.
- BECERRA-CAMARGO, J, MARTINEZ-MARTINEZ, F. GARCIA-JIMEZEZ, E. A multicentre, double-blind, randomised, controlled, parallel-group study of the effectiveness of a pharmacist-acquired medication history in an emergency department. **BMC Health Serv Res**, 13: 337, 2013
- BISHOP, M. A.; COHEN, B. A.; BILLINGS, L. K.; THOMAS, E. V. Reducing errors through discharge medication reconciliation by pharmacy services. **American Journal of Health-System Pharmacy**, 72 (17 Supplement 2), S120-S126. 2015.
- BRASIL. Numero de fumantes no país diminuiu nos últimos 25-anos, 2017. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/04/Numero-de-fumantes-no-pais-diminuiu-nos-ultimos-25-anos>> Acesso: 20 maio 2018.
- CAMPOS, P. L.; REIS, A. M. M.; MARTINS, M. A. P. Conciliação medicamentosa em idosos: uma revisão da literatura. **Jornal Científico da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.7, n.2, 2013.
- CAVALCANTE, A.K.C.B; ROCHA, R.C.; NOGUEIRA, L.T, AVELINO, F.V.S.D, ROCHA, S.S. Cuidado seguro aos pacientes: contribuição da enfermagem. **Revista Cubana de Enfermeria**. v.31.n 4, 2015
- DECOURCEY, D. D.; SILVERMAN, M.; CHANG, E.; OZONOFF, A.; STICKNEY, C.; PICHOFF, D.; OLDERSHAW, A.; FINKELSTEIN, J. A. Medicationreconciliation failures in children and young adults with chronic disease during intensive and intermediate care. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.18, n.4, p.370–377, 2017
- DOMINGOS, S.C.F. **Discrepâncias na medicação e reconciliação terapêutica em doentes internados: uma avaliação descritiva**. Mestrado em farmácia hospitalar – Lisboa, 2015. Dissertação. Faculdade

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015

Centro de Informação do Medicamento (CIM). Reconciliação da medicação: um conceito aplicado ao hospital. Boletim do CIM. ROF, n. 106, 2013

FERRAZ, C.L.A.S.A. Importância da Reconciliação Medicamentosa na Internação Hospitalar. Goiânia. **Revista Especialize On-line IPOG**, 1:1-14 9, 2015

FRANCA, Carolina S.L. Reconciliação Medicamentosa Em Pacientes Cirúrgicos em um hospital do Estado de Sergipe, Dissertação de Mestrado. Universidade Federal De Sergipe, 2015.

FINATTO, R.B; CAON, S. Análise das “quase falhas” no processo de prescrição detectadas pelo farmacêutico clínico. **Rev. Bras. Farm.** 96 (1): 1042 – 1054, 2015.

FRIZON, F. *et al.* Reconciliação de medicamentos em hospital universitário. Rio de Janeiro. **Rev Enfem UERJ**, 22(4): 454-60, 2014

GERALDES, L, ALENDOURO, P. Hipersensibilidade a fármacos – Os suspeitos do costume e os inusitados. **Rev Port Imunoalergologia**, 24 (2): 79-85, 2016

GOMES, V.L.M.S. Erros de medicação em Farmácia Hospitalar. **Revista Especialize On-line IPOG - Goiânia**. v. 01. Edição nº 10, 2015

LINDENMEYER, L. P.; GOULART, V. P.; HEGELE, V. Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 4, n. 4, p. 51-5, 2013.

LOMBARDI, N. F.; MENDES, A. E. M.; LUCCHETTA, R. C.; REIS, W. C. T.; FÁVERO, M. L. D.; CORRER, C. J. Análise das discrepâncias encontradas durante a conciliação medicamentosa na admissão de pacientes em unidades de cardiologia: um estudo descritivo. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, p. 2760, 2016.

MAGALHÃES, F.G, SANTOS, G.B.N.C, ROSA, M.R, NOBLAT, L.AC.B. Medication Reconciliation in Patients Hospitalized in a Cardiology Unit. **Plos One**, 10(3), 2013

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Pesquisa revela que 57,4 milhões de brasileiros têm doença crônica, 2014 Disponível

em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/12/pesquisa-revela-que-57-4-milhoes-de-brasileiros-tem-doenca-cronica>> Acesso em: 21 maio. 2018

MARQUES, L.F.G; ROMANO-LIEBER, N.S.. Estratégias para a segurança do paciente no processo de uso de medicamentos após alta hospitalar. **Physis** 24 (2), 2014.

NAGAO-DIAS, AT; BAAROS-NUNES, P, COELHO, H.L.L, SOLE, D. Allergic drug reactions. Rio de Janeiro. **J Pediatr.**, 80(4):259-66, 2004

NASCIMENTO, RCRM et al. Polifarmácia: uma realidade na atenção



CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

primária do Sistema Único de Saúde. **Rev Saúde Pública**, 5: 1-12, 2017  
NOVARETTI, MCZ; SANTOS; E.V; QUITERIO, L.M, DAUD-GALLOTTI, R.M. **Rev Bras Enferm.** set-out;67(5):692, 2014

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento\\_referencia\\_programa\\_na\\_cional\\_seguranca.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_na_cional_seguranca.pdf)>. Acesso em: 10 maio 2018

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE. Acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violência. Disponível

em:<<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>> Acesso em: 24 maio 2018, as 19h

QUÉLENNEC, B.; BERETZ, L.; PAYA, D.; BLICKLÉ, J. F.; GOURIEUX, B.; ANDRÈS, E.; MICHEL, B.Potential clinical impact of medication discrepancies at hospital admission. **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 6, p. 530- 535, 2013.

REIS, WCT. *et al.* Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário no Brasil. **Rev. Einstein**.11(2):190-6, 2013

SANTI, T; BECK, C.L.C; SILVA, R.M; et al., ERROS DE MEDICAÇÃO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO: PERCEPÇÃO E FATORES

RELACIONADOS. **Revista electronica trimestral de enfermaria**, p 172-183, 2014

SECOLI, SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos.Brasília. **Rev Bras Enferm**, 63(1):136-40, 2010

SOARES, A. S. **Inconsistências medicamentosas em hospital no sul do Brasil: a importância da reconciliação medicamentosa na segurança do paciente.** Mestrado da Ciência da Saúde-Tubarão, 2016.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2016.

SOUZA, R. P. M. de; DA FONSECA, A. B.; SOUZA, R. M. V.; DE SOUZA, J. Avaliação do padrão da prescrição médica, segundo os indicadores da OMS para o uso racional de medicamentos nas unidades básicas de saúde de Santarém (PA). **Revista EM FOCO – FundaçãoEsperança/IESPES**, v.1, n.25, p.4-18, 2016.

SCHUCH, A.Z; ZUCKERMANN, J; SANTOS, M.E.F; MARTINBIANCHO, J.K, MAHMUD, S.D.P. Reconciliação de medicamentos na admissão em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.4 n.2 35-39 abr./jun. 2013

SPALLA, LR, CASTILHO, SR .Medication reconciliation as a strategy for preventing medication errors. São Paulo, *Braz. J. Pharm. Sci.* , 52 (1), 2016.

TAVARES, A.C.Contribuição do Farmacêutico para a automedicação responsável. **Revista Especialize On-line IPOG**, V. 01, 2017

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

VILLAMAYOR-BLANCO, L.; HERRERO-POCH, L.; MIGUEL-BOUZAS, J. C. D.; FREIRE-VAZQUEZ, M. Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida. **Farmacia Hospitalaria**, v. 40, n. 5, p. 333-340, 2016.

ZONI, A. C.; GARCÍA, M. E. D.; MUÑOZ, A. B. J.; PÉREZ, R. S.; MARTIN, P.; ALONSO, A. H. The impact of medication reconciliation program at admission in an internal medicine department. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, n. 8, p. 696-700, 2012.

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

## CAPÍTULO 27

# CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

Ítalo Assis Bezerra da SILVA<sup>1</sup>

Fernanda Silva WANDERLEY<sup>1</sup>

Morgana de Moraes MONTEIRO<sup>1</sup>

Socorro de Fátima Matos Carvalho de SOUZA<sup>2</sup>

Iara Leão Luna de SOUZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduandos do curso de Farmácia/UFPB;

<sup>2</sup>Farmacêutica vinculada ao DCF/CCS/UFPB;

<sup>3</sup>Professora/Orientadora do DFP/CCS/UFPB.

italoassisb@gmail.com

iaara@lff.ufpb.br

**RESUMO:** O consumo exacerbado de medicamentos, associado ao aumento da expectativa de vida, contribui para o descarte de medicamentos em locais indevidos como lixo doméstico, vasos sanitários e pias. O medicamento descartado incorretamente é um potencial agente promotor de riscos à saúde humana e ao meio ambiente. Com base nessas informações, os resíduos sólidos são abordados em algumas políticas públicas brasileiras que buscam estabelecer diretrizes relativas ao gerenciamento dos resíduos sólidos. Dessa forma, foi realizada uma avaliação do perfil do descarte de medicamentos de uma Farmácia escola. Esta, é um órgão de ensino, pesquisa e extensão, sem finalidade lucrativa, que faz parte do Departamento de Ciências Farmacêuticas da

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

Universidade Federal da Paraíba, e apresenta a doação de medicamentos mediante prescrição do Sistema Único de Saúde, o acompanhamento farmacoterapêutico gratuito e a promoção do descarte de medicamentos como algumas de suas atribuições. Os medicamentos danificados, vencidos e/ou com irregularidades são entregues, identificados e segregados em espaço destinado para esse fim, fora da área de estoque e dispensação dessa farmácia e, em seguida, são encaminhados para o descarte que é realizado através de um convênio com uma empresa contratada pela Universidade Federal da Paraíba. No presente ano, entre os meses de janeiro e junho, foram descartadas 13.805 unidades de medicamentos, sendo 92,1% de comprimidos. Diante disso, demonstra-se a importância dessa Farmácia escola para a redução dos impactos ambientais gerados pelo descarte incorreto, ao promover o descarte ambientalmente adequado desses medicamentos.

**Palavras-chave:** Farmácia escola, descarte de medicamentos, impacto ambiental.

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento populacional, bem como a melhoria da qualidade de vida e, conseqüentemente, da expectativa de vida têm promovido o aumento do consumo de medicamentos. Esse fato é correlacionado ao *marketing* em torno dos medicamentos e a maior facilidade de aquisição dos mesmos, o que tem contribuído para o aumento do descarte de medicamentos em locais indevidos como lixo doméstico, vasos sanitários, pias, entre outros locais (VIANA, 2016).

Os resíduos de medicamentos, por sua vez, são responsáveis por gerar impactos ambientais aos rios, lagos,

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

oceanos, lençóis freáticos, águas subterrâneas e solos, e, por consequência, perigo à saúde humana(VIANA, 2016). Ao serem expostos a condições adversas de umidade, luz e temperatura, os medicamentos podem se transformar em substâncias tóxicas, afetando o meio ambiente e podendo gerar consequências desastrosas, como a alteração de ciclos biogeoquímicos (PINTO et al., 2013).

Nesse contexto, os antibióticos, quando descartados de forma inadequada, podem contribuir na promoção do surgimento de bactérias resistentes. Já os hormônios, utilizados em terapias de reposição ou presentes na composição de anticoncepcionais, podem promover alterações no sistema reprodutivo de alguns organismos aquáticos(PINTO et al., 2013).

Os resíduos sólidos são abordados em algumas políticas públicas brasileiras, como a Política Nacional de Saneamento Básico (Lei nº 11.445/2007) e a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS) (Lei nº 12.305/2010). A PNRS, por sua vez, obriga os municípios a elaborarem um Plano Municipal de Gerenciamento Integrado de Resíduos Sólidos (PMGIRS) (NASCIMENTO et al., 2015).

O projeto de lei nº 7.064/2014 (BRASIL, 2014a) dispõe sobre alguns aspectos importantes, destacando-se o recolhimento de medicamentos vencidos e a devolução de medicamentos excedentes ainda em validade. No município de João Pessoa, o projeto de lei nº 12.949/2014 torna obrigatória a instalação de pontos para recebimento de medicamentos em drogarias e farmácias (incluindo as de manipulação), além de vedar o descarte de medicamentos em qualquer espécie de lixo

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS domiciliar, acarretando algumas sanções em caso de desobediência, como notificação e multa (BRASIL, 2014b).

No Brasil, um dos mais importantes instrumentos, criado para tratar sobre os resíduos sólidos foi a lei nº 12.305 de 2010 (BRASIL, 2010), que estabelece as diretrizes relativas ao gerenciamento dos resíduos sólidos (POLI et al., 2014).

Diante desse contexto, fica evidente a importância da promoção da educação ambiental à população, no que diz respeito ao gerenciamento dos resíduos sólidos. Para isso, algumas alternativas, como o desenvolvimento de atividades para promover uma consciência coletiva e ecológica, acerca da gestão populacional dos resíduos sólidos pode contribuir com a preservação do meio ambiente (POLI et al., 2014).

Nesse sentido, serão abordados nesse trabalho alguns aspectos legislativos e ambientais sobre o gerenciamento de resíduos sólidos, com foco no descarte de medicamentos, mostrando como que uma farmácia escola, localizada na Universidade Federal da Paraíba, no município de João Pessoa, contribui positivamente na promoção do descarte ambientalmente correto de medicamentos.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente trabalho foi realizado entre janeiro e setembro de 2018. O critério de inclusão das referências bibliográficas incluía trabalhos publicados ao longo de um período de 5 anos (2013 a 2018), utilizando-se as bases de dados Periódicos CAPES e Google Acadêmico.

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

Para tanto, foram utilizadas diferentes combinações das palavras-chaves que se seguem, nos idiomas português e sua correspondente tradução para o inglês:

- (1) resíduos sólidos;
- (2) descarte de medicamentos;
- (3) contaminação;
- (4) meio ambiente;
- (5) aterro;
- (6) gestão ambiental;
- (7) coleta seletiva;
- (8) impactos ambientais.

Dentre os critérios de seleção dos artigos, elenca-se os seguintes critérios de inclusão: artigos com palavras-chave no título, resumo e/ou texto integral, data da publicação do artigo, fator de impacto e relevância do artigo.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **A problemática relacionada ao descarte de medicamentos**

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada(RDC) nº 306/2004(BRASIL, 2004) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o medicamento é classificado como resíduo do grupo B. Seu descarte incorreto, por sua vez, pode causar impactos ambientais graves devido a seu poder de corrosão, reatividade e toxicidade (TORRES, 2016).

Ao longo dos últimos anos, no Brasil, alguns fatores fizeram com que o descarte de medicamentos se tornasse um assunto de importante discussão. Em 2009, o Brasil ocupava a 9ª posição no *ranking* do mercado mundial no setor

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS farmacêutico, e essa realidade foi possível, não apenas devido ao elevado consumo de medicamentos, mas também à automedicação e à duração de tratamento inadequada (TORRES, 2016).

O meio ambiente enfrenta, há anos, a problemática do descarte de toneladas de lixo, produzido diariamente. As sobras da sociedade atual, no que lhe concerne, dividem-se em seis categorias, com base em fontes que originam os resíduos. São elas: materiais agrícolas, especiais, de construção, industriais, comerciais e domiciliares (POLLI; SOUZA, 2013).

A escassez de políticas, no que diz respeito ao recolhimento de embalagens de produtos, por parte dos fabricantes, torna-se evidente no momento em que os consumidores descartam tais resíduos sólidos no meio ambiente. Uma vez que não há controle e responsabilização do que se é descartado, o consumidor se sente à vontade para realizar o descarte dos produtos da maneira que achar mais conveniente, isso inclui o descarte de medicamentos (POLLI; SOUZA, 2013).

Segundo a Associação Brasileira de Empresas de Limpeza Pública e Resíduos Especiais (ABRELPE), o Brasil produziu cerca de 78,6 milhões de toneladas de resíduos sólidos em 2014. Dentre os quais, 41,6% apresentou destino inadequado. Dessa forma, torna-se necessário o desenvolvimento de políticas de gerenciamento dos resíduos sólidos, visando diminuir os danos sanitários, ambientais e socioeconômicos causados pelos mesmos (MIRANDA; MATTOS, 2018).

O problema da geração de resíduos, incluindo o descarte de medicamentos, é um problema inevitável e que vem



CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS ganhando atenção no cenário mundial, uma vez que está associado à mudança de hábitos, comportamentos, expansão industrial e aumento de renda *per capita*. Diante disso, demonstra-se a importânciada implantação de políticas ambientais visando a diminuição dos impactos ambientais causados pela geração de resíduos (ÁVILA et al., 2015).

## **Impactos ambientais causados pelo descarte incorreto de medicamentos**

O medicamento descartado incorretamente se torna um potencial agente promotor de riscos à saúde humana e ao meio ambiente devido suas características químicas, uma vez que é sabido que substâncias químicas, a depender das condições em que se encontram, sofrem transformações, que nem sempre são benéficas.

Um medicamento descartado incorretamente pode sofrer alterações produzindo substâncias tóxicas (VIANA, 2016). E partir do momento em que os medicamentos são descartados em ambientes a céu aberto, doenças podem ser disseminadas através de vetores que se reproduzem no local (PINTO et al., 2014).

Em redes de tratamento de esgoto, não são adotados métodos sanitários que promovam a remoção de fármacos da água, uma vez que as propriedades químicas dos medicamentos não favorecem tal processo, devido ao alto poder de bioacumulação e o baixo poder de biodegradabilidade (PINTO et al., 2014).

Alguns países desenvolvidos já dispõem de métodos de monitoramento da qualidade de solos e águas subterrâneas e

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

também no controle de área que sofrem contaminação pelos resíduos sólidos descartados. Em 2005, a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (CETESB) criou uma lista de valores que servem de guia na promoção da proteção da qualidade dos solos e águas subterrâneas, afim de agilizar as decisões no que diz respeito a prevenção e controle da poluição da água e solos (MONDELLI; GIANCHETI; HAMADA, 2016).

O impacto causado pelo descarte incorreto dos resíduos dos serviços de saúde, especialmente, revalida a falta de saneamento básico presentes em muitos municípios. Segundo uma pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) essa falta de saneamento básico é responsável por 80% das doenças e 65% das internações hospitalares (ASSUNÇÃO; LIMA; SILVA, 2013).

Dessa forma, torna-se necessário a disseminação da informação a respeito do descarte incorreto de medicamentos, uma vez que resíduos dos mesmos, quando presentes na água, podem promover diversos eventos indesejáveis à saúde humana e ao meio ambiente.

Sabendo-se que o ideal, a não geração de resíduos, é quase impossível, restam algumas alternativas como a busca pela redução da geração dos resíduos e/ou a busca por opções economicamente viáveis, como a reciclagem e/ou reutilização dos resíduos (AQUINO; MOURA, 2014).

## **Gerenciamento dos resíduos sólidos**

O impacto da geração e gerenciamento de resíduos assumiu um patamar de ordem pública e de necessidade de intervenção do governo. Alcançando, ainda, a proporção de ser

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS incluída na maioria de debates sobre os modelos de desenvolvimento urbano (BAPTISTA, 2013).

As grandes cidades enfrentam um enorme desafio frente à intensa geração de resíduos diária com a falta de espaço físico para disposição ambientalmente correta dos resíduos. E por outro lado, as pequenas cidades padecem com a falta de recursos financeiros para implantação de aterros sanitários (BAPTISTA, 2013).

Muitas prefeituras brasileiras não têm recursos para implantar aterros sanitários, devido ao fato da construção de um aterro não depender apenas do aspecto físico, mas também do espaço para sua alocação, bem como capacitação da mão de obra para sua implantação e manutenção (BAPTISTA, 2013).

Nesse contexto, o principal papel da gestão ambiental é sanar os impactos ambientais produzidos pelo empreendimento contemporâneo, agindo precocemente, a fim de identificar os potenciais impactos para propor soluções antes que esses aconteçam (ALMEIDA JR et al., 2015).

Unida aos debates sobre a destinação dos resíduos, encontra-se a emergência de uma cadeia organizada para realização da reciclagem de materiais provenientes dos descartes urbanos, fato que foi recentemente associado à organização de cooperativas e associações de catadores (PINHEIRO et al., 2014).

A reciclagem de resíduos sólidos urbanos, apesar de já vir sendo discutida desde a década de setenta, como uma aposta pública para resolução de problemas ambientais e sociais, é concebida, até o momento, como uma técnica pouco produtiva e inviável em larga escala (PINHEIRO et al., 2014).

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

A gestão dos resíduos sólidos urbanos, portanto, encontra-se em um momento singular, devido ao marco regulatório do setor pela Lei nº 11.445 (BRASIL, 2007), que estabelece as Diretrizes Nacionais para o Saneamento Básico e pela Lei nº 12.305 (BRASIL, 2010) que institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos.

### **Importância da implantação de aterros para disposição dos resíduos urbanos**

O homem é responsável por gerar grandes quantidades de resíduos sólidos que são descartados na natureza. Desde a Revolução Industrial, no entanto, as quantidades foram crescendo exponencialmente, de modo que a natureza se tornou incapaz de degradar toda demanda desses resíduos. Além disso, há alterações químicas, físicas e biológicas dos resíduos que são responsáveis por agredir a natureza (CARRILHO; CANDIDO; SOUZA, 2018).

O contínuo aumento da produção de resíduos sólidos gera uma preocupação que envolve diferentes setores da sociedade para estabelecer um adequado ciclo de produção-disposição final. A partir do engajamento desses setores sociais, somado ao conhecimento técnico e científico, é possível implantar soluções políticas eficientes. O método de disposição dos resíduos sólidos demanda estudos e ações que se embasem na correta disposição final em aterros sanitários (CARRILHO; CANDIDO; SOUZA, 2018).

Em 2010, a Lei Federal nº 12.305, que trata da Política Nacional de Resíduos Sólidos, proibiu a disposição de resíduos sólidos em lixões e passou a recomendar que os municípios

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

brasileiros realizassem ações de recuperação ambiental nas áreas degradadas pelos depósitos de lixo e dispusessem seus resíduos em aterros sanitários, juntamente com outras ações de gestão de resíduos sólidos (BRANDÃO; SILVA, 2011).

Os aterros sanitários são ambientes planejados e desenvolvidos com critérios técnicos de engenharia e normas científicas que atentem às leis ambientais, tornando-os propícios para o descarte de resíduos e promovendo controle da poluição ambiental (BRANDÃO; SILVA, 2011).

A proteção da saúde pública, a qualidade ambiental e a gestão integrada de resíduos sólidos estão entre os principais objetivos da Política Nacional de Resíduos Sólidos. Tendo isso em vista, torna-se fundamental a sua aplicação na sociedade (BRANDÃO; SILVA, 2011).

Quanto a disposição de resíduos e rejeitos, existem três formas básicas constatadas pela PNRS: aterros controlados, aterros sanitários e lixões. O aterro controlado é uma forma incorreta de disposição dos resíduos e rejeitos, visto que visa apenas o recobrimento da massa de resíduos com terra; o lixão também é uma forma incorreta de disposição de resíduos, uma vez que consiste na disposição dos resíduos sobre o solo, sem nenhuma medida de controle dos mesmos; já o aterro sanitário consiste em uma técnica de disposição de resíduos sólidos urbanos no solo, sem causar danos à saúde pública e que minimiza os impactos ambientais (BAPTISTA, 2013).

O aterro, por sua vez, envolve a capacidade administrativa pública local, uma vez que deve haver um planejamento cauteloso na escolha do local, por exemplo, a fim de evitar que a população fique sujeita a conviver perto do

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS aterro e com a possibilidade de contaminação do ar, solo e água (BAPTISTA, 2013).

Portanto, a construção, bem como a manutenção do aterro envolve a capacidade racional sobre a capacidade do espaço físico do município, bem como o estado financeiro do mesmo (BAPTISTA, 2013).

### **Contribuição de uma farmácia escola na promoção do descarte ambientalmente correto de medicamentos**

A Farmácia Escola é um órgão de ensino, pesquisa e extensão, sem finalidade lucrativa que faz parte do Departamento de Ciências Farmacêuticas, estando vinculada ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (PhE/DCF/CCS/UFPB).

Sendo uma entidade modelo, a Farmácia Escola, desempenha seus trabalhos no sentido de promover a educação e orientação do aluno do curso de Farmácia, aplicando a teoria e a prática da assistência farmacêutica voltada para o uso racional de medicamentos. Além de ser um agente de melhoria para a comunidade atendida por ela, uma vez que prima pela qualidade dos seus serviços com a doação de medicamentos mediante prescrição do Sistema Único de Saúde(SUS), o acompanhamento farmacoterapêutico, sem custos para o usuário de medicamentos, e a promoção do descarte de medicamentos, mantendo a regularidade e funcionamento dos sistemas e preceitos emanados pela ANVISA e pelas Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde.

A farmácia escola da UFPB conta com área de dispensação, área de armazenamento, área de atenção

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

farmacêutica, área administrativa e consultórios farmacêuticos. Os medicamentos são adquiridos através de doações da comunidade acadêmica, médicos e dos próprios usuários oriundos do SUS, que frequentam a farmácia escola.

Medicamentos danificados, vencidos ou com irregularidades são identificados e segregados em espaço destinado para esse fim, fora da área de estoque e dispensação, e encaminhados para o descarte. Atualmente, o descarte é feito através de um convênio com uma empresa vinculada ao Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPB.

No ato de recebimento dos medicamentos, deve-se executar uma série de etapas até que o mesmo esteja disponível para uso, ou então para que seja encaminhado para descarte (Figura 1). Entre as etapas, podemos destacar:

- Registro do doador no sistema “softcom”: etapa em que os dados do doador são cadastrados no sistema, os quais incluem nome completo, endereço e telefone para contato.
- Avaliação do medicamento: etapa pós efetivação do cadastro do doador. Neste processo, todas as condições do medicamento são analisadas: data de fabricação, validade, aspecto, identificação do lote e do lacre de segurança em caso de medicamentos fechados.
- Classificação do medicamento: de acordo com a avaliação do medicamento dentro das etapas anteriormente citadas, é possível classificá-lo e direcioná-lo para o local adequado.
- Avaliação positiva: se o medicamento apresentar avaliação positiva, o que significa que o mesmo está apto

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

para ser utilizado mediante prescrição, será cadastrado no sistema “softcom” e direcionado à prateleira.

- Avaliação negativa: se o medicamento não apresentar critérios compatíveis para a utilização (exemplo: medicamentos vencidos ou pomadas, *sprays*, xaropes, colírios utilizados) ele receberá uma avaliação negativa, sendo segregado em área específica com identificação, para que seja enviado para o descarte.
- Registro de medicamentos para descarte: após avaliação, os medicamentos para descarte são registrados por meio de listagem.
- Local de descarte: os medicamentos para descarte são enviados ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, para que a empresa vinculada ao mesmo os recolha. No ato da entrega, é anexado a lista dos medicamentos a serem descartados. O descarte é feito mensalmente.

A pesquisa realizada na farmácia escola em questão, coletou dados obtidos entre os meses de janeiro e junho de 2018. Após passar pelo processo de recebimento, os medicamentos ou foram encaminhados para doação, em caso de avaliação positiva, ou quando não apresentaram os critérios compatíveis para sua utilização, os medicamentos receberam avaliação negativa, e, assim, eram separados para, em seguida, serem encaminhados para descarte.



CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

**Figura 1.** Fluxograma de recebimento de medicamentos da farmácia escola da Universidade Federal da Paraíba.



Durante o período analisado, foram enviados para descarte 13.805 unidades de medicamentos, dentre as quais 12.708 unidades eram comprimidos, 698 cápsulas, 236 soluções, 75 pós, 67 pomadas, 15 suspensões e 6 supositórios.

Desta forma, temos que aproximadamente 92,1% das unidades de medicamentos destinadas ao descarte, durante o período analisado, eram comprimidos.

A farmácia escola dispõe de uma empresa terceirizada, SIM Engenharia Ambiental, para realizar o descarte dos medicamentos. Uma vez separados os medicamentos destinados ao descarte, eles são enviados ao Departamento de

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

Ciências Farmacêuticas, onde são recolhidos pela SIM Engenharia Ambiental.

A SIM Engenharia Ambiental, por meio do processo de incineração, reduz o volume, peso e características de periculosidades dos resíduos e aterra o resultado da incineração em local adequado.

Esse processo, por sua vez, evita que parte dos resíduos acabe sendo descartada em locais inadequados, como áreas de preservação ambiental e aquíferos. Além disso, o risco de contaminação é reduzido consideravelmente e ainda se torna possível a obtenção de energia calorífica que pode ser convertida em energia elétrica.

#### **4 CONCLUSÕES**

O descarte incorreto de medicamentos pode causar danos irreparáveis ao meio ambiente e o gerenciamento responsável do descarte pode prevenir os inúmeros impactos ambientais causados pelo descarte inadequado. Dessa forma, torna-se necessário a propagação de informações a cerca do descarte incorreto de medicamentos e de orientações sobre como descartar corretamente os medicamentos. Após a pesquisa realizada na farmácia escola localizada na Universidade Federal da Paraíba, foi possível constatar que a mesma contribui para diminuir os impactos ambientais gerados pelo descarte incorreto, ao promover o descarte ambientalmente adequado, lançando mão de uma empresa especializada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA JR, S. L. O.; IBDAIWI, T. K. R.; ALMEIDA, D. M.; LOPES, L. F. D.; COSTA, V. M. F. Processo de coleta seletiva de resíduos sólidos: um estudo de caso de sustentabilidade na cidade de Santa Maria/RS. **HOLOS**, v.3, p.148-165, 2015.

AQUINO, J. G.; MOURA, G. B. Aspectos econômicos e financeiros da separação de resíduos sólidos urbanos. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v.9, n.2, p.195-200, 2014.

ASSUNÇÃO, J. C.; LIMA, S. S.; SILVA, M. S. Plano de gerenciamento dos resíduos sólidos de serviços de saúde de uma unidade de saúde da família. **Cad. IberAmer. Direito. Sanit**, v.2, n.2, p.977-983, 2013.

ÁVILA, L. V.; DAMKE, L. I.; BURG, F.; BURG, G. Gerenciamento de resíduos sólidos: o caso de uma indústria catarinense. **Revista Gesto**, v.3, n.1, p.76-83, 2015.

BAPTISTA, V. F. A coleta seletiva como política pública na gestão de resíduos sólidos urbanos – o caso da cidade do Rio de Janeiro. **Revista Espaço Acadêmico**, n.149, p.67-77, 2013.

BRANDÃO, A. O.; SILVA, G. N. Impactos econômicos da implantação de aterros sanitários individuais nos municípios brasileiros. **HOLOS**, v.3, p.84-96, 2011.

BRASIL. (2004) RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. **Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0306\\_07\\_12\\_2004.pdf/95eac678-d441-4033-a5ab-f0276d56aaa6](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/res0306_07_12_2004.pdf/95eac678-d441-4033-a5ab-f0276d56aaa6)>. Acesso em: 21 nov. 2018.

BRASIL. (2007) Lei nº 11.445, de 5 de janeiro de 2007. Estabelece diretrizes nacionais para o saneamento básico; altera as Leis nos 6.766, de 19 de dezembro de 1979, 8.036, de 11 de maio de 1990, 8.666, de 21 de junho de 1993, 8.987, de 13 de fevereiro de 1995; revoga a Lei nº 6.528, de 11 de maio de 1978; e dá outras providências. **Presidência da República**. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2007/lei/l11445.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2007/lei/l11445.htm)>. Acesso em: 21 nov. 2018.

BRASIL. (2010) Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. **Presidência da República**. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm)>. Acesso em: 21 nov. 2018.

BRASIL. (2014a). Decreto n. 7.064, de 2014. Dispõe sobre o recolhimento de medicamentos vencidos a devolução de medicamentos excedentes ainda

CONTRIBUIÇÃO DE UMA FARMÁCIA ESCOLA, LOCALIZADA EM UMA  
UNIVERSIDADE PÚBLICA NO ESTADO DA PARAÍBA, NA PROMOÇÃO DO  
DESCARTE AMBIENTALMENTE CORRETO DE MEDICAMENTOS

em validade, e dá outras providências. **Câmara dos Deputados**, Brasília, DF, 2014.

BRASIL. (2014b). Decreto n. 12.949, de 29 de dez. de 2014. Dispõe sobre o recolhimento e descarte de medicamentos vencidos. **Diário Oficial do Município**, João Pessoa, PB, dez. 2014.

CARRILHO, A. N.; CANDIDO, H. G.; SOUZA, A. D. Geoprocessamento aplicado na seleção de áreas para a implantação de aterro sanitário no município de Conceição das Alagoas (MG). **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v.23, n.1, p.201-206, 2018.

MIRANDA, N. M.; MATTOS, U. A. O. Revisão dos modelos e metodologias de coleta seletiva no Brasil. **Sociedade & Natureza**, v.30, n.2, p.1-22, 2018.

AQUINO, J. G.; MOURA, G. B. Aspectos econômicos e financeiros da separação de resíduos sólidos urbanos. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v.9, n.2, p.195-200, 2014.

MONDELLI, G.; GIACHETI, H. L.; HAMADA, J. Avaliação da contaminação no entorno de um aterro de resíduos sólidos urbanos com base em resultados de poços de monitoramento. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v.21, n.1, p.169-182, 2016.

NASCIMENTO, V. F.; SOBRAL, A. C.; ANDRADE, P. R.; OMETTO, J. P. H. B. Evolução e desafios no gerenciamento de resíduos sólidos urbanos no Brasil. **Ambiente&Água – An Interdisciplinary Journal of Applied Science**, v.10, n.4, p.889-902, 2015.

PINHEIRO, L. R.; AMARAL, M. F.; LISBOA, C. P.; CARGNIN, T. M. Sujeitos, políticas e educação ambiental na gestão de resíduos sólidos. **Educação & Realidade**, v.39, n.2, p.535-556, 2014.

PINTO, G. M. F.; SILVA, K. R.; PEREIRA, R. F. A. B.; SAMPAIO, S. I. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 19, n.3, p.219-224, 2014.

POLI, V.; OLIVEIRA, J. C.; BECEGATO, V. A.; BECEGATO, V. R. Gestão de resíduos sólidos do aterro sanitário do município de Lages – SC. **Revista Geográfica Acadêmica**, v.8, n.1, p.107-119, 2014.

POLLI, F. G.; SOUZA, A. A. Relação de consumo e meio ambiente: proposta de responsabilização efetiva das fabricantes e comerciantes de bens e serviços pelo recolhimento de resíduos sólidos dos produtos comercializados. **Revista Eletrônica do Curso de Direito – UFSM**, v.8, p.185-194, 2013.

TORRES, A. C. G. Pertinência da normativa estadual e distrital sobre a logística reversa aplicada ao setor de medicamentos no Brasil. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, v.5, n.1, p.41-59, 2016.

VIANA, B. A. S.; VIANA, S. C. S.; VIANA, K. M. S. Educação ambiental e resíduos sólidos: descarte de medicamentos, uma questão de saúde pública. **Revista Geográfica Acadêmica**, v.10, n2, p56-66, 2016.

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO  
ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES  
LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

## CAPÍTULO 28

# CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

Helosman Gomes BRAGA<sup>1</sup>

Linderlane Oliveira SOUZA<sup>2</sup>

Natália Tabosa Machado CALZERRA<sup>3</sup>

Thaís Leite Rolim WANDERLEY<sup>3</sup>

Vivianne Marcelino de Medeiros CANDEIA<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Graduado do curso de Farmácia, FSM; <sup>2</sup> Graduanda do curso de Farmácia, FACENE; <sup>3</sup> Professoras do curso de Farmácia, FACENE; <sup>4</sup> Orientadora/Professora do curso de Farmácia, FSM.

vivianneanmarcan@gmail.com

**RESUMO:** Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os fármacos mais utilizados no mundo. O objetivo desse trabalho foi identificar os principais AINEs utilizados por pacientes internados em um hospital, bem como avaliar se o uso desses fármacos interfere nos resultados dos exames laboratoriais. A pesquisa foi realizada no Hospital Geral de Brejo Santo-CE, no procedimento foi utilizado uma amostra composta por 50 pessoas. A maioria dos participantes da pesquisa eram do sexo feminino, idade entre 18 a 30 anos, cor parda, agricultor, renda familiar entre 1 a 3 salários, solteiro e alfabetizado. Foi demonstrado que o AINE mais usado foi dipirona (85%) de 2 a 4 dias (66%), sendo administrado 3 a 4 vezes ao dia (72%). 94% dos pacientes que usavam os AINEs não apresentavam efeitos colaterais e não sofriam de outra doença (76%). Os pacientes que faziam uso dos AINEs

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO  
ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES  
LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

apresentaram pequenas alterações no hemograma, sumário de urina e glicemia. No hemograma foi observado alterações nos segmentos (6%), plaquetas (4%), hematócrito (2%), hemoglobinas (8%), hemácias (4%), bastões (8%) e leucócitos (10%). No sumário de urina foi encontrado presença de filamentos, proteínas e bactérias. No exame de glicose foi observado hiperglicemia, dos quais 10% eram diabéticos. Conclui-se que o uso dos AINEs promoveu pequenas alterações nos exames avaliados, podendo estar relacionado ao tempo de uso dos AINEs.

**Palavras-chave:** Paciente hospitalar. Anti-inflamatórios não esteroidais. Exames laboratoriais.

## 1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os fármacos mais amplamente usados no mundo (FIGUEIREDO; ALVES, 2015). Tais fármacos são frequentemente utilizados em diferentes condições inflamatórias, assim como para alívio de febre e dor (DE LIMA *et al.*, 2016). Estudos evidenciam que mais de 30 milhões de pessoas consomem AINEs diariamente, em todo o mundo e este número está em constante ascensão (CARVALHO; CARVALHO; PORTELA, 2018). Dentre as causas para esse crescimento, destacam-se a facilidade de acesso ao fármaco, sendo alguns de venda livre (CASSONI *et al.*, 2014; DE LIMA *et al.*, 2016).

Os AINEs representam um grupo de compostos quimicamente heterogêneos, que frequentemente não têm relação química entre si, mas compartilham certas ações terapêuticas e determinados efeitos adversos que estão relacionados principalmente com períodos prolongados de uso, dose ou a utilização indiscriminada (SILVA *et al.*, 2014; FIGUEIREDO; ALVES, 2015).

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO  
ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES  
LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

As ações anti-inflamatórias, analgésicas e antitérmicas dos AINEs estão principalmente associadas a supressão da síntese das prostaglandinas (PG), mediante inibição das enzimas cicloxigenases (COXs). Atualmente são conhecidas três isoformas das enzimas COXs: COX-1, COX-2 e COX-3 (SANDOVAL; BATISTA, 2017). A isoforma COX-1 é expressa de forma constitutiva na maioria dos tecidos, sendo essencial para a manutenção do estado fisiológico de muitos tecidos. A COX-2 tem sua expressão induzida, principalmente, nas áreas de inflamação, mas já foi descrito que também tem expressão constitutiva em alguns tecidos. As prostaglandinas produzidas pela COX-2, estão associadas à inflamação e sensibilização de nociceptor (BATLOUNI, 2010; SOSTRES *et al.*, 2010). Já COX-3 está localizada principalmente no sistema nervoso central (SNC) e sua inibição está relacionada à diminuição da dor e da febre (GELLER *et al.*, 2012; SANDOVAL; BATISTA, 2017).

Os AINEs podem ser classificados como fármacos seletivos e não seletivos da COX-2. Os não seletivos são apontados como tradicionais e/ou convencionais, os quais atuam inibindo as isoformas da COX; já os seletivos atuam inibindo a COX-2, os quais são denominados coxibes (LIMA; OLIVEIRA, 2018). Existem mais de 50 diferentes anti-inflamatórios no mercado, porém nenhum deles ainda é considerado ideal, devido ao grande número de efeitos colaterais, tais como: distúrbios gastrointestinais, alterações renais, distúrbios da medula óssea e distúrbios hepáticos (KARYNA; ALMEIDA; JORGE, 2016). Dessa forma, a indicação e administração dos AINEs devem ser feitas com bastante cautela, para que possa proporcionar mais benefícios do que risco ao paciente (OLIVEIRA, 2011).

Além disso, os AINEs podem interferir com os resultados de exames laboratoriais. O uso de ácido acetilsalicílico (aspirina®) e de outros AINEs afetam a função plaquetária provocando uma interferência significativa no resultado de testes de função plaquetária e tempo de sangramento, por inibir

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO  
ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES  
LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

a produção mediadores que estimulam a agregação plaquetária (FERREIRA *et al.*, 2009).

A interferência de fármacos em análises clínicas assume importante papel na rotina laboratorial por alterar os ensaios e modificar o diagnóstico clínico-laboratorial (FERREIRA *et al.*, 2009). A ação ou efeito dos fármacos sobre os testes laboratoriais pode ocorrer por meio de dois mecanismos: analíticos (*in vitro*), quando o fármaco e/ou seus metabólitos poderiam influenciar na análise de um componente em algum estágio do processo analítico; ou biológicos (*in vivo*), quando o fármaco e/ou seus metabólitos poderiam ser responsáveis pela modificação de um componente biológico, por meio de um mecanismo fisiológico, farmacológico ou toxicológico (MOURA, 2015).

O objetivo do presente trabalho foi identificar os principais AINEs utilizados por um grupo de pacientes internados no Hospital Geral da Cidade de Brejo Santo-CE, analisar variáveis sócio demográficas desses pacientes, bem como avaliar se o uso desses fármacos interfere nos resultados dos exames laboratoriais, por meio da análise dos prontuários dos participantes.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

### Local da Pesquisa e Posicionamento Ético

O estudo foi realizado no hospital geral no município do Brejo Santo, que está situado no sul do estado do Ceará, com área territorial de 663 km<sup>2</sup> e população de 45.193 habitantes (IBGE, 2010).

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FSM nº 361.863) da Faculdade Santa Maria e pelo da Instituição Coparticipante. Foi obtido a autorização prévia dos participantes envolvidos na pesquisa por meio da assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e



## CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

Esclarecido), esclarecendo aos mesmos sobre o conteúdo da pesquisa.

### Coleta de Dados

Foi realizado um estudo observacional transversal com 50 pacientes atendidos no Hospital Geral de Brejo Santo-CE que usavam AINEs e realizavam exames laboratoriais no laboratório de análises clínicas do mesmo hospital durante o período compreendido entre Agosto e Setembro de 2013.

Os dados foram coletados utilizando um questionário formulado com 15 perguntas objetivas e subjetivas. Os prontuários dos pacientes que utilizavam algum AINEs foram selecionados e foi realizado a coleta de dados referente aos exames laboratoriais. Os resultados dos exames (sangue, fezes e urina) realizados no laboratório de análises clínicas do hospital foram analisados, descartando-se as duplicatas, isto é, exames de um mesmo paciente dentro do período de estudo (entre Agosto e Setembro de 2013). Foram incluídos indivíduos de ambos os gêneros, sem limite de idade, cor e classe social.

A partir das respostas dos questionários foram extraídos os dados sociodemográficos como: sexo, faixa etária, estado civil, situação profissional, renda familiar, grau de escolaridade, e os dados relacionadas aos AINEs, como: AINEs mais usados; tempo de indicação dos AINEs; efeito colateral dos AINEs; interferência dos AINEs com exames laboratoriais.

### Análises de Dados

Para análise dos dados obtidos a partir da pesquisa foi utilizado o Microsoft Office Excel versão 2010. Dando assim uma melhor visualização dos dados percentuais disponíveis em gráficos.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As variáveis sócio demográficas são demonstradas nas tabelas 1, 2 e 3. Na tabela 1 foi observado que a maioria dos entrevistados eram pertencente ao sexo feminino, correspondendo a 54% (27 pessoas), e que as 23 pessoas restantes, correspondendo a 46%, eram pertencentes ao sexo masculino.

**Tabela 1.** Variáveis quanto ao sexo dos participantes.

<b>Variáveis sociodemográficas</b>	<b>Quantidade de pessoas</b>
Entrevistados	50
<b>Sexo</b>	<b>%</b>
Masculino	46%
Feminino	54%

Fonte: BRAGA (2013).

As mulheres são mais cuidadosas com sua vida e sua saúde, diferentes dos homens que sempre foram mais descuidados com sua saúde e mais resistentes na procura de ajuda médica. Por isso, se encontra mais mulheres em hospitais, nesse estudo não foi diferente, o sexo feminino predominou.

A tabela 2 mostra a situação profissional dos participantes, na qual a maioria afirmara ser agricultores, correspondente a 34%, seguido dos aposentados com 24%.

O Nordeste é uma região em que a agricultura permanece muito ativa, sendo para muitas famílias ainda é a única fonte de renda. Como a pesquisa foi realizada em um hospital no município localizado nessa região, explica o motivo da amostra ser mais composta por agricultores.

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

**Tabela 2.** Situação profissional em que se encontram os participantes.

Situação profissional	Quantidade de pessoas
Estuda	14%
Agricultor	34%
Desempregado	4%
Aposentado (a)	24%
Do lar	12%
Funcionário publico	4%
Autônomo	8%

Fonte: BRAGA (2013).

A maioria dos participantes do estudo não possui renda familiar definida (52%). Entretanto dizem ganhar em média de 1 a 3 salário. Já 48% ganham em média de 600 a 1200 R\$, assim demonstrado na tabela 3.

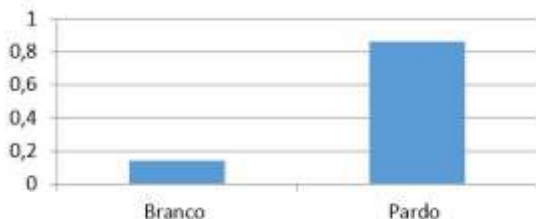
**Tabela 3.** Estimativa de renda da família.

Renda familiar	Quantidade de pessoas
1 a 3 salários	52%
600 a 1200 R\$	48%

Fonte: BRAGA (2013).

Como demonstrado na figura 1, os participantes que responderam os questionários se consideram em sua maioria como pardos (86 %) e apenas (14 %) se consideram brancos.

**Figura 1.** Etnia em que os participantes se consideram.



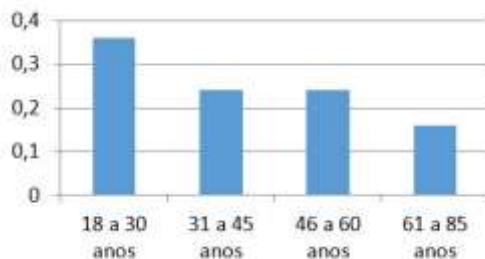
Fonte: BRAGA (2013).

## CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

Uma investigação étnico-racial no Brasil mostrou que a população negra brasileira é a maior parte da população nacional. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010, os negros, soma de pretos e pardos, são 54,6% da população brasileira.

Também foi constatado que as idades dos participantes variam dos 18 aos 85 anos. Observando a figura 2 verifica-se que a maioria dos entrevistados se encontrava na faixa de 18 e 30 anos (36%). Em segundo e terceiro lugar encontram-se os participantes com faixa etária entre 31 a 45 e 46 a 60 anos, respectivamente, iguais em mesmo número de percentagem (24%). Em um número menor se encontram os participantes entre 61 a 85 anos com (16%).

**Figura 2.** Idade dos integrantes da pesquisa que estavam internados.



Fonte: BRAGA (2013).

Como mostra na figura 3, o percentual de participantes que se consideram analfabeto, não sabem ler e nem escrever, foi de 6%. Já 24% afirmam saber ler e escrever, se considerando alfabetizados; os que têm o ensino médio completo são 22% e apenas 2% cursa nível superior.

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO  
ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES  
LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

**Figura 3.** Nível de escolaridade dos participantes internado no hospital.



Fonte: BRAGA (2013).

Os níveis de escolaridade dos participantes nos chamam bastante atenção. Tendo como base estudos realizados anteriormente no Brasil (2013), no qual é mencionado que a baixa escolaridade dos agricultores pode ser a causar de alguns problemas de saúde, como uso incorreto dos medicamentos, acarretando efeitos indesejáveis por superdosagem ou dose mínima não alcançando o efeito terapêutico.

Dados obtidos da pesquisa e apresentados na tabela 4 revelam que 100% dos participantes fazem uso de AINEs. Destes destaca-se como o mais utilizado pelos participantes a dipirona, com 85,7% seguido do ácido acetilsalicílico (AAS) (14,3%).

Estudo realizado em hospital da Bahia por Júnior (2008), demonstra que 47 pacientes hospitalizados também faziam uso de dipirona, sendo esse valor considerado 89,4% dos participantes da pesquisa. Esse estudo corrobora o resultado obtido na atual pesquisa, em que a dipirona aparece como AINEs mais indicado no hospital de Brejo Santo.

**Tabela 4 -** Tipo de anti-inflamatório (AINE) utilizado.

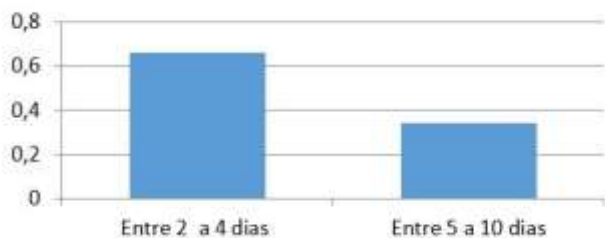
Qual o tipo de AINEs	Nº de usuários	%
Dipirona	42	85,7%
AAS	6	14,3%

Fonte: BRAGA (2013).

## CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

O tempo de uso dos AINEs prescritos aos participantes no hospital foi em média em 2 a 4 dias, que corresponde a 66%. Para 34% dos participantes, foi prescrito em média AINEs no período de 5 a 10 dias (figura 4).

**Figura 4.** Tempo de indicação dos AINEs no tratamento das manifestações clínica dos participantes.



Fonte: BRAGA (2013).

Também foi observado no estudo de Júnior (2008), que grande parte dos participantes que estavam internados na clínica médica do hospital Baiano fazem uso dos AINEs durante 3 dias, esse dado corrobora os resultados obtido nesse estudo. Mas é importante destacar que a indicação nesse medicamento e de muitas outras depende da gravidade da doença.

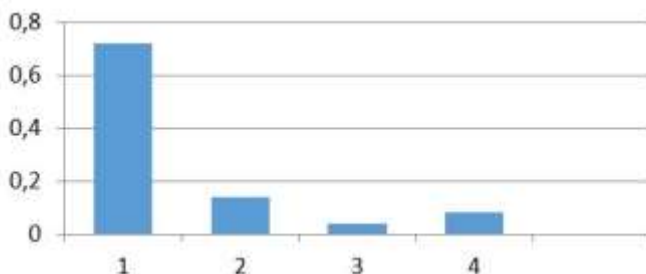
Como descrito a dipirona foi o medicamento mais prescrito pelos médicos, sua indicação na grande maioria foi de 4 vezes ao dia. A figura 5 mostra que 72% dos participantes usavam dipirona injetável e 14 % dipirona em gotas 3 a 4 vezes ao dia. Já 12% faziam uso de AAS, os quais a maioria (8%) foram prescritos AAS 100 mg 3 vezes ao dia e 4% usavam AAS 300 mg uma vez ao dia.

Segundo Malagoli (2009), a dipirona é muito indicada tanto na forma oral, como comprimido 500 mg, como também em solução oral em frasco conta gotas de 10 mL e composição de 500 mg/mL. Além disso, também é muito indicada a nível hospitalar na forma injetável, ampola de 2 mL. É importante

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO  
ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES  
LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

destacar que essas indicações dependem muito do tipo de manifestação afetada pelo paciente. O AAS é um medicamento indicado na maioria das vezes na forma de comprimido, sendo administrado por via oral na composição de 100 e 500 mg, essa indicação varia de uma a três vezes ao dia, isso dependendo da quantidade de miligramas. Quando indicado uma vez, geralmente é a dose de 300 a 500 mg por dia, e quando indicado 2 a 3 vezes ao dia a composição do medicamento é de 100 mg (MALAGOLI, 2009).

**Figura 5.** Relação das doses prescritas aos pacientes participantes.



1- Pessoas que usam dipirona injetável 4x ao dia, 2- pessoas que usam dipirona 40 gotas de 3 a 4x ao dia, 3- pessoas que usam AAS de 300 mg 1x ao dia, 4- pessoas que usam AAS de 100 mg 3x ao dia.

Fonte: BRAGA (2013).

Assim demonstrado pelos prontuários dos pacientes que foram entrevistados (tabela 5), 100% dos participantes realizaram hemogramas completo, sendo que 68% dos mesmos se encontraram normais e 32% alterados. Já o sumário de urina foi realizado em 48% dos participantes, dos quais 44% se encontraram normais e 4% com algumas alterações. O exame de glicose se encontrou modificado em 22% dos participantes e 16 % apresentaram esse exame normal.

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO  
ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES  
LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

**Tabela 5.** Últimos exames realizados pelos participantes internados no hospital geral de Brejo Santo.

<b>Nome dos exames</b>	<b>Número de exames</b>	<b>% dos exames</b>	<b>Resultados dos exames em %</b>
Hemograma	50	100%	Normal = 68% Alterado = 32%
Sumário de urina	24	48%	Normal = 44% Alterado = 4%
Glicose	19	38%	Normal = 16% Alterado = 22%

Fonte: BRAGA (2013).

O exame de glicose foi realizado em 38% dos participantes, sendo que 22% dos entrevistados estavam com hiperglicemia. A glicemia normal em jejum é 70 até 99 mg/dL, quando os valores obtidos variam de 100 a 126 mg/dL é considerado pré-diabético. Quando os valores de glicose atingem valores acima de 126 mg/dL já pode ser considerado diabetes. Quando os valores estão abaixo de 60 mg/dL é considerado que o paciente está com hipoglicemia, ou seja, glicose se encontra abaixo da normalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017-2018).

Foi observado que 10% dos participantes eram acometidos pelo diabetes, sendo que os valores que estão alterados podem estar relacionado ao agravamento da doença e não necessariamente pelo uso dos AINEs.

Em 4% dos sumários de urina houve alteração, observando, nesse exame, a presença de filamentos, proteínas e bactérias. Essas manifestações podem ser causadas por infecções e não ter relação com o uso dos AINEs.

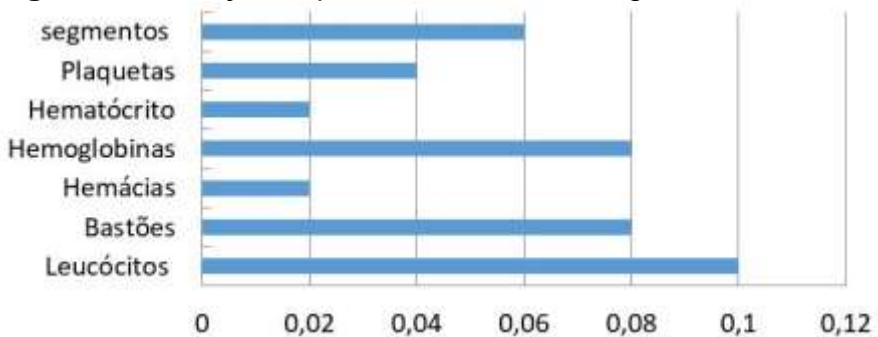
O hemograma completo é um exame muito indicado em pacientes que usam AINEs, por ser um medicamento muito prescrito também em artrite reumatoide. Essa terapia medicamentosa causa efeito indesejável, sendo necessário a



CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

realização de exames laboratoriais periodicamente para o melhor acompanhamento do paciente. Apesar do hemograma ser um exame simples de se realizar, ele é muito complexo em diagnosticar. A figura 6 nos mostra as alterações do hemograma dos pacientes deste estudo.

**Figura 6.** Alterações apresentadas no hemograma.



Fonte: BRAGA (2013).

A figura acima nos mostra a porcentagem de alterações nos hemogramas, que se encontrou alterado em 32% dos participantes. Os segmentos, produto que é observado no hemograma, estavam alteradas em 6%; os bastões também estavam anormais em 8% dos exames. Também foi encontrada alterações nas plaquetas (4%), possíveis diminuições e aumentos podem indicar anormalidades com sangramento excessivo ou risco de coágulos, respectivamente. O hematócrito mede o percentual de hemácias em um volume de sangue. Foi observado que 2% dos hematócritos se encontraram alterados. Nos parâmetros hematológicos, como número de hemoglobina e hemácia, foram observadas alterações em 8% e 4% dos exames, respectivamente.

As alterações nos diferentes tipos de leucócitos podem ser causadas por processo inflamatórios, infecções ou por doenças mais graves como câncer. A contagem de

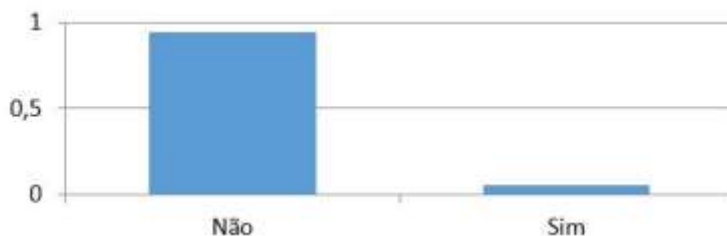
CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

leucócitos mede o número de leucócitos de qualquer tipo em um volume de sangue.

As alterações nos hemogramas descritas nesse estudo podem não ser consequência do uso dos AINEs, já que o tempo de uso desse medicamento pelos participantes dessa pesquisa foi muito curta para considerar que o mesmo pode ser o causador de tais alterações.

O presente trabalho também analisou a quantidade de pacientes que desenvolveram efeitos colaterais associados ao uso de AINEs. Os resultados (figura 7) mostram que 94% dos pacientes entrevistados não se queixaram de efeitos colaterais durante o uso dos AINEs, isso possivelmente está relacionado ao curto tempo de uso do medicamento. Já os 6% que se queixaram de efeitos indesejáveis, não sabem ao certo se esse efeito é consequência do uso do AINEs, pois eles também utilizam outros medicamentos para dar suporte no tratamento (100% dos entrevistados que faziam uso de outros medicamentos) ou não sabem se os efeitos indesejados estão associados a outras doenças que os acometem.

**Figura 7.** Participantes que se queixaram de efeito colateral em consequência do uso dos AINEs.



Fonte: BRAGA (2013).

Apesar desses resultados, muitos estudos demonstram que a utilização de AINEs estão associados a muitos efeitos colaterais. Dados obtidos de Calado e Marques (2012) mostram que os AINEs são a segunda causa mais frequente de reações

**CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ**

de hipersensibilidade (HS) a fármacos, depois dos antibióticos beta-lactâmicos, o que resulta em parte do seu elevado consumo pela população geral. A prevalência de HS a AINEs na população geral varia entre 0,6 - 2,5%, sendo semelhante quando se considera uma população com idade pediátrica, embora com predomínio de reações cutâneas neste grupo etário.

Por fim, a tabela 6 nos mostra a quantidade de participantes que sofrem de outras doenças. Observou-se que 76% não apresentavam outras comorbidades, já os 24% restantes afirmaram que eram acometidos por outras doenças. Da percentagem de pacientes que possuía outras doenças, 10% relatou que era hipertenso, 10% diabéticos, 2% tinha epilepsia e 2% que já tinham sofrido de um acidente vascular encefálico (AVE).

**Tabela 6.** Tipo de doenças acometida a alguns dos participantes internados no hospital geral de Brejo Santo.

<b>Quantidade entrevistados</b>	<b>Sofre de alguma patologia</b>	<b>Não sofre de patologia</b>
50 Pessoas	N= 12 = 24%	N= 38 = 76%
<b>Tipo de doença</b>		
<b>Diabete</b>	24%	10% são diabéticos
<b>Hipertensão</b>	24%	10% são hipertensas
<b>AVE</b>	24%	2% sofreu AVC
<b>Epilepsia</b>	24%	2% sofre de epilepsia

Fonte: BRAGA (2013).

## 4 CONCLUSÕES

Os AINEs são bastante utilizados pela população em geral, principalmente devido suas ações anti-inflamatórias, analgésicas e antitérmicas. Além disso, apresentam facilidade no acesso, já que não existe controle nas suas vendas, favorecendo muito a automedicação e o desenvolvimento de efeitos indesejáveis.

No presente estudo verificou-se que a utilização de AINEs não provocou muitas alterações nos exames laboratoriais dos pacientes atendidos no hospital do Brejo dos Santos. Foram observadas, apenas, alterações no hemograma, sumário de urina e glicose, com pequena percentagem de alteração. Esses resultados podem estar associados ao curto de tempo de utilização desses fármacos pelos pacientes internados no hospital. No entanto, não se descarta a hipótese que as alterações observadas podem ser devido à doença que o paciente apresentava e não necessariamente pelo uso dos AINEs. Dessa forma, se faz necessário uma investigação mais profunda para avaliar a correlação do uso dos AINEs com esses parâmetros laboratoriais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 556-63, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário terapêutico nacional**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2008.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf). Acesso em: 06 mar. 2013.
- CALADO, G. *et al.* Hipersensibilidade a anti-inflamatório não esteroidais em doentes asmáticos com pediátrica. **Revista Portuguesa de Imunologia**. Lisboa, v. 20, n. 4, p. 273-279, 2012.
- CARVALHO, C.S.; CARVALHO, A.S.; PORTELA, F.S. Uso Indiscriminado e Irracional de Anti-inflamatórios não Esteroidais (AINES) por Pacientes

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

Idosos em uma Rede de Farmácias do Sudoeste da Bahia. **Id on Line Revista de Psicologia**, v. 12, n. 40, p. 1051-1064, 2018.

CASSONI, T. C. J. *et al.* Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, n. 8, p. 1708-20, 2014.

DE LIMA, T. A. M. *et al.* Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 3, p. 533-544, 2016.

FERREIRA, B. *et al.* Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v.VI, n. 1, p. 33 - 43, 2009.

FREITAS, E.C; PRODANOV, C.C. **Metodologia do trabalho científico: métodos e técnicas da pesquisa e do trabalho acadêmico**. 2.ed. Novo Hamburgo: Feevale. 2013.

FIGUEIREDO, L.M.F.; ALVES, T.C.A. Uso dos anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor aguda: revisão sistemática. **Revista Neurociências**, v. 23, n. 3, p. 463-67, 2015.

GELLER, M. *et al.* Utilização do diclofenaco na prática clínica: revisão das evidências terapêuticas e ações farmacológicas. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 1, p. 29-38, 2012.

GIL, A.C; LICHT, R.H.G.; SANTOS, B.R.M. Por que fazer pesquisa qualitativa em saúde? **Caderno de Pesquisa em Ciências da Saúde**, São Caetano do Sul, v. 1, n. 2, p. 5-19, 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010: Manual do Recenseador – CD 1.09**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

JÚNIOR.E. D. S. *et al.* Interação medicamentosa entre antiinflamatórios não-esteróides e anti-hipertensivos em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. **Revista Baiana de Saúde Pública**. v. 32, n. 1, p. 18-28, 2008.

KARYNA, H. K.O.S .D.; ALMEIDA, F.A.S.; JORGE, R.J.S.R. Estudo sobre automedicação no uso de anti-inflamatórios não Esteróides na cidade de Valparaíso de Goiás. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 9, n. 5, p. 142-153, 2016.

LIMA, A.S.; DE OLIVEIRA, H.G.A Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 1, n. 1(Esp), p. 169-174, 2018.

LIMA, R. D. **Manual de farmacologia clínica terapêutica e toxicologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003.

MALAGOLI, B.G. *et al.* **Manual farmacoterapeutico para melhoria das práticas assistenciais em farmácia hospitalar**. Hospital Risoleta

CORRELAÇÃO ENTRE A UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E ALTERAÇÃO NOS RESULTADOS DE EXAMES LABORATORIAIS EM UM HOSPITAL NO SERTÃO DO CEARÁ

Tolentino Neves. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte MG, p. 422, 2009.

MARCONI, M. A; LAKATOS, E. M. **Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análises e interpretação de dados**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides**. Ed. MS. Ministerio da saúde. 2010. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/editora>. Acesso em: 06 nov. 2013.

MOURA, J.A.P. **Interferência de medicamentos em exames laboratoriais**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. Paraíba, 2015.

OLIVEIRA, E.A.S. **Fármacos anti-inflamatório**. 15f. 2011. Disponível em: <http://www.easo.com.br/Downloads/Farmacos%20Anti-inflamatorios%202011.pdf>. Acesso em: 22 de ago. 2013.

RANG, H.P; DALE, M.M; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

SANDOVAL, A.C.; BATISTA, F.L.O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente. Ariquemes: FAEMA**. v. 8, n. 2, p. 165 - 176, 2017.

SILVA, J.M; MENDONÇA, P.P; PARTATA, A.K. Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. **Revista Científica do ITPAC**. ; v. 7 n. 4, 2014

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: Clannad: Editora Científica, 2017-2018.

SOSTRES, C. *et al*. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. **Best practice & research Clinical gastroenterology**. v. 24, n. 2, p.121-32, 2010.

## CAPÍTULO 29

# CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

Maria Fátima Gonçalves de ARAÚJO <sup>1</sup>

Ivania Alves GUEDES <sup>1</sup>

Brunna Emanuely Guedes de OLIVEIRA <sup>1</sup>

Monalisa Ferreira de LUCENA <sup>1</sup>

Maria do Socorro Ramos de QUEIROZ <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandas do curso de Farmácia, UEPB; <sup>2</sup> Orientadora/Professora do DF/CCBS/UEPB.

[fattaraujo27@gmail.com](mailto:fattaraujo27@gmail.com)

**RESUMO:** O cuidado farmacêutico exerce importante papel na Atenção Básica à Saúde (ABS). Este trabalho objetivou realizar os serviços farmacêuticos na ABS e avaliar os resultados apresentados pelos portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Tratou-se de uma pesquisa quantitativa e descritiva realizada em duas Estratégias de Saúde da Família, em Galante, Campina Grande-PB. A avaliação foi realizada nos períodos de 2014-2015, 2015-2016 e 2016-2017. A amostra contou com 68 usuários do Programa de Hipertensão e Diabetes Mellitus (HIPERDIA). Destes, 44 (65%) eram do gênero feminino, a média de idade foi de 63±13 anos. Foi representado por 49 pacientes (72%) portadores de HAS, 18 pacientes (26%) de HAS e DM2 e apenas 1 (2%) de DM2. Quanto ao Índice de Massa Corporal (IMC) em 2017, 33% deles estavam em normalidade. A Obesidade Central não revelou nenhum resultado positivo. No controle Glicêmico, a maioria apresentou Glicemia Capilar inferior a 200 mg/dL. Na avaliação da Média e do Desvio Padrão nos 3 períodos: 2014-2015, 2015-2016 e 2016-2017, foi mantida a classificação de Pré-hipertensos. Quanto ao IMC, mantiveram-se dentro de critérios para sobrepeso em todo o período, embora tenha havido

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
significância ( $p < 0,05$ ) apenas no intervalo de (2015-2016,  $p = 0,028$ ), indicando evolução para atingir os critérios de normalidade. É fundamental a presença Farmacêutico, para realizar acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes.

**Palavras-Chave:** Serviços farmacêuticos. Atenção Básica à Saúde. Doenças Crônicas Não Transmissíveis.

## 1 INTRODUÇÃO

A Atenção Básica à Saúde (ABS) define-se por um conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrange a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de agravos, o diagnóstico, o tratamento, a reabilitação, a redução de danos e a manutenção da saúde, com o objetivo de desenvolver uma atenção integral que impacte na situação de saúde e de autonomia das pessoas e nos determinantes de saúde das coletividades. A atenção básica é desenvolvida por meio do exercício de práticas de cuidado e gestão, democráticas e participativas, sob a forma de trabalho em equipe, dirigidas a populações de territórios definidos, pelas quais assume a responsabilidade sanitária (BRASIL, 2015).

Considerada o contato preferencial dos usuários, a ABS é o centro de comunicação das Redes de Atenção à Saúde (RAS), são importantes para o controle e a integração dos serviços e ações de Saúde, assim como a qualidade do cuidado à saúde (BRASIL, 2015).

Dentre os atendimentos prestados à comunidade local na ABS destacam-se: campanhas educativas e preventivas de homem, mulher, idoso e criança, pré-natal, imunização, nutrição, consultas, intervenções farmacológicas e não



CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE farmacológicas para as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e outras ações estratégicas de saúde importantes (CAPILHEIRA; SANTOS, 2016).

As DCNT são rotineiramente atendidas pela estratégia saúde da família (ESF) como prioridade para o Sistema Único de Saúde (SUS), por isso, a melhoria do sistema de saúde, com ênfase na qualidade da atenção primária em saúde, com investimentos na educação continuada de recursos humanos, resultará uma melhor conduta (MALTA et al., 2017).

A Atenção Farmacêutica está diretamente ligada ao cuidado farmacêutico que constitui a ação integrada do farmacêutico com a equipe de saúde, centrada no usuário, para promoção, proteção e recuperação da saúde e prevenção de agravos. Visa à educação em saúde e à promoção do uso racional de medicamentos prescritos e não prescritos, de terapias alternativas e complementares, por meio dos serviços da clínica farmacêutica e das atividades técnico-pedagógicas voltadas ao indivíduo, à família, à comunidade e à equipe de saúde (BRASIL, 2014a).

### **Rede de Atenção à Saúde (RAS)**

O desafio das doenças crônicas e de seus fatores de risco como sedentarismo, obesidade tabagismo, alimentação inadequada e outros agravos, levam a uma consideração principal na atenção básica. Nessa situação, as RAS precisam estar organizados para oferecer um cuidado contínua, integral, acesso de qualidade e de eficiência das pessoas (BRASIL,2015).

A Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010, estabelece as diretrizes para a organização das Redes de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde e define como: sistemas organizativos de ações e serviços de

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
saúde, nas divergências de densidades tecnológicas, mediante de apoio técnico, logístico e de gestão, buscam garantir a integridade do cuidado (BRASIL, 2015).

O desafio está colocado: como desenvolver o Sistema Único de Saúde, estabelecendo coerência e interdependência entre o modelo de atenção, a organização do sistema e a gestão, de forma a alcançar maior efetividade, eficiência sistêmica e qualidade na atenção prestada (BRASIL, 2014a).

O cuidado farmacêutico na Atenção Básica, diz respeito a ações que envolvem as duas dimensões do apoio matricial: a clínico-assistencial e a técnicopedagógica. A primeira refere-se ao cuidado farmacêutico e às ações clínicas diretas aos usuários, de forma individual ou compartilhada. A segunda se refere às ações que atendam, mais diretamente, às necessidades das equipes envolvidas no cuidado, por meio de educação permanente e de outras ações compartilhadas (BRASIL, 2014a)

É preciso profissionais de farmácia aptos que atuem como educador sanitário e que sejam capazes de desenvolver atividades voltadas para a Assistência e Atenção Farmacêutica. Toda esta experiência é um desafio a ser implantado nas unidades de Atenção Básica de Saúde por se tratar de um serviço contínuo e perseverante capaz de influenciar e incentivar o usuário no autocuidado resultando assim na redução dos fatores de risco para as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) como Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Considerando a fase de implantação das RAS no país, torna-se oportuno promover a adequação dos serviços farmacêuticos de maneira que possam contribuir com todo seu potencial com melhor estratégia (ARAÚJO et al., 2017).

## CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE Assistência Farmacêutica na Atenção Básica do SUS

A Assistência Farmacêutica (AF) desempenha um papel relevante na Atenção Básica à Saúde, na qual assegura a promoção do uso racional de medicamentos. A Assistência Farmacêutica apresenta componentes de natureza técnica, científica, de inovação tecnológica e operativa, tendo por objeto a relação com o usuário, organizada de acordo com a complexidade, as necessidades da população e as finalidades dos serviços de saúde (BRASIL, 2014b).

A expressão Assistência Farmacêutica ganhou maior abrangência no Brasil, e seu conceito incluiu aspectos como pesquisa, desenvolvimento de produtos, produção de fármacos entre outros (PEREIRA; LUIZA; CRUZ, 2015).

Torres, Pepe, Oliveira e Osorio-de-Castro (2014) apontaram que o serviço de Assistência Farmacêutica pode ser mostrado por um lado a Assistência Farmacêutica legal, apresentando uma estrutura consolidada por leis e portarias e a Assistência Farmacêutica real, que apresenta os reais problemas de ordem estrutural, financeira e organizacional, na qual compromete o acesso a um serviço de qualidade e eficácia. A deficiência na programação de compras, no controle de estoque e nas condições de armazenamento em conjunto com falta de comprometimentos dos gestores são falhas que afetam a qualidade do atendimento.

Nos países em desenvolvimento, o gasto com medicamentos varia entre 24% a 65% dos recursos investidos em saúde. Mesmo assim, cerca de dois bilhões de pessoas, um terço da população mundial, ainda não tem acesso a medicamentos essenciais (GARCIA et al., 2013).

Mesmo com os problemas citados, estudos apontam que a distribuição gratuita de medicamentos e a Assistência

Farmacêutica na Atenção Básica são muito importantes para parte significativa da população, evitando assim gastos e iniquidades ainda maiores no que diz respeito aos medicamentos (GARCIA et al., 2013).

## **Farmácia Clínica**

Corresponde ao modelo de prática profissional desenvolvido no contexto da Assistência Farmacêutica. Tem como ferramenta reintroduzir o farmacêutico como membro integrante da equipe de saúde e estreitar as relações com o paciente que é o principal beneficiado dessa.

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), a AF compreende valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis voltados para a melhoria da qualidade de vida (BRASIL, 2015).

Para o Ministério da Saúde a AF corresponde a uma troca mutuamente benéfica, na qual o paciente confere autoridade ao farmacêutico e este, por sua vez, oferece conhecimento e comprometimento com o seu tratamento. Tem como princípios:

» **Medicamento** – a AF não se preocupa apenas com o fornecimento correto dos itens necessários, mas também com a participação do profissional nas decisões sobre o tratamento;

» **Cuidado** – diz respeito ao acompanhamento do tratamento dos usuários pelos profissionais envolvidos, com a finalidade de evitar erros, garantindo assim bons resultados na farmacoterapia;

» **Resultados** – consiste na busca da cura da enfermidade, redução dos sintomas apresentados pelo paciente e interrupção ou retardamento do processo patológico (BRASIL, 2014).

### **O cuidado farmacêutico**

Constitui um conjunto de ações e serviços desenvolvidos no SUS que inclui a educação em saúde para a equipe de saúde e usuário, atividades de promoção da saúde de caráter geral e ações de promoção do uso racional de medicamentos, com o desenvolvimento de atividades clínico-assistenciais e técnico-pedagógicas. A atividade assistencial, praticada nos pontos de atenção, inclui os serviços de clínica farmacêutica, que podem ser ofertados ao usuário de forma individual e/ou em atendimentos compartilhados com outros membros da equipe de saúde. As atividades técnico-pedagógicas, de forma complementar, visam à educação e ao empoderamento da equipe de saúde e da comunidade para a promoção do uso racional de medicamentos (BRASIL, 2015).

Com a inserção de novas práticas, é possível ampliar o cuidado em saúde e aumentar a resolutividade do uso de medicamentos, bem como conhecer os principais problemas relacionados com os medicamentos vivenciados pelos usuários. Este novo processo de trabalho dos farmacêuticos cria novos indicadores úteis aos gestores e aos profissionais da Saúde, não apenas direcionados ao acesso aos medicamentos, mas também aos resultados de saúde obtidos a partir deles (BRASIL, 2015).

Assim, os serviços farmacêuticos na Atenção Básica à Saúde irão incluir, sob o ponto de vista da logística, o planejamento e o abastecimento de medicamentos; e sob o ponto de vista do cuidado farmacêutico, irão incluir os serviços de clínica farmacêutica e as atividades técnico-pedagógicas.

## **Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT)**

Compõem um grupo de entidades que se caracterizam por apresentar, de uma forma geral, longo período de latência, tempo de evolução prolongado, etiologia não elucidada totalmente, lesões irreversíveis e complicações que acarretam graus variáveis de incapacidade ou óbito. São também denominadas de doenças não infecciosas e doenças crônicas degenerativas, como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes Mellitus (DM), apresentam características comuns e são de fácil diagnóstico. Ambas apresentam um longo período assintomático, curso clínico lento e podem evoluir para graus variados de incapacidade ou para a morte, sendo responsáveis por dois milhões de mortes por ano no mundo (MALTA et al., 2017).

### **Hipertensão Arterial (HA)**

A Hipertensão Arterial (HA) é condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos  $\geq 140$  e/ou  $90$  mmHg. Frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco (FR), como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e DM (CAI; ZHENG; SUN; CHEN, 2013). Mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal (LV et al., 2013; SBC, 2016).

Dados norte-americanos de 2015 revelaram que HA estava presente em 69% dos pacientes com primeiro episódio

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE de IAM, 77% de AVE, 75% com IC e 60% com DAP (MALTA et al., 2017).

A HA é responsável por 45% das mortes cardíacas e 51% das mortes decorrentes de AVE (LV et al., 2013). No Brasil, 25% da população adulta apresenta essa doença e estima-se que em 2025 esse número terá aumentado em 60%, atingindo uma prevalência de 40% (BRAGA; TOLEDO; ZARANZA, 2018). A prevalência de hipertensão arterial entre adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é, em geral, de 50 a 75% em todo o mundo. Entre adultos diabéticos obesos, as taxas de hipertensão são superiores a 70% na Ásia e a 80% na Europa, sendo menores nas Américas do Norte e do Sul, mas, ainda assim, acima de 30% (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018, 2017).

### **Diabetes mellitus (DM)**

Diabetes mellitus é um importante e crescente problema de saúde para todos os países, independentemente do seu grau de desenvolvimento (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018, 2017). Segundo as projeções da OMS, o diabetes será a sétima causa de mortalidade até 2030. Conforme estimativas, O número de pessoas com diabetes aumentou de 108 milhões em 1980 para 422 milhões em 2014 (OMS, 2016; OMS, 2018).

Nesse sentido, pesquisas nacionais e internacionais têm discutido ações que possam ajudar a controlar o avanço dessa doença e de suas complicações e que, muitas vezes, são consequência de uma assistência que não considera as especificidades da cronicidade, com modelos assistenciais inadequados e voltados para a cura das doenças, presente na lógica do modelo biomédico (SCHAWAB et al., 2014; SALCI; MEIRELLES; SILVA, 2015; NARAYAN, 2016).

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de uma pesquisa quantitativa e descritiva realizada com usuários que participavam do grupo de hipertensos e diabéticos (HIPERDIA) de duas Estratégias de Saúde da Família, em Galante, Campina Grande-PB. Na avaliação quantitativa levou-se em consideração características sociodemográficas e econômicas e os resultados obtidos através dos serviços farmacêuticos realizados durante os períodos de 2014-2015, 2015-2016 e 2016-2017. Serviços estes que incluíram os parâmetros fisiológicos como acompanhamento mensal da aferição da Pressão Arterial (PA), antropométricos, peso, Índice de Massa Corpórea (IMC), Obesidade Central (OC) e bioquímico a Glicemia Capilar (HGT), sendo esta nos casos de pacientes com DM.

Como critérios de inclusão, fizeram parte todos os usuários portadores de HAS e/ou DM2 que participaram nos períodos de 2014-2015, 2015-2016 e 2016-2017 e que concordaram em participar do projeto. Foram excluídos aqueles que não participaram do grupo HIPERDIA no período citado anteriormente.

A amostra do estudo foi constituída por 68 usuários que participavam do grupo HIPERDIA de duas Estratégias Saúde da Família, em Galante, Campina Grande-PB, que se dispuseram a contribuir com o estudo.

A pressão arterial dos pacientes/usuários foi aferida após descanso de pelo menos dez minutos da chegada do usuário a sala de reuniões. A medida foi realizada com esfigmomanômetro aneróide, com o paciente na posição sentada e o braço elevado na altura do coração. Antes de efetuar a medida, foi verificado o atendimento de todas as condições necessárias para a correta aferição (SBC, 2016).



A glicemia capilar foi dosada utilizando-se um glicosímetro *Optium Xceed* em diabéticos em jejum ou não (glicemia casual) e a interpretação dos resultados realizou-se conforme os parâmetros estabelecidos pelo Ministério da Saúde (AMARAL; OLIVEIRA; VIANA, 2016).

Para a viabilização deste estudo, no que se refere aos seus aspectos éticos, em concordância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual da Paraíba, 11637812.7.0000.5187.

Os resultados foram digitados no Microsoft Excel (2007) e analisados quanto à distribuição normal. Obtidos os resultados, eles foram tratados no Epi-info®, no Statistical Package for the Social Science® (SPSS) e descritos como média  $\pm$  desvio padrão ou números absolutos e percentuais. Foi realizado o teste t de *Student* utilizando o corte de significância ( $p < 0,05$ ) para avaliar os resultados de Pressão Arterial (PA), Índice de Massa Corporal (IMC), Obesidade Central (OC) e Glicemia Capilar média (HGT). Confirmada a normalidade (*Shapiro Wilk*) foi realizado o teste "t" de *Student* para comparar a PA, IMC, OC e HGT inicial e final dos usuários nos períodos de 2014-2015, 2015-2016 e 2016-2017. Os dados obtidos foram confrontados com aqueles existentes na literatura.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

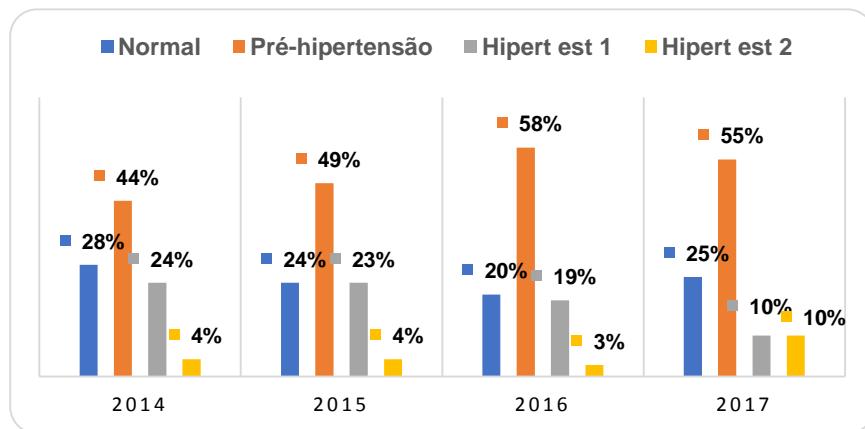
Participaram da pesquisa 68 pacientes, dos quais 44 (65%) deles estavam representados pelo gênero feminino. A média de idade da foi de  $63 \pm 13$  anos, dos quais 39 (58%) dos pacientes estavam na faixa etária de 60 a 74 anos, 11 (16%) na

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
faixa de 75 a 90 anos e 18 pacientes (26%) se encontraram com  
29 a 57 anos de idade.

O grupo de usuários foi representado por 49 pacientes (72%) portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), 18 pacientes (26%) portadores de HAS e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e apenas 1 paciente (2%) era portador apenas de DM2.

Quanto aos resultados referentes à PA da referida população, foi possível observar que a maioria dos pacientes se encontrou no estágio de Pré-hipertensão, de acordo com a classificação da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SBC, 2016). Sendo 44% no ano de 2014, 49% no ano de 2015, 58% no ano de 2016 e 55% no ano de 2017 (FIGURA 1).

**FIGURA 1.** Percentuais anuais da Pressão Arterial



Fonte: Dados da pesquisa.

No presente estudo a participação feminina se sobrepôs à masculina, representando 65% do total. As estatísticas que demonstram que a expectativa de vida dos homens é mais baixa que a das mulheres parecem se relacionar a essa dificuldade masculina em procurar serviços que contemplem a

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
sua saúde, além da questão sexual e reprodutiva. Levando em consideração as particularidades de homens e mulheres ao praticar o (auto) cuidado, problematiza-se a necessidade de ações de prevenção e promoção de saúde que atinjam a ambos igualmente, possibilitando o incentivo a indivíduos mais saudáveis (BOTTON; CÚNICO; STREY, 2017).

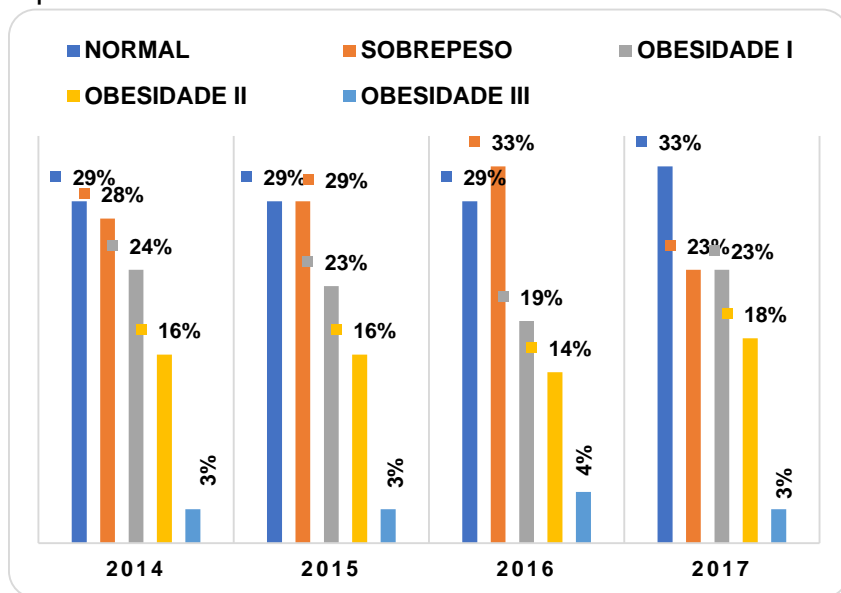
Quanto ao quadro clínico, a pesquisa demonstrou que a HAS é prevalente em quase a totalidade da população estudada, seguida DM que representou mais de 26% da população em questão. Outros estudos obtiveram resultados semelhantes a este, em que a HAS e DM2, representam a maior parte de DCNT diagnosticadas na população idosa, e são consideradas o principal problema de saúde pública na atualidade. Ainda há evidências que a idade tem envolvimento direto com a prevalência de HAS na população, visto que a expectativa de vida tem aumentado no Brasil, bem como o número de idosos também têm se elevado (SBC, 2016).

Os dados da pesquisa demonstram claramente que a população estudada possui resultados satisfatórios quanto a avaliação da PA. Visto que, mais de 60% dos pacientes encontram-se no estado normotenso ou pré-hipertenso, parâmetros estes considerados ideais para um paciente hipertenso segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão (SBC, 2016), embora os pré-hipertensos devam ser monitorados mais de perto. A média, Desvio Padrão e significância do estudo também revelaram existir uma continuidade ao longo do período deste quadro na amostra estudada, revelando que a terapia farmacológica e não farmacológica tem obtido efetividade.

Quanto ao Índice de Massa Corporal (IMC) percebeu-se que 29% dos pacientes encontravam-se com IMC menor ou igual a 25 no ano de 2014. No ano de 2015, foi de igual

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
 percentagem (29%) para IMC< 25 e para sobrepeso. Em 2016, a maior parte da amostra esteve em sobrepeso, representada por 33% dos pacientes. Em 2017, por sua vez, 33% deles estavam em normalidade, segundo as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (DBO, 2016). Os valores obtidos estão representados na FIGURA 2.

**FIGURA 2.** Percentuais anuais para o Índice de Massa Corpórea.



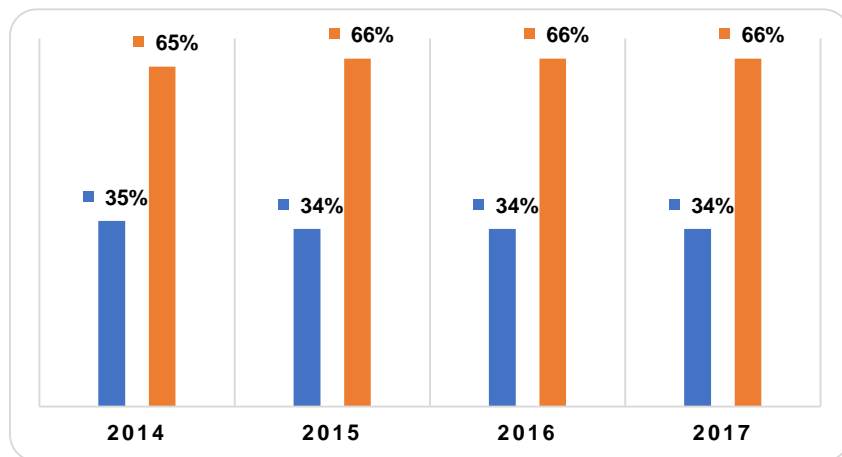
Fonte: Dados da pesquisa.

Este estudo revelou que anualmente a população analisada se apresentou em sua maioria, em estado de sobrepeso ( $30\text{kg/m}^2 > \text{IMC} > 25\text{kg/m}^2$ ), havendo uma tendência a variação para a normalidade no ano de 2016, de acordo com a significância obtida no teste t. De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia, existe prevalência do aumento de peso ( $\text{IMC} > 25\text{Kg/m}^2$ ) com valores acima de 50% na população

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE brasileira, em indivíduos com idade compreendida entre 35 e 64 anos, na maioria das mulheres (SBC, 2016).

A OC foi analisada segundo o National Cholesterol Education Program (DBO, 2016) e a partir dos dados observou-se que em todos os anos mais de 65% dos pacientes estavam com este parâmetro acima do indicado (FIGURA 3).

**FIGURA 3.** Percentuais anuais para Obesidade Central.



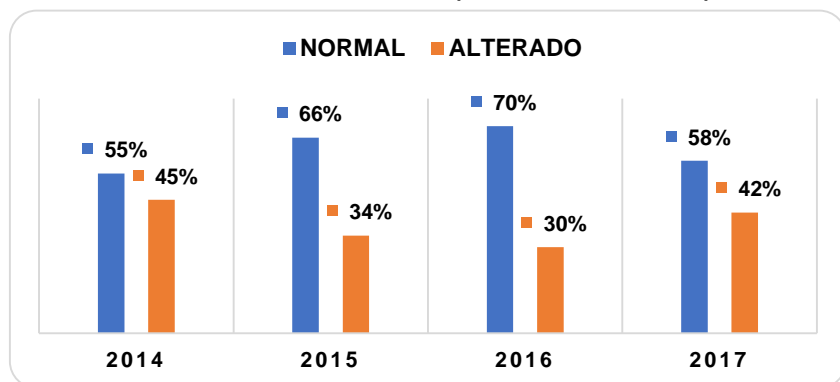
Fonte: Dados da pesquisa.

Quanto aos resultados da OC, foi observado que é constante e aumentado o resultado da medida da cintura dos pacientes analisados. A medida da OC reflete melhor a quantidade de gordura visceral de cada paciente e pode ser medida, segundo orientações da OMS, tomando a medida com fita métrica do ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. De acordo com o National Cholesterol Education Program (NCEP) – Adult Treatment Panel III (ATP-III), o ponto de corte deve ser de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres” (DBO, 2016). Desta maneira, os resultados obtidos indicaram que a população tem características antropométricas

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE elevadas, aumentando assim o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares indesejados, como AVE, IAM, placa aterosclerótica, dentre outros.

Quanto ao controle Glicêmico, a maior parte dos pacientes demonstraram estar com a Glicemia Capilar Casual com valores inferiores a 200 mg/dL de glicose, (FIGURA 4) seguindo os parâmetros das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2016).

**FIGURA 4.** Percentuais anuais para Glicemia Capilar.



Fonte: Dados da pesquisa.

Também foi observado o aumento da frequência de pacientes diabéticos, sendo de 11 pacientes no início do estudo para 19 em 2017 ao final da pesquisa. As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (DSBD, 2016) revelaram que o número de diabéticos está aumentando em virtude do crescimento e do envelhecimento da população. Estes ainda estão associados ao sedentarismo e a obesidade que são fatores de risco extremamente importantes para o desenvolvimento desta enfermidade.

Na avaliação da Média e do Desvio Padrão nos 3 períodos, 2014-2015, 2015-2016 e 2016-2017, constatou-se

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE que a população se manteve na classificação de Pré-hipertensos, em sua maioria. Quanto ao IMC, o teste detectou que os pacientes se mantiveram dentro de critérios para sobrepeso em todo o período, embora tenha havido significância ( $p < 0,05$ ) apenas no intervalo de (2015-2016,  $p = 0,028$ ), indicando que neste período a população teve tendência a reduzir o IMC, atingindo critérios de normalidade (TABELA 1).

**TABELA 1.** Médias, Desvio Padrão e significância das variáveis estudadas na amostra.

VARIÁVEIS	2014(M ±DP)	2015(M ±DP)	2016(M ±DP)	2017(M ±DP)
PA	2,09 ± 0,836	2,09 ± 0,805	2,04 ± 0,721	2,06 ± 0,0879
IMC	29,19 ± 6,03	29,13 ± 6,00	28,86 ± 6,24	28,76 ± 6,22
OC	99,37 ± 12,22	99,43 ± 11,98	99,43 ± 11,98	99,56 ± 12,01
HGT	210,04 ± 69,69	186,57 ± 68,83	191,85 ± 95,51	207,37 ± 89,51
SIGNIFICÂNCIA ( $p < 0,05$ )				
VARIÁVEIS	2014-2015	2015-2016	2016-2017	
PA	0,658	0,605	0,859	
IMC	0,702	0,028	0,317	
OC	0,821	1,000	0,644	
HGT	0,638	0,505	0,108	

**PA=** Pressão Arterial; **IMC=** Índice de Massa Corpórea; **OC=** Obesidade Central; **HGT=**Glicemia Capilar Casual; **M=** Média; **DM=** Desvio Padrão; **p=** Significância. Fonte: Dados da pesquisa.

## 4 CONCLUSÕES

Esses resultados demonstraram que a proposta de educação em saúde realizada pelo Programa de Educação

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
Tutorial, do curso de Farmácia, da UEPB, na comunidade estudada, tem feito com que os pacientes adquiram autonomia e entendam a responsabilidade dos mesmos pelos resultados do seu tratamento. Pois, “a prática educativa visa o desenvolvimento da autonomia e da responsabilidade dos indivíduos pelas decisões diárias que envolvem o seu cuidado com a saúde” (BRASIL, 2016b). Neste sentido, o conhecimento não é transmitido de forma vertical pelo profissional da saúde, mas a horizontalidade e a participação ativa na vida da comunidade demonstraram ter resultados positivos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, M. E. C. do; OLIVEIRA, I. B. de; VIANA, B. G. Avaliação da glicemia capilar e do percentil do índice de massa corpórea em estudantes do ensino médio. **RBAC**. n. 2, v. 48, p. 149-152, 2016.
- ARAÚJO, S. Q.; COSTA, K. S.; LUIZA, V. L.; LAVRAS, C.; SANTANA, E. A.; TAVARES, N. U. L. Organização dos Serviços Farmacêuticos no Sistema Único de Saúde em regiões de saúde. **Ciênc Saúde Coletiva**. v. 22, n. 4, 2017.
- BOTTON, A.; CÚNICO, S. D.; STREY, M. N. Diferenças de gênero no acesso aos serviços de saúde: problematizações necessárias. **Rev Mudanças Psicologia da Saúde**. v. 25, n. 1, p. 1, 2017.
- BRAGA, F. J.; TOLEDO, N. J.; ZARANZA, L.M. Prevalência de Hipertensão Arterial em População Adulta de uma Região do Centro-Oeste Brasileiro. **Convención Internacional de Salud**. Cuba, 2018.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt4279\\_30\\_12\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt4279_30_12_2010.html). Acesso em: 12 fevereiro. 2017.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Cuidado farmacêutico na atenção básica**. Caderno n. 1. 1ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. 108p.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. **Implantação das Redes de Atenção à Saúde e outras estratégias da SAS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/implantacao\\_redes\\_atencao\\_saude\\_sas.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/implantacao_redes_atencao_saude_sas.pdf). Acesso em: 12 fevereiro. 2017.



CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
CAI, G., ZHENG, Y., SUN, X., CHEN, X. Survey of Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension in China Collaborative Group. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: results from the survey of Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients With Hypertension in China. **J Am Geriatr Soc.** n. 12, v. 61, p. 2160-2167, 2013.

CAPILHEIRA, M., SANTOS, I. S. Doenças crônicas não transmissíveis: desempenho no cuidado médico em atenção primária à saúde no sul do Brasil. **Cad Saúde Pub.** n. 6, v. 27, p. 1143-1153, 2016.

DSBD, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Editora Clannad, 2017. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>. Acesso em: 12 fevereiro. 2017.

DBO, Diretrizes Brasileiras de Obesidade. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.** 4ed. São Paulo, SP, 2016.

GARCIA, L. P.; MAGALHÃES, L. C. G.; SANT'ANNA, A. C.; FREITAS, L. R. S.; AUREA A. P.; POSENATO, L. Dimensões do Acesso a Medicamentos, s no Brasil: Perfil e Desigualdades dos Gastos das Famílias, segundo as Pesquisas de Orçamentos Familiares 2002-2003 e 2008-2009. **Texto para discussão / Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea).** Rio de Janeiro: Ipea, junho de 2013.

LV, J.; EHTESHAMI, P.; SARNAK, M. J.; TIGHIOUART, H.; JUN, M.; NINOMIYA, T.; FOOTE, C.; RODGERS, A.; ZHANG, H.; WANG, H.; STRIPPOLI, G. F.; PERKOVIC, V. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **CMAJ.** n. 11, v. 185, p. 949-957, 2013.

MALTA, D. C.; BERNA, R. T. I.; LIMA, M. G.; ARAÚJO, S. S. C. de; SILVA, M. M. A. da.; FREITAS, M. I. de F. F.; BARROS, M. B. de A. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. **Rev Saúde Pública.** n.51, S. 1, 10p, 2017.

NARAYAN, K. M. V. Type 2 diabetes: why we are winning the battle but losing the war? **Diabetes Care.** n. 39, p.653-663, 2016.

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Informe mundial sobre la diabetes: Resumen de orientación.** 2016. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>. Acesso em: 12 fevereiro 2017.

OMS, Organização Mundial de Saúde. **Diabetes: datos y cifras.** Oct. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 12 fevereiro 2018.

PEREIRA, N.C.; LUIZA, V.L.; CRUZ, M. M. da. Serviços farmacêuticos na atenção primária no município do Rio de Janeiro: um estudo de

CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE  
avaliabilidade. **Saúde em debate**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 105, p.451-468,  
abr./jun. 2015.

SALCI, M. A., MEIRELLES, B. H. S., SILVA, D. M. G. V. Primary care for  
diabetes mellitus patients from the perspective of the care model for chronic  
conditions. **Rev Latino-Am Enfermagem**. n. 25, 2882, 2017.

SBC, Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretriz Brasileira de  
Hipertensão Arterial. n. 3, v. 107, s. 3, p.82, 2016.

SCHAWAB, G. L., MOYSÉS, S. T., KUSMA, S. Z., IGNÁCIO, S. A.,  
MOYSÉS, S. J. Percepção de inovação na atenção às doenças/condições  
crônicas: uma pesquisa avaliativa em Curitiba. **Saúde Debate**. n. 38, 307-  
318, 2014.

TORRES, R. M.; PEPE, V. L. E.; OLIVEIRA, M. A.; OSORIO-DE-CASTRO,  
C. G.S. Medicamentos essenciais e processo de seleção em práticas de  
gestão da Assistência Farmacêutica em estados e municípios brasileiros.  
**Rev Ciênc Saúde Coletiva**. v. 19 n. 9, p. 10, 2014.

## CAPÍTULO 30

# DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS

Rodrigo Ribeiro Alves CAIANA <sup>1</sup>

Herbert Igor Rodrigues de MEDEIROS <sup>1</sup>

Humberto de Moraes GONDIM <sup>1</sup>

Juliano Carlo Rufino de FREITAS <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFCG; <sup>2</sup> Orientador/Professor da UFCG.  
rodrigoriibeiroalves@hotmail.com

**RESUMO:** Os medicamentos e as tecnologias farmacêuticas desempenham um papel essencial na saúde mundial, justificando a intensa necessidade do seu desenvolvimento. Neste âmbito, uma classe de moléculas que merece destaque são os O-glicosídeos, moléculas derivadas de fontes naturais com interessantes atividades biológicas. Deste modo, o objetivo deste trabalho consistiu na síntese do cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, avaliação da sua toxicidade frente a *Artemia salina* Leach e o estudo teórico de suas propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas a partir de diferentes métodos *in silico*. Este O-glicosídeo foi obtido com 95% de rendimento após 30 minutos de reação, sendo posteriormente caracterizado. A avaliação da sua toxicidade frente a *Artemia salina* resultou em uma CL<sub>50</sub> de 646,789  $\mu$ g/mL, classificada como levemente tóxica. Os métodos *in silico* apontaram que a molécula apresenta uma baixa probabilidade de exibir efeitos tóxicos, boas características para se tornar um bom fármaco, um ótimo potencial de biodisponibilidade oral, e a probabilidade de desempenhar diferentes funções por diferentes mecanismos farmacológicos. Em suma, o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresentou uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos fisiológicos,

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS podendo agir por diferentes vias com baixo risco de apresentar efeitos tóxicos e ainda com a possibilidade de administração oral. Além disso, este composto pode ser facilmente preparado e apresentou baixa toxicidade frente a *Artemia salina*, o que motiva a continuidade dos estudos experimentais.

**Palavras-chave:** Carboidratos, *Artemia salina* Leach, Métodos *in silico*.

## 1 INTRODUÇÃO

A descoberta dos medicamentos e das tecnologias farmacêuticas trouxeram avanços únicos para a humanidade, os quais não eram possíveis antes do uso destas estratégias. Os medicamentos têm um papel essencial na saúde mundial, se mostrando como um dos aspectos decisivos para o bom funcionamento das políticas de saúde pública (CORRÊA; RODRIGUES; CAETANO, 2018).

Mesmo com toda essa contribuição dos medicamentos, cotidianamente surgem novos desafios, que apontam, de maneira indubitável para a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos. Desde o início dos anos 1990, o Brasil vem tendo bastante dificuldade na manutenção da saúde da população devido, primeiramente, uma produção escassa de medicamentos no território nacional o que acarreta uma crescente dependência tecnológica e de importação, com tendência à elevação dos déficits na balança comercial de fármacos e produtos acabados. Além disso, pode ser notado o aumento da vulnerabilidade do ponto de vista sanitário e social, devido à não garantia de insumos e medicamentos essenciais, que decorre da própria situação de dependência. Atualmente, 90% das necessidades do setor são supridas por importações,

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS segundo a Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (Abiquifi) (MITIDIÉRI et al. 2015).

Esta problemática ressalta a necessidade de melhoria contínua no processo de produção e desenvolvimento de novos fármacos para que se possa manter a saúde de uma população mundial que pode atingir 8,5 bilhões de habitantes em 2030 e, cujas projeções para 2050 são de, aproximadamente 9,7 bilhões (ONU, 2015).

Com a crescente necessidade da introdução de medicamentos no mercado fomenta-se o desenvolvimento de pesquisas que visem a procura por compostos que apresentem potencialidades biológicas, uma vez que estes se mostram de suma importância para a sociedade (MOURA et al., 2018).

Essa conjuntura de fatos fazem com que se voltem às atenções para moléculas promissoras que possam vir a suprir os problemas relatados. Neste âmbito, uma classe de moléculas que vem atraindo a comunidade científica são os O-glicosídeos, moléculas derivadas de fontes naturais com interessantes atividades já relatadas, e que compõem diversos produtos naturais (ALMEIDA, 2015).

Os O-glicosídeos pertencem a classe dos carboidratos, a maior classe de compostos de ocorrência natural, estando presente nos mais diversos organismos, desde aqueles mais simples até os mais complexos. Estima-se que a maior parte de toda a biomassa produzida no planeta é representada por estas moléculas (BANDERA et al., 2014; HAO et al., 2016).

Além de suas atividades promissoras, estas moléculas ainda trazem como atrativo o fato de serem obtidos a partir de carboidratos simples e presentes nos organismos vivos, como, por exemplo, a D-glicose e a D-galactose, o que pode implicar em uma maior biocompatibilidade e baixa toxicidade (DELBIANCO et al., 2016).

## DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS

Já se tem relatos de um grande número de glicosídeos com importantes atividades farmacológicas, a saber: ação anti-inflamatória, antibiótica, antiviral, antitumoral, imunológica, anticoagulante e antiprotozoária (ALMEIDA, 2015).

Estudos apontam diversos derivados sintéticos desta classe com atividades promissoras, como é o caso do trabalho de Cordeiro e colaboradores (2014), onde a porção aglicona da molécula é um produto natural isolado de plantas do gênero *Piper spp.*, e os trabalhos de Goyard e colaboradores (2015) e Polakova e colaboradores (2015), nos quais os glicosídeos apresentam-se conjugados a fragmentos contendo anéis triazólicos.

Kimura e colaboradores (2015) relataram uma interessante ação inibitória de O-glicosídeos de flavonol com diferentes tipos de agliconas isoladas das folhas de Índigo sobre a atividade de HMG-CoA redutase, a principal enzima da biossíntese de colesterol, mostrando-se potenciais agentes no combate de doenças cardiovasculares.

Compostos promissores também são apontados no estudo de Chung e colaboradores (2014), onde três O-glicosídeos triterpênicos foram isolados da erva Ginseng vermelho (*Panax ginseng*) demonstrando atividade anti-inflamatória contra células da linhagem RAW 264,7 de macrófagos murínicos.

Além destes, o trabalho de Xue e colaboradores (2015) chamou bastante atenção ao relatar por testes *in vitro* e *in vivo* a atividade antitumoral frente a células neoplásicas de pulmão de um O-glicosídeo cardíaco isolado das raízes de *Streptocaulon juvenus*, o TXA9, o qual demonstrou efeito inibitório semelhante ao do taxol sem apresentar efeitos adversos, sugerindo que o mesmo é bem tolerado pelo organismo.

## DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS

Por serem derivados de moléculas naturais e comuns aos seres vivos, muitas destas moléculas apresentam a expectativa de baixa toxicidade já que uma forma de se resolver os problemas de citotoxicidade consiste na utilização de substratos que apresentem compatibilidade com os sistemas biológicos (DELBIANCO et al., 2016).

Mesmo com boas características biológicas, é necessária a confirmação da segurança de um fármaco antes de sua aplicação. Para alcançar este objetivo, o modelo animal vem sendo utilizado há bastante tempo por diversas áreas de desenvolvimento técnico-científico. Entretanto, esta prática vem sendo criticada por diversos segmentos da sociedade devido o sofrimento dos animais envolvidos, sendo exigido da comunidade científica e das autoridades testes alternativos à experimentação animal (VICTAL te al., 2014).

Neste horizonte, o bioensaio com *Artemia salina* vem se destacando devido ser um teste simples, rápido, sensível e de baixo custo (RAJABI et al., 2015), consolidando-se cada vez mais como uma excelente ferramenta para a análise preliminar da toxicidade geral (ROCHA-FILHO et al., 2015).

Além do esaio supracitado, os estudos *in silico* também vêm tendo um crescente destaque como métodos promissores que visam a resolução de problemas relacionados aos métodos convencionais.

Os modelos *in silico* são métodos executados em computador, ou através de simulação computacional, que surgiram como uma alternativa para os estudos já existentes, apresentando como vantagens um menor tempo de análise, a não utilização de animais, rapidez, reprodutibilidade, exatidão e custos infinitamente menores. Estes métodos baseiam-se em modelos biorreguladores humanos para gerar informações quanto às características farmacodinâmicas, farmacocinéticas

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS e toxicológicas das moléculas testadas, além de outros possíveis usos (SRINIVAS et al., 2014; TOROPOVA, 2017).

Desta forma, o emprego destas ferramentas permite um planejamento racional de novos fármacos, bem como a avaliação e síntese dos mesmos, proporcionando ainda a interpretação de seu modo de ação em nível molecular e a comparação do seu efeito biológico a partir do estudo de sua estrutura química (MAFUD et al., 2016).

Sendo assim, o presente trabalho objetivou sintetizar um O-glicosídeo derivado da D-glicose, o Cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, e avaliar sua toxicidade frente a *Artemia salina* Leach, bem como realizar o levantamento teórico de suas propriedades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e toxicológicas a partir de diferentes métodos *in silico*.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

### **Materiais, solventes e reagentes**

O monitoramento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F<sub>254</sub>. Para visualização, as placas foram colocadas em solução ácida (EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 95:5) ou solução de vanilina. A purificação foi realizada através da cromatografia líquida em coluna de vidro utilizando sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária e sistemas hexano:acetato de etila como fase móvel em diferentes proporções.

Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os protocolos descritos na literatura. O hexano e o acetato de etila foram destilados individualmente, com coluna de *vigreux* e o diclorometano foi destilado sob hidreto de cálcio.



DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS  
Os reagentes tri-*O*-acetil-*D*-glucal e o álcool cicloexílico foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich.

### **Síntese do Cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo**

Primeiramente foi obtido o precursor da molécula principal, o cicloexil 4,6-di-*O*-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo, através do protocolo de Toshima e colaboradores (1995), com algumas modificações. Deste modo, em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL foram adicionados o 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal (1 mmol), o álcool cicloexílico (1,2 mmol) e diclorometano seco (20 mL). Em seguida, o balão foi resfriado a 0°C e mantido sob agitação por 5 minutos. Após este intervalo de tempo foi adicionado montmorillonita K-10 (0,27 g; 100% m/m) e um sistema de refluxo acoplado ao balão. A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento ( $50 \pm 5^\circ\text{C}$ ) por cerca de 30 minutos.

O cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -*D*-eritro-hex-2-enopiranosídeo (denominado de *O*-glicosídeo) foi sintetizado a partir da hidrólise do seu precursor em meio básico, através do protocolo de Santos et al. (2017), com algumas modificações. Desta forma, em um tubo de ensaio, o glicosídeo (0,25 mmol) foi dissolvido em metanol (1,0 mL). A esta solução foi adicionado o sal básico K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69,0 mg; 0,5 mmol) e então, a água (0,3 mL). O sistema reacional foi mantido sob agitação durante 5 minutos sob temperatura ambiente ( $28 \pm 2^\circ$ ). Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão e evaporado sob pressão reduzida. Na sequência, a mistura reacional foi seca com sulfato de sódio anidro e extraída com acetato de etila. Em seguida foi realizada uma filtração simples e o filtrado foi coletado em um segundo balão, o qual foi evaporado sob pressão reduzida para retirada do solvente. Os

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS compostos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 60:40.

### **Toxicidade frente as larvas de *Artemia salina* Leach**

A toxicidade frente as larvas de *Artemia salina* Leach foi realizado seguindo-se o protocolo descrito por Meyer e colaboradores (1982). Após sintetizado e caracterizado, o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi utilizado para a obtenção de uma solução estoque utilizando como solvente água salina artificial preparada a partir de 38 g de sal marinho Marinex® em 1 L de água destilada em pH entre 8 e 9.

Desta solução foram retiradas alíquotas para a realização de diluições obtendo-se inicialmente as concentrações de 250, 375, 450, 550, 650, 750, 850, 900 e 950  $\mu\text{g/mL}$ . Após este teste preliminar as concentrações foram ajustadas para novos testes envolvendo concentrações menores que 1000  $\mu\text{g/mL}$  e maiores que 100  $\mu\text{g/mL}$ .

O dicromato de potássio foi utilizado como controle positivo ao passo que o solvente da solução estoque foi utilizado como controle negativo a fim de atestar a viabilidade do teste.

Os cistos do microcrustáceo foram incubados em água salina artificial sob iluminação também artificial por um período de 24 horas visando a eclosão dos metanúpilos (larvas). Este processo aconteceu em uma incubadora, que consiste em um recipiente retangular de vidro com uma divisória contendo furos de aproximadamente 0,02 cm de espessura e distribuídos uniformemente, formando-se assim dois lados distintos.

Os cistos foram depositados em um dos lados do recipiente, o qual foi recoberto com papel alumínio, para que as

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS larvas, após a eclosão dos cistos, fossem atraídas pela luz do outro lado do sistema, forçando-as a atravessar a divisória, facilitando sua coleta e transferência para os tubos de ensaio. As larvas foram coletadas com auxílio de uma pipeta de Pasteur.

As larvas foram divididas em diferentes tubos de ensaio em grupos de 10 para cada tubo, sendo estas expostas aos controles positivo, negativo e às soluções de concentração crescente do cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, sendo realizados inicialmente um total de cinco testes, todos em triplicata.

Os testes serão submetidos a iluminação artificial por um período de 24 horas, sendo posteriormente contabilizada a quantidade de indivíduos vivos e mortos para cada teste.

### **Análise estatística**

Os valores da concentração capaz de matar 50% dos indivíduos testados (CL<sub>50</sub>) foram obtidos através do software POLO-PC (Copyright LeOra Software 1987).

### **Análises *in silico***

Diferentes análises foram realizadas no cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, obtendo-se assim resultados quanto a suas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas, a semelhança com outros fármacos e a probabilidade de atividade. Para isso, foram utilizadas três plataformas: os programas *Osiris Property Explorer*, *Molinspiration Online Property Calculation Toolkit* e *Previsão do espectro de atividade para substâncias (PASS) online*.

*Osiris Property Explorer*

## DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS

A ferramenta *Osiris* é um *software online* capaz de gerar algoritmos preditivos de potencial risco toxicológico a partir da estrutura molecular estudada. Tal predição é baseada na comparação entre os fragmentos estruturais da molécula analisada com um conjunto de fragmentos do “Registro de Efeitos Tóxicos de Substâncias Químicas” (RTECS), do “Centro de controle e prevenção de doenças” (CDC), um órgão norte-americano, e com mais de três mil fármacos comerciais.

Após a análise, o programa expressa probabilidade da molécula demonstrar mutagenicidade, tumorigenicidade, irritabilidade e interferência na reprodução humana através de cores, onde a cor vermelha indica alto risco, a cor amarela risco moderado e a cor verde sem risco.

### *Molinspiration Online Property Calculation Tollkit*

A ferramenta *Molinspiration* é possível calcular importantes propriedades físico-químicas da molécula. Estes parâmetros serão utilizados para avaliar o padrão de biodisponibilidade teórica do glicosídeo 2,3-insaturado baseando-se na “Regra dos Cinco” desenvolvida por Lipinski (2004).

Este *software* também foi utilizado para avaliar a probabilidade deste composto atuar em diferentes alvos farmacológicos gerando uma noção de suas características farmacodinâmicas. Foi avaliada a probabilidade da molécula agir como: ligante de receptores acoplados à proteína G (GPCR), modulador de canal iônico, inibidor de quinase, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático.

### *PASS online*

A ferramenta *PASS online* foi projetada com o objetivo de avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS sobre o organismo humano. Esta ferramenta faz uso de uma abordagem *Quantitative structure-activity relationships* (QSAR) que se baseia na decomposição da molécula em descritores 2D e/ou 3D, seguida da geração de modelos obtidos de ligantes bioativos.

Mais de 3500 atividades biológicas potenciais são analisadas, incluindo os efeitos farmacológicos, mecanismos de ação, efeitos tóxicos e adversos, interação com enzimas metabólicas e transportadores, ação toxicológica para alguns organismos, tais como protozoários, micro-organismos e organismos terrestres e aquáticos relacionados a impacto ambiental, entre outras informações (OLIVEIRA, 2014).

O programa consulta um banco de dados e realiza a comparação entre a molécula estudada e outras moléculas com atividade biológica definida, fornecendo uma previsão das possíveis atividades que a molécula teste possa expressar. Os resultados são expressos em probabilidade da molécula ser ativa para determinada atividade biológica ( $P_a$  – probabilidade “de ser ativo”) e probabilidade da molécula ser inativa para determinada atividade biológica ( $P_i$  – probabilidade “de ser inativo”).

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

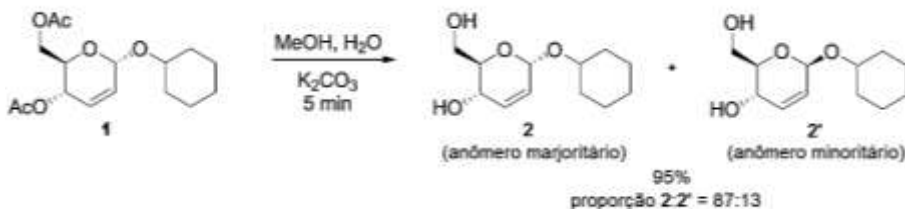
O trabalho foi iniciado com a síntese do cicloexil 4,6-di-O-acetil-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (precursor do O-glicosídeo) a partir da reação entre o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal e o álcool cicloexílico empregando a montmorillonita K-10 como ácido de Lewis, sendo obtido na forma líquida com um 94% de rendimento, um valor superior ao obtido por Regueira e colaboradores (2016) e por Santos e colaboradores (2017).

## DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS

Nesta reação, o álcool cicloexílico atuou como agente nucleofílico e dependendo da quantidade de montmorillonita K-10 o tempo pode variar significativamente. A fim de comprovar a influência da quantidade de K-10 no tempo de reação, optou-se por realizar a reação empregando uma quantidade de K-10 três vezes superior a empregada por Toshima e colaboradores (1995), um total de 100% (m/m) em relação ao reagente limitante, o 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal. Tal modificação proporcionou a diminuição drástica do tempo reacional, passando de 60 minutos para 30 minutos sem variação significativa da estereoseletividade, fato que pode ser atribuída ao aumento dos sítios ácidos na solução orgânica oriundos do aumento da quantidade de K-10.

O próximo passo foi obter a molécula principal, o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, a partir de seu precursor, a qual foi obtida como um sólido branco e amorfo, com um rendimento de 94% em um tempo de 5 minutos (Figura 1). Este resultado é muito semelhante ao relatado no trabalho de Santos et al. (2017), o qual obteve o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo com rendimento de 92% em mesmo tempo reacional.

**Figura 1.** Síntese do cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (**2**)



Fonte: Próprio autor.

## DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS

Este O-glicosídeo foi caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas estando os dados obtidos de acordo com os descritos na literatura (REGUEIRA et al., 2016). Posteriormente, ele foi submetido ao bioensaio com *Artemia salina* Leach a fim de avaliar sua toxicidade.

Um teste preliminar foi realizado com o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo nas concentrações de 100, 500 e 1000  $\mu\text{g/mL}$  a fim de se determinar as concentrações mais adequadas para o desenvolvimento do teste seguinte e descoberta da  $CL_{50}$ . Sendo assim, foram realizados testes com concentrações que variaram de 250 a 1250  $\mu\text{g/mL}$  a fim de obter concentrações capazes de matar 5% e 95% dos indivíduos testados além de concentrações situadas entre estes dois pontos.

Através do *software* POLO-PC foi identificado, com um intervalo de 95% de confiança, a concentração capaz de matar 50% dos indivíduos testados ( $CL_{50}$ ). Deste modo, o valor de  $CL_{50}$  foi de 646,789  $\mu\text{g/mL}$  com intervalo de confiança nos limites de 607,007 a 682,467  $\mu\text{g/mL}$ .

Nguta e colaboradores (2011), bem como Merino e colaboradores (2015), determinaram que uma molécula pode ser classificada de acordo com seus valores de  $CL_{50}$ , ou seja, valores de  $CL_{50}$  inferiores a 100  $\mu\text{g/mL}$  as moléculas são considerados altamente tóxicas, valores entre 100 e 500  $\mu\text{g/mL}$  as moléculas são moderadamente tóxicas, entre 500 e 1000  $\mu\text{g/mL}$  as moléculas são levemente tóxicas e acima de 1000  $\mu\text{g/mL}$  as moléculas possuem baixa toxicidade.

Partindo desta premissa, o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo demonstrou-se levemente tóxico no bioensaio com *Artemia salina* Leach, concordando com a expectativa de baixa toxicidade por ser derivado de um produto natural.

## DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS

Tal resultado é ainda mais promissor quando comparado com o obtido para outras moléculas, inclusive fármacos amplamente comercializados como a dipirona e o paracetamol, por exemplo. Utilizando o mesmo método, Garcez e colaboradores (2018) identificaram uma  $CL_{50}$  de 654,1  $\mu\text{g/mL}$  para a dipirona de referência, ao passo que Rego e colaboradores (2015) encontrou uma  $CL_{50}$  ainda mais baixa para o paracetamol, um valor de 298,3  $\mu\text{g/mL}$ , concluindo-se que o *O*-glicosídeo é menos agressivo para a artêmia que moléculas já consagradas no meio farmacêutico.

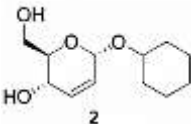
Diante deste resultado promissor de toxicidade, o nosso grupo notou a necessidade de ir além nos estudos a fim de explorar como essa molécula pode se comportar no meio biológico e quais ações podem ser esperadas para a mesma. Tal propósito foi possível com o advento dos métodos *in silico*, os quais proporcionaram a avaliação de diversos parâmetros de comportamento da molécula em mamíferos, métodos que vêm sendo estimulados pelas legislações vigentes devido evitar o sacrifício de animais (OLIVEIRA FILHO et al., 2015).

O programa *Osiris Property Explorer*, foi utilizado para a realização das análises de toxicidade do *O*-glicosídeo. A análise foi realizada pela busca de fragmentos na estrutura da molécula testada que indiquem risco de toxicidade.

Conforme descrito pelo programa, uma análise realizada com 3.343 fármacos evidenciou que: 88% deles não apresentava risco de mutagenicidade; 92% não apresentava risco de causar efeitos irritantes; 94% não apresentava risco de tumorigenicidade; e 90% não apresentava risco de interferir na reprodução. Isso nos leva a concluir que o ideal é a ausência da possibilidade de risco na molécula analisada. Os resultados obtidos para o composto sintetizado encontram-se listados na Tabela 1.



**Tabela 1.** Predição de toxicidade do cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo a partir do *software Osiris*.

O-Glicosídeo	Toxicidade			
	Mutagênico	Tumorigênico	Irritante	Reprodução
	Sem risco	Sem risco	Sem risco	Sem risco

Fonte: Próprio autor.

A análise apontou a ausência de fragmentos estruturais indicadores de risco na molécula do cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, resultando em uma baixa probabilidade desta molécula vir a apresentar efeitos tóxicos para os parâmetros avaliados.

Estes resultados concordam com o bioensaio da *Artemia salina* Leach, indicando que este O-glicosídeo como uma molécula com baixa ação tóxica demonstrada a partir de estudos *in vitro* e *in silico*. Juntos estes achados corroboram o que é descrito por Delbianco e colaboradores (2016), os quais defendem que a utilização de moléculas biocompatíveis para o desenvolvimento de novos fármacos é uma forma de resolver os problemas de citotoxicidade que muitas vezes inviabilizam a utilização de uma molécula como agente terapêutico.

A partir do *software Osiris* foi possível obter o valor de *drug score* para o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, o qual avalia a probabilidade de uma molécula tornar-se um novo fármaco baseado em suas características

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS físico-químicas e biológicas, bem como na sua semelhança com outras moléculas já em comercialização.

O *drug score* é calculado combinando-se os resultados de *drug-likeness* (o algoritmo de semelhança calculado pelo próprio *software*), da lipofilicidade (cLogP), da solubilidade (LogS) e do risco de toxicidade, gerando um valor útil que pode ser usado para avaliar o potencial geral do composto para se tornar um medicamento.

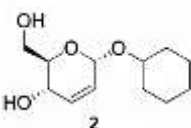
Segundo os critérios estabelecidos, quanto mais próximo de 1 (um) for o resultado de *drug score*, maior é a probabilidade teórica dessa molécula vir a se tornar um bom fármaco. O cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo obteve uma pontuação de 0,76, referida pelo programa como um resultado elevado e promissor, indicando uma harmonia entre suas características moleculares e apontando uma elevada probabilidade desta molécula se tornar um bom fármaco.

O próximo passo foi realizar um levantamento dos parâmetros físico-químicos do cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo utilizando o programa *Molinspiration Online Property Calculation Toolkit*, onde os resultados obtidos encontram-se listados na Tabela 2.

Lipinski (2004) desenvolveu uma regra conhecida como a “Regra dos 5”, a qual determina que um fármaco apresentará uma boa biodisponibilidade oral quando satisfizer um conjunto de pré-requisitos, a saber:

- ✓ Apresentar massa molecular (MM) menor do que 500 Daltons;
- ✓ Coeficiente de partição (cLogP) menor que 5;
- ✓ Máximo de cinco grupos doadores de ligação hidrogênio (nDLH);
- ✓ Máximo de dez grupos aceptores de ligação hidrogênio (nALH).

**Tabela 2.** Predição do perfil farmacocinético baseado na “Regra dos cinco” para o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo.

O-Glicosídeo	cLogP	MM	nDLH	nALH	Nº de Violações
	0,79	228,29	2	4	0

Legendas: cLogP: coeficiente de partição; MM: peso molecular; nDLH: doadores de ligação hidrogênio; nALH: aceptores de ligação hidrogênio.  
Fonte: Próprio autor.

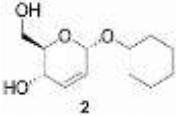
De acordo com a Tabela 2, os pré-requisitos de Lipinski (2004) para o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foram todos satisfeitos, indicando que a molécula apresenta um ótimo potencial de biodisponibilidade oral. Tal dado é extremamente relevante, pois apesar de existir outras vias de administração, a via oral continua sendo preferencial devido aos benefícios como: conveniência, baixo custo, possibilidade de autoadministração, maior adesão ao tratamento e menores risco de desencadear infecções sistêmicas no usuário (GOLAN et al., 2014).

Ainda utilizando o *Molinspiration* foi avaliado o possível comportamento farmacodinâmico da molécula aqui estudada, sendo os resultados mostrados na Tabela 3.

A plataforma determina que existe uma probabilidade da molécula apresentar uma boa bioatividade quando sua pontuação for maior que 0,0 (valores positivos). Uma pontuação entre -5,00 e 0,0 demonstra a possibilidade de moderada

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS bioatividade e uma pontuação menor que -5,00 é indicativo de inatividade.

**Tabela 3.** Predição de alvos farmacodinâmicos a partir do software *Molinspiration* para o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo.

O-Glicosídeo	Ligante GPCR	Modulador Canal Iônico	Inibidor Quinase	Ligante Receptor Nuclear	Inibidor Protease	Inibidor de Enzima
	0,25	0,17	-0,36	0,02	-0,18	0,54

Fonte: Próprio autor.

Sendo assim, o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo apresentou um bom potencial de se comportar como ligante de GPCR, modulador de canal iônico, ligante de receptor nuclear e inibidor enzimático, o que nos leva a observar o quão promissora se mostra a molécula testada. Sua atividade como inibidor de quinase e inibidor de protease se mostraram moderadas, porém muito próximas de um valor positivo.

A plataforma ainda ressalta, após a análise, as atividades que mais se destacam para a molécula teste. No estudo em questão a de modulador de canal iônico e de inibidor enzimático se destacaram, o que aumenta ainda mais o interesse pela molécula, uma vez que inúmeros processos bioquímicos importantes para o controle da homeostasia, bem como o

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS  
tratamento de doenças envolvem a participação de enzimas e receptores metabotrópicos no processo.

Utilizando-se a plataforma PASS online realizou-se um levantamento dos potenciais efeitos e alvos biológicos do cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, resultando em valores percentuais que apontam a probabilidade da molécula ser ativa para determinada atividade biológica (Pa) e probabilidade da molécula ser inativa para determinada atividade biológica (Pi).

Este estudo apontou que o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo apresenta 59 possíveis atividades em que os valores de Pa são maiores que 70um resultado altamente promissor. Entre estas possíveis ações encontram-se atividades de extrema relevância, como a ação antineoplásica (Pa = 83,4%), inibidor da lactase (Pa = 80%), antimetastático (Pa = 73,3%), “tratamento de demência” (Pa = 71,1%), vasoprotetora (71,1%) e antiviral (70,8%).

O programa ainda aponta outras atividades bastante interessantes para o glicosídeo aqui estudado onde os valores de Pa são menores que 70%, mas com valores ainda elevados, entre elas se tem as atividades antifúngica, anti-helmíntica, antiprotozoária, antitrombótica, antinociceptiva, antibacteriana e antioxidante.

Estes resultados apontam as principais atividades esperadas para o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo, ajudando no direcionamento dos testes a serem desenvolvidos para o descobrimento e entendimento de suas possíveis ações farmacológicas.

## 4 CONCLUSÕES

O cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi obtido em excelente rendimento, baixo tempo reacional e as adaptações realizadas na metodologia proporcionaram um aumento do rendimento quando comparados a outras metodologias descritas na literatura.

O O-glicosídeo sintetizado foi caracterizado por diferentes técnicas espectroscópicas, tais como, infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono e rotação específica, onde os dados encontrados confirmam sua estrutura e estão de acordo com os descritos na literatura.

O ensaio de toxicidade *in vitro* pelo bioensaio com *Artemia salina* Leach apontou que o cicloexil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo foi levemente tóxico, com uma CL<sub>50</sub> de 646,789  $\mu$ g/mL.

Os resultados obtidos com o advento das ferramentas *in silico* enaltecem o potencial deste O-glicosídeo, apresentando uma probabilidade comprovada de desencadear diferentes efeitos farmacológicos, podendo agir por diferentes vias sem apresentar efeitos tóxicos se tendo ainda a probabilidade de administração oral.

Estas ferramentas ainda apontam uma elevada probabilidade deste O-glicosídeo desempenhar atividades farmacológicas de extrema relevância, podendo atuar principalmente como antineoplásico, antibiótico contra diversos organismos, antialérgico, vasoprotetor, antitrombótico, antinociceptivo e inibidor enzimático.

Pode-se concluir que tais resultados são suficientes para que se fomente o desenvolvimento de mais estudos que visem dar continuidade à descoberta das atividades que esta molécula e seus derivados possam expressar, buscando identificá-las,

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS entende-las e molda-las, cooperando para o processo de desenvolvimento de novos fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, C. L. A. **Planejamento sintético e avaliação antitumoral de carboidratos enônicos**. 2015. Monografia (Licenciatura em química) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, Cuité. 2015.
- BANDERA, D.; SAPKOTA, J.; JOSSET, S.; WEDER, C.; TINGAUT, P.; GAO, X.; FOSTER, E. J.; ZIMMERMANN, T. Influence of mechanical treatments on the properties of cellulose nanofibers isolated from microcrystalline cellulose. **Reactive and Functional Polymers**, v. 85, p. 134-141, 2014.
- CHUNG, I.; KIM, Y.; ALI, M.; KIM, S.; PARK, I.; KIM, E.; YANG, Y.; PARK, H.; SON, E.; AHMAD, A. Triterpene glycosides from red ginseng marc and their anti-inflammatory activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 17, p. 4203-4208, 2014.
- CORDEIRO, K. C. F. A.; REZENDE, K. R.; VAZ, B. G.; ROMÃO, W.; LIAO, L. M. GIL, E. S.; DE OLIVEIRA, V. Biosynthesis and antioxidant activity of 4-NCR- $\beta$ -glycoside. **Tethaedron Letters**, v. 54, n. 48, p. 6656-6659, 2014.
- CORRÊA, M. C. D. V.; RODRIGUES, P. H. A.; CAETANO, R. Os medicamentos como uma questão estratégica para a viabilidade do Sistema Único de Saúde. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, 2018.
- DELBIANCO, M.; BHARATE, P.; VARELA-ARAMBURU, S.; SEEBERGER, P. H. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 4, p. 1693-1752, 2016.
- GARCEZ, B. B. D.; CARREIRO, E.; NOGUEIRA, M. C.; MACÊDO, N. S.; NASCIMENTO, S. L. S.; SOLVA, J. N.; MAQUES, R. B. Toxicidade aguda da dipirona sódica in vitro utilizando o bioindicador de toxicidade Artemia salina Leach. **RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 11, n. 02, p. 114-119, 2018.
- GOLAN, D. E.; TASHJIAN JUNIOR, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- GOYARD, D.; DOCSA, T.; GERGELY, P.; PRALY, J. P.; VIDAL, S. Synthesis of 4-amidomethyl-1-glucosil-1,2,3-triazoles and evaluation as glycogen phosphorylase inhibitors. **Carbohydrate research**, v. 402, p. 245-251, 2015.

DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS  
HAO, N.; NERANON, K.; RAMSTROM, O.; YAN, M. Glyconanomateirales  
for biosensing applications. **Biosensors and bioelectronics**, v. 76, p. 113-  
130, 2016.

KIMURA, H.; TOKUYAMA, S.; ISHIHARA, T.; OGAWA, S.; YOKOTA, K.  
Identification of new flavonol O-glycosides from indigo (*Polygonum  
tinctorium* Lour) leaves and their inhibitory activity against 3-hydroxy-3-  
methylglutaryl-CoA reductase. **Journal of Pharmaceutical and  
Biomedical Analysis**, v. 108, p. 102-112, 2015.

LIPINSKI, C. A. Lead and drug-like compounds: the rule-of-five revolution.  
Drug discovery today: Technologies. v. 1, n.1, p. 337-341, 2004.

MAFUD, A. C.; FERREIRA, L. G.; MASCARENHAS, Y. P.;  
ANDRICOPULO, A. D.; MORAES, J. Discovery of novel antischistosomal  
agentes by molecular modeling approaches. **Trends in Parasitology**, v.  
32, p. 874-886, 2016.

MEYER, B. N.; FERRIGNI N. R.; PUTNAM, L. B.; JACOBSEN, L. B.;  
NICHOLS D. E.; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: a convenient general  
bioassay for active plant constituents. **Journal of Medicinal Plants  
Research**, v. 45, p. 31-34, 1982.

MITIDIERI, T.L. et al. Há espaços competitivos para a indústria  
farmoquímica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas.  
**Complexo Industrial da Saúde BNDES Setorial**, v. 41, p 1-36, 2015.

MOURA, A. L.; LIMA, L. M. A.; BEZERRA, G. B.; DE FREITAS, J. J. R.;  
BELAIN, M. F.; RAMOS, C. S.; AVELINO, R. A.; FREITAS FILHO, J. R. O-  
Glicosídeos 2,3-insaturados: aplicações, rearranjo de ferrier e reações.  
**Química Nova**, v. 41, n. 5, p. 550-566, 2018.

OLIVEIRA FILHO, A. A.; FERNANDES, H. M. B.; ASSIS, T. J. C. F.;  
MEIRELES, D. R. P.; LIMA, E. O.; PESSO, H. L. F. Farmacological and  
toxicological analysis of flavonoid 5,7,4'-Trimethoxyflavone: an in silico  
approach. **International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical  
Research**, v. 7, n. 3, p. 431-434, 2015.

OLIVEIRA, M. L. G. **Avaliação *in silico* do potencial farmacológico e  
toxicológico de friedelanos, lupanos e derivados**. 2014. Tese  
(doutorado em ciências – química) – Universidade Federal de Minas  
Gerais, Belo Horizonte. 2014.

ONU. **World Population Prospects 2015**. United nations. Department of  
economic and social affairs, population division – Data bbooklet  
(ST/ESA/SER.A/377), 2015.

POLAKOVA, M.; STANTON, R.; WILSON, I. B. H.; HOLKOVÁ, I.; SESTÁK,  
S.; MACHOVÁ, E.; JANDOVÁ, Z.; KONA, J. 'Click chemistry' synthesis of  
1-( $\alpha$ -d-mannopyranosyl)-1,2,3-triazoles for inhibition of  $\alpha$ -mannosidases.  
**Carbohydrate Research**, v. 406, p. 34-40, 2015.

RAJABI, S.; RAMAZANI, A.; HAMIDI M.; NAJIDARU, T. Artemia salina as a  
model organism in toxicity assessment of nanoparticles. **Journal of  
Pharmaceutical Sciences**, v. 23, n. 1, p. 20, 2015.



DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO FÁRMACO A PARTIR DE CARBOIDRATOS  
REGO S. C.; DA MATA A. M. O. F.; ROSA M. S. P. S.; ALENCAR M. V. O.  
B.; JÚNIOR A. L. G.; JÚNIOR A. A. A.; PAZ M. F. C. J.; CAVALCANTE A.  
A. C. M. Avaliação da toxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade e  
genotoxicidade da dipirona sódica e do paracetamol em células  
meristemáticas de raízes de *Allium cepa*. **Boletim Informativo Geum**, v. 6,  
n. 2, p. 7-14, 2015.

REGUEIRA, J. L. L. F.; DANTAS, C. R.; DE FREITAS, J. J. R.; DA SILVA,  
A. J. F. S.; FREITAS FILHO, J. R.; MENEZES, P. H.; FREITAS, J. C. R.  
Stereoselective synthesis of 2,3-unsaturated pseudoglycosides promoted  
by ultrasound. **Synthesis**, v. 48, p. 1069-1078, 2016.

ROCHA-FILHO, C. A. A.; ALBUQUERQUE, L. P.; SILVA, L. R. S.; SILVA,  
P. C. B.; COELHO, L. B. B.; NAVARRO, D. M. A. F.; ALBUQUERQUE, M.  
C. P. A.; MELO, A. M. M. A.; NAPOLEÃO, T. H.; PONTUAL, E. V.; PAIVA,  
P. M. G. Assessment of toxicity of Moringa oleífera flower extract to  
*Biophalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* and *Artemia salina*.

**Chemosphere**, v. 132, p. 188-192, 2015.

SANTOS, J. A. M.; SANTOS, C. S.; ALMEIDA, C. L. A.; SILVA, T. D. S.;  
FREITAS FILHO, J. R.; MILITÃO, G. C. G.; DA SILVA, T. G.; DA CRUZ, C.  
H. B.; FREITAS, J. C. R.; MENEZES, P. H. Structure-based design,  
synthesis and antitumoral evaluation of enulosides. **European Journal of  
Medicinal Chemistry**. v. 128, p. 192-201, 2017.

SRINIVAS, N.; SANDEEP, K. S.; ANUSHA, Y.; DEVENDRA, B. N. In vitro  
cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (Mct) alkaloid: an in  
silico approach. **International Invention Journal Biochemistry  
Bioinformatics**. 2014.

TOROPOVA, M. A. Drug Metabolism as an object of computational analysis  
by the Monte Carlo method. **Current drug metabolism**, v. 18, n. 12, p.  
1123-1131, 2017.

TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA, M. Practical  
glycosidation method of glycals Montmorillonite K-10 as an environmentally  
acceptable and inexpensive industrial catalyst. **Chemical Reviews**, v. 4, p.  
306-308, 1995.

VICTAL, J. C.; VALÉRIO, L. B.; OSHIRO, M. C.; BAPTISTA, S. C.;  
PINHEIRO, F. Métodos alternativos in vitro e in silico: métodos auxiliares e  
substitutivos à experimentação animal. **RevInter Revista Intertox de  
Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 36-57, 2014.

XUE, R.; HAN, N.; XIA, M.; YE, C.; HAO, Z.; WANG, L.; WANG, Y.; YANG,  
J.; SAIKI, I.; YIN, J. TXA9, a cardiac glycoside from *Streptocaulon juvenas*,  
exerts a potent anti-tumor activity against human non-small cell lung cancer  
cells *in vitro* and *in vivo*. **Steroids**, v. 94, p. 51-59, 2015.

## CAPÍTULO 31

# DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

Demis Ferreira de MELO<sup>1</sup>

Laryssa Mirelle da SILVA<sup>1</sup>

Wesley Castro da SILVA<sup>3</sup>

Amanda Gabrielle Barros DANTAS

Rosemary Sousa Cunha LIMA<sup>5</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Graduandos do curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB);

<sup>5</sup>Orientadora/Professora do Departamento de Farmácia/UEPB

[demiscz@gmail.com](mailto:demiscz@gmail.com)

**RESUMO:** Diabetes é um grupo de alterações metabólicas devido à falta de secreção de insulina, falha na ação da mesma, ou ambas. A insulino terapia é fundamental para a redução de complicações. Os biomateriais têm ganhado grande importância e revelaram-se uma das soluções mais promissoras para o tratamento de lesões ou doenças, como a quitosana. A pesquisa objetivou desenvolver esponjas liofilizadas de quitosana e quitosana/insulina e caracterizá-las. A técnica utilizada para o desenvolvimento das esponjas foi a liofilização e as técnicas empregadas para a caracterização do material foram a resistência química, umidade, microscopia ótica, microscopia eletrônica de varredura. As esponjas que foram obtidas satisfatoriamente pela técnica de liofilização, demonstraram características macroscópicas semelhantes. O teor de umidade foi, em média, 22,30% e 26,25% para as esponjas de quitosana sem e quitosana/insulina, respectivamente. O teste de resistência química demonstrou rápida dissolução do biomaterial. As técnicas microscópicas ratificaram a apresentação das esponjas como material fibroso

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

em formato de rede e bastante poroso. A liofilização no desenvolvimento de esponjas de quitosana se mostrou bastante eficiente. Sugere-se novos estudos para a incorporação desse peptídeo na quitosana, a fim de se desenvolver uma alternativa para o tratamento da diabetes.

**Palavras-chave:** Biopolímeros. Diabetes. Liofilização.

### 1 INTRODUÇÃO

A porcentagem de pessoas que não fazem o tratamento medicamentoso corretamente varia de 7% a 64% e aquelas que sofrem de doenças crônicas, com pouco ou nenhum sintoma, como o Diabetes, são mais propensas a falhas terapêuticas (GOMES-VILLAS BOAS, FOSS-FREITAS, PACE, 2014). Dentre as modalidades terapêuticas indicadas para o tratamento da diabetes, a insulinoterapia é fundamental para a redução de complicações, é o único tratamento para os pacientes com Diabetes tipo 1 e fundamental para o tratamento da Diabetes tipo 2 quando há hiperglicemia >300mg/dl, associada a sintomas característicos ou falha no tratamento com hipoglicemiantes orais. A falta de adesão ao tratamento para o diabetes é um problema conhecido nacional e internacionalmente, cujos estudos identificaram a baixa adesão à terapia com insulina. Isto pode está associado à necessidade do desenvolvimento de habilidades para a autoadministração do medicamento e mudanças na rotina de vida do paciente, sobretudo devido às múltiplas aplicações diárias da insulina (MOREIRA et al., 2018).

O Diabetes é um grupo de alterações metabólicas que se caracteriza pela hiperglicemia crônica, devido falta de secreção

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

de insulina, falha na ação da mesma, ou ambas. (ELENIT, MILI, 2018). Atualmente, estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, no Brasil há mais de 13 milhões de pessoas vivendo com a doença, o que representa a prevalência de 6,9% da população (ALMEIDA, ALMEIDA, 2018; MOREIRA et al., 2018).

O desenvolvimento tecnológico na área da saúde desponta à procura de novas alternativas terapêuticas, recorridas, muitas vezes, à utilização de dispositivos médicos. Estes são indispensáveis à saúde pública, que os empregam com fins preventivos, diagnósticos, terapêuticos, de monitoramento e para estudos, substituição ou alteração de uma função fisiológica (BARTOLOMEU, 2017).

Os biomateriais têm ganhado grande importância e revelaram-se uma das soluções mais promissoras na prática clínica para o tratamento de lesões ou doenças. Eles se destinam a interagir com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do organismo, tendo necessariamente de ser biocompatível, biofuncional e inócuo. Existe uma gama de aplicações para estes materiais, como próteses e membros artificiais, lentes de contato, dispositivos de liberação controlada de agentes bioativos e reparação de tecidos danificados (PIRES, 2017; PINHO, 2016).

A quitosana é um polímero natural, biodegradável, biocompatível, biofuncional e atóxico. Sua estrutura, composta por unidades N-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosose e 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosose unidas por ligações (1→4)-β-glicosídicas, é obtida a partir de processos industriais sobre a quitina, cujas fontes mais viáveis são os descartes industriais

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

do processamento de crustáceos, destacando-se os caranguejos, camarões e lagostas.

Considerada como “polímero para o futuro” (AHMAD et al., 2017), a administração de fármacos a partir da quitosana, é uma alternativa eficiente para minimização de possíveis efeitos colaterais e aumento da segurança (SANTIAGO, 2016). Ela tem despertado o interesse dos pesquisadores, sobretudo devido sua capacidade de modulação em diferentes formas físicas, como nanopartículas, microesferas, membranas, esponjas, géis, soluções, filmes, entre outros. Isto permite sua utilização como base na produção de diversos biomateriais aplicados como enxerto de pele, bioadesivos, suturas, bandagens, lentes de contato, agente cicatrizador, na purificação das águas residuais e prolongamento do tempo de prateleira dos alimentos, por exemplo (BERTOLINO, 2018).

Além disso, possui propriedades responsivas ao pH e à temperatura, além de seu comportamento poli eletrolítico, que são propriedades que tornam a quitosana um material avançado no campo do desenvolvimento de sistemas poliméricos para a liberação controlada de insumos farmacêuticos ativos (MOGOSANU, GRUMEZESCU, 2014; LOPES, VEIGA, MORAIS, 2015; WANG et al., 2017).

Vários estudos têm sido desenvolvidos a cerca de aplicações diversas das esponjas liofilizadas de quitosana, tais como remoção efetiva de poluentes oleosos da água (SU et al., 2017), curativo hemostático (YAN et al., 2017), cicatrização de feridas (XU et al., 2018) e administração de medicamentos transmucosos (FREAG, SALEH, ABDALLAH, 2018). Esta forma farmacêutica já tem representante no mercado. O Vulnosorb<sup>®</sup>, da Tesla-Pharma, trata-se de uma esponja liofilizada de

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

colágeno e quitosana, indicado como curativo de feridas (PIRES, 2017).

O tratamento com insulina para o controle da diabetes evoluiu muito. Entretanto, o método mais comum de administração deste fármaco trata-se de injeções subcutâneas. Dessa forma, o incômodo das constantes aplicações diárias e efeitos secundários de lipoatrofia e lipohipertrofia nos locais de administração, levam a procura de novas vias alternativas (MOREIRA, 2017). Estudos de Lassmann-Vague e Raccah (2006) e Khafagy e colaboradores (2007), mostraram que uma esponja de gelatina absorvível com 0,2 mg de insulina, da marca Gelfoam®, testada em coelhos, como possível sistema para a administração ocular desse fármaco, foi suficiente para controlar a glicemia por mais de oito horas.

O uso de quitosana na terapia do diabetes é um campo em desenvolvimento que tem grande potencial para ser clinicamente aplicável nos próximos anos. A quitosana é estruturalmente comparável a glicosaminoglicanos encontrados naturalmente na matriz extracelular das ilhotas pancreáticas e tem baixa toxicidade. Atualmente, ela e seus derivados estão sendo pesquisados como um componente de hidrogéis que promovem a vascularização, macroencapsulação, microencapsulação e dispositivos de encapsulamento como um suplemento antidiabético, e também como uma ferramenta para ajudar ilhotas transplantadas como cura para o diabetes (ELLIS, KORBUTT, 2017).

Os biomateriais de origem natural representam uma classe importante e a quitosana pode ser utilizada como excipiente na encapsulação de substâncias ativas. Conhecidas as propriedades motivadoras à pesquisa com a quitosana e a importância do desenvolvimento de novos métodos

## **DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA**

terapêuticos indolores para aumentar a adesão do paciente ao tratamento insulínico, o estudo propõe-se desenvolver esponjas liofilizadas de quitosana incorporadas com insulina como sugestão de uma via alternativa para o tratamento do diabetes.

O objetivo do trabalho foi desenvolver esponjas liofilizadas de quitosana e quitosana/insulina e caracterizá-las, a fim de se propor uma alternativa para administração deste fármaco no controle do diabetes.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Desenvolvimento de esponjas liofilizadas de quitosana – ELQ**

A quitosana em pó foi solubilizada (1% m/v) em ácido acético (1% v/v) e mantida sob agitação magnética por 24 horas à temperatura ambiente. Foram transferidos 25 mL desta solução a recipientes adequados para liofilização e o material, por sua vez, foi submetido ao congelamento por 7 dias a 233 K (-40 °C). Após este procedimento conduziu-se à liofilização por 48 horas em Liofilizador de bancada Liotop® – (modelo L108) e utilizaram-se como condições otimizadas temperatura de 218 K (-55 °C) e vácuo de 214 Pa. Esta metodologia foi adaptada de Esquerdo, 2013.

### **Desenvolvimento de esponjas liofilizadas de quitosana-insulina – ELQI**

Após o preparo da solução de quitosana, como descrito no item anterior, foi incorporado o fármaco em estudo (insulina) por gotejamento, numa proporção de 1 UI.mL<sup>-1</sup> e agitação

## **DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA**

magnética durante 5 minutos (LIMA, 2010). Os demais procedimentos e condições otimizadas para obtenção das esponjas por liofilização foram os mesmos já descritos anteriormente.

### **Umidade**

De acordo com a técnica descrita por Zenebon, Pascuet e Tiglea (2008), a perda de água por dessecação foi avaliada através da diferença de massa da esponja antes e após a secagem em estufa a 105 °C e resfriamento em dessecador até a temperatura ambiente. Os ensaios foram realizados em triplicatas e utilizou-se balança analítica com precisão de 0,0001 g.

### **Resistência química**

O teste foi realizado por avaliação visual do comportamento de esponjas deixadas em repouso durante 24 horas em soluções de HCl a 0,2 mol.L<sup>-1</sup>, segundo Torres et al. (2005). Os ensaios foram realizados em triplicata.

### **Microscopia Ótica (MO)**

As características morfológicas das esponjas desenvolvidas foram analisadas no Laboratório de Análises Térmicas do Certbio do Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, utilizando o microscópio ótico digital, marca Hirox®, modelo KH 7700, com aumento de 140x.



## Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para realização das análises foi utilizado o microscópio eletrônico de varredura de bancada, localizado na Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, em João Pessoa, marca TESCAN®, modelo VEGA3, com aumento de 10000x, energia fixa de 8KV, sem recobrimento metálico.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Desenvolvimento das esponjas

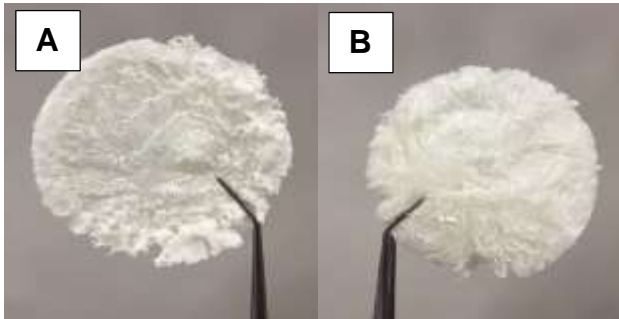
As ELQ e ELQI foram obtidas satisfatoriamente pela técnica de liofilização, mantendo-se os mesmos padrões de acondicionamento e transporte a todas as réplicas. Ambas demonstraram características macroscópicas semelhantes e pequenas especificidades que permitissem sua distinção visual. Apresentaram coloração branca, aparência fibrosa, textura macia, material flexível com baixo comportamento elástico à deformação por dobramento, pouca adesão ao recipiente e um leve odor característico do solvente utilizado para dissolução da quitosana. A diferença visual entre os biomateriais com e sem fármaco (Figuras 1 e 2) pode ser observada devido a aparência menos fibrosa e mais coesa das ELQI, que se apresentou mais resistente a fragmentação do que as ELQ.

A espessura, diâmetro e forma das esponjas revelaram-se aspectos moldáveis, proporcionalmente a quantidade de solução e recipiente destinado à liofilização (Figura 3), respectivamente. Além disso, de acordo com o diâmetro do recipiente, o volume da solução submetida ao processamento foi ajustado proporcionalmente, conforme os valores

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

padronizados de 25 mL de solução em um recipiente de 7 cm de diâmetro. Isto possibilita a modulação do biomaterial de acordo com a necessidade de aplicação. A espessura dos materiais desenvolvidos em recipientes de diâmetros iguais foi menor que 1 cm, com média de 0,70 cm para ELQ e 0,63 cm para ELQI.

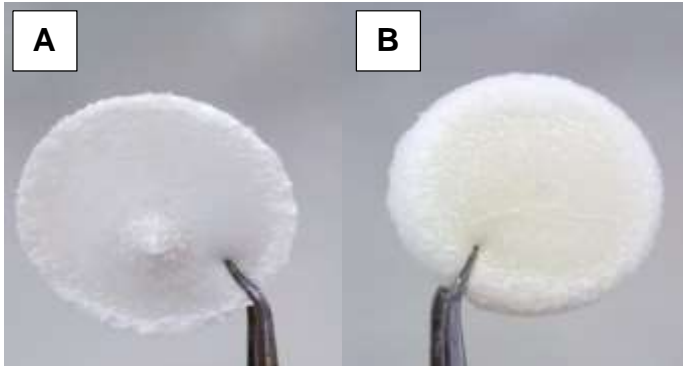
**Figura 1.** Esponja liofilizada de quitosana (ELQ): A – Rosto da esponja: superfície que não entra em contato com o recipiente; B – Dorso da esponja: superfície que entra em contato com o recipiente.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

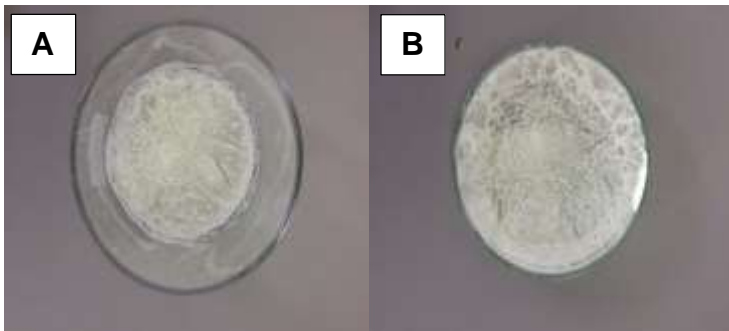
## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

**Figura 2.** Esponja liofilizada de quitosana-insulina (ELQI): A – Rosto da esponja: superfície que não entra em contato com o recipiente; B – Dorso da esponja: superfície que entra em contato com o recipiente.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

**Figura 3.** Recipientes para liofilização de ELQ: A – recipiente padrão de 7 cm de diâmetro; B – Placa de petri de 8 cm de diâmetro.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

### Caracterização do material desenvolvido

O teor de umidade, verificado pela diferença de massa das esponjas antes e após dessecação a 105°C, foi de, em

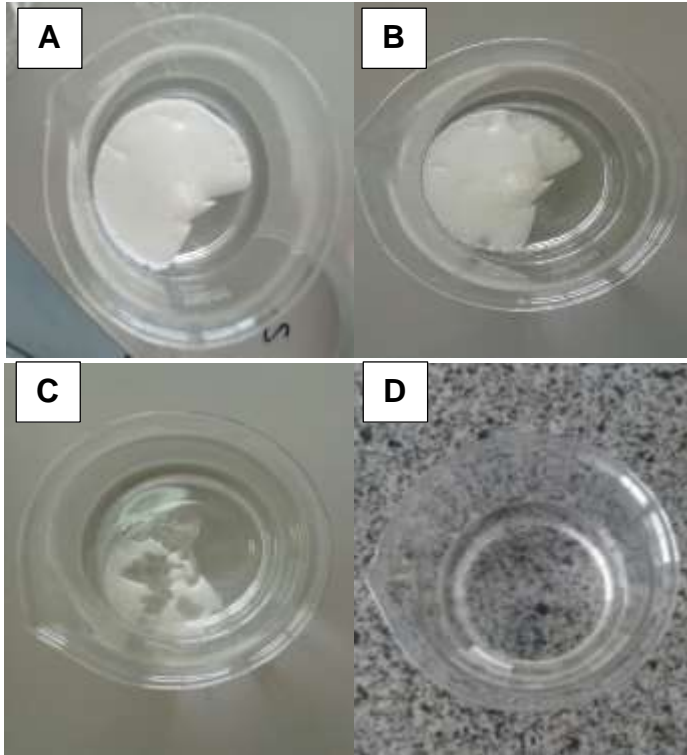
## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

média, 22,30% e 26,25% para ELQ e ELQI, respectivamente. A variação de umidade entre as esponjas com e sem o fármaco pode ser justificada pela presença de componentes da Insulina Humana comercial Líquida Humulin® N (NPH), incorporada à solução de quitosana, os quais volatilizaram após a dessecação direta em estufa. Estes teores de umidade possibilitam o crescimento de alguns micro-organismos, tais como fungos. Desta forma, sugere-se a adição de substâncias antimicrobianas como excipientes na otimização do desenvolvimento deste biomaterial, a fim de, com sinergismo às propriedades intrínsecas da quitosana, seja evitado a ocorrência de micro-organismos.

O teste de resistência química demonstrou rápida dissolução do biomaterial em solução de HCl a  $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ , visto que a quitosana é solúvel em meio ácido. As esponjas não resistiram ao pH ácido e iniciaram dissolução em apenas 2 minutos, o que pode ser justificado pela grande superfície de contato entre a esponja e o solvente devido à alta porosidade do material. Este comportamento foi verificado de forma progressiva, com completa dissolução da esponja após 24 horas (Figura 4).

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

**Figura 4.** Teste de resistência química de ELQI: A – T<sub>0</sub>: contato inicial entre ELQI e HCL0,2 mol.L<sup>-1</sup>; B – T<sub>2</sub>: ELQI após 2 minutos; C – T<sub>6</sub>: ELQI após 6 minutos; D – T<sub>24</sub>: ELQ após 24 horas.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

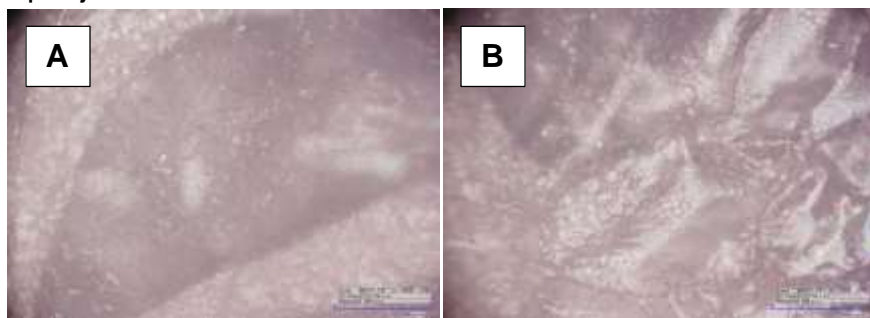
Para avaliação morfológica do material foram realizadas a Microscopia Ótica (MO) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), as quais permitiram avaliar diferenças significativas entre as redes fibrosas das ELQ e ELQI, verificadas macroscopicamente. A MO (Figuras 5 e 6) ratificou a apresentação de ambas as esponjas como material fibroso em formato de rede e bastante poroso e permitiu verificar que a

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

incorporação do fármaco modificou o microambiente poroso da matriz. A MEV foi utilizada como avaliação complementar das diferenças morfológicas dos poros das esponjas com e sem fármaco.

As fotomicroscopias obtidas por MO demonstraram que os arcabouços das ELQI se apresentaram mais fechados, com menor quantidade de espaços porosos, e predominante aspecto plástico na margem e centro do material, se comparados às ELQ, nas quais foram observados grandes quantidades de poros e raros espaços com aspecto plástico no centro do material. A rede mais plástica e menos porosa das ELQI pode sugerir a coesão entre o fármaco e a matriz e justificar maior resistência à fragmentação da esponja.

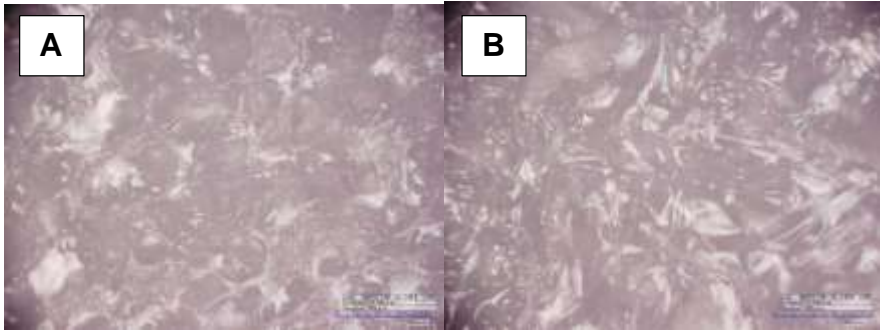
**Figura 5.** Fotomicroscopias por MO das esponjas liofilizadas de quitosana – ELQ (140x): A – margem da esponja; B – centro da esponja.



Fonte: Arquivo da pesquisa.

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

**Figura 6.** Fotomicroscopias por MO das esponjas liofilizadas de quitosana-insulina – ELQI (140x): A – margem da esponja; B – centro da esponja.

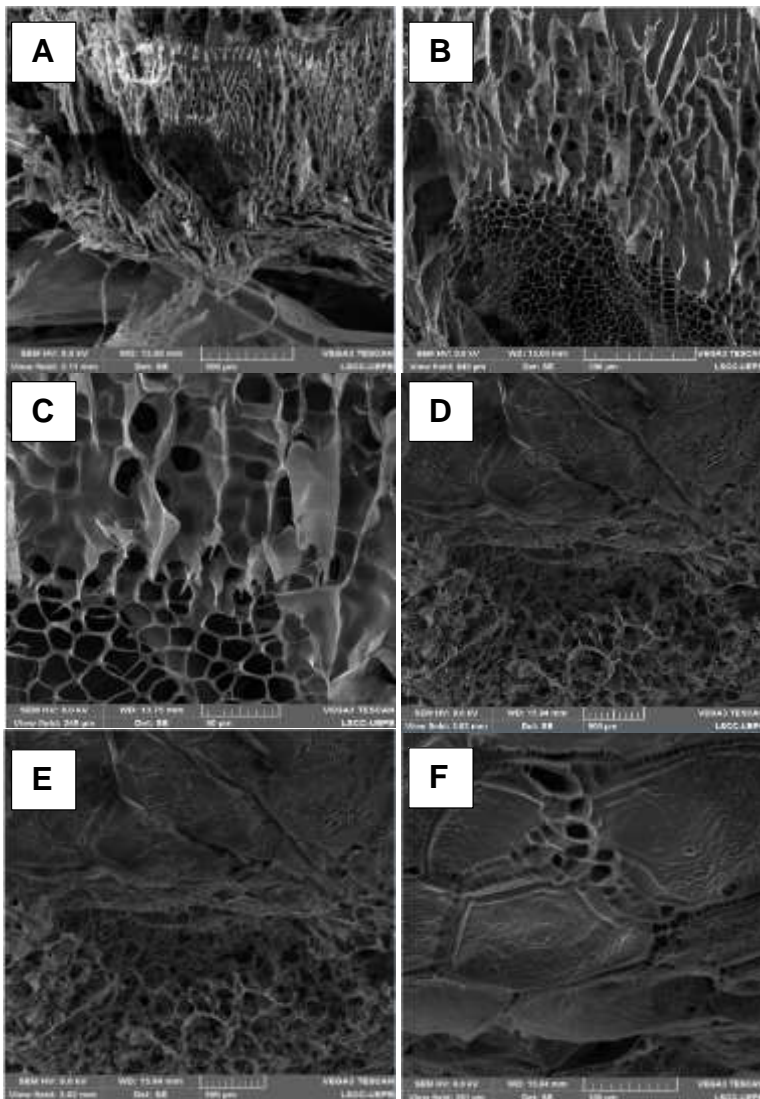


Fonte: Arquivo da pesquisa.

As fotomicroscopias obtidas por MEV (Figura 7), no modo SE, permitem observar várias camadas sobrepostas do material, a interconectividade e irregularidade dos poros ambos os materiais liofilizados, como descrito por Crusca et al. (2014) e Pepino (2016). Também foi possível verificar os raros poros das ELQI e sua rede mais coesa. O tamanho médio dos poros foi medido nas fotomicroscopias das superfícies das esponjas, constatando-se poros de menor diâmetro para ELQI (9,96  $\mu\text{m}$ ), se comparados às ELQ (15,09  $\mu\text{m}$ ).

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

**Figura 7.** Fotomicroscopias obtidas por MEV das esponjas liofilizada de quitosana e esponjas liofilizadas de quitosana-insulina: A, B e C – ELQ; D, E e F – ELQI.



Fonte: Arquivo da pesquisa.



## 4 CONCLUSÕES

A utilização da liofilização para o desenvolvimento de esponjas de quitosana se mostrou bastante eficiente, pois se trata de uma técnica muito reprodutível e com um considerável rendimento. As microscopias mostraram um material bem coeso e poroso, características essas que o torna apropriado para a sua utilização na veiculação de fármacos e outras substâncias.

As caracterizações utilizadas para a detecção da insulina nas esponjas de quitosana não confirmaram a presença desse peptídeo na matriz polimérica. Então, mais estudos são sugeridos para promover a incorporação desse fármaco e assim, desenvolver uma formulação que veicule a insulina de forma eficiente e oferecer uma alternativa para pacientes que necessitam de seu uso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, M.; MANZOOR, K.; SINGH, S.; IKRAM, S. Centered Bionanocomposites for Medical Specialty and Curative Applications: A Review. **International Journal of Pharmaceutics**, 2017.
- ALMEIDA, J. S.; ALMEIDA, J. M. A educação em saúde e o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 em uma Unidade de Saúde da Família. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 20, n. 1, p. 13-7, 2018.
- BARTOLOMEU, M. I. T. **Investigação clínica com dispositivos médicos – Estado da arte em Portugal**. 2017. 57 f. Dissertação. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2017.
- BERTOLINO, J. F. **Biomaterial de quitosana, gelatina e óleo de pequi: obtenção, caracterização, avaliação da biocompatibilidade e da atividade antimicrobiana**. Dissertação – Mestrado em Ciência Animal. Universidade Federal de Goiás, 2018. 55 f.
- CRUSCA, J. S.; OLIVEIRA, A. C. B.; PERUSSI, J. R.; PLEPIS, A. M. G. Avaliação Citotóxica de Esponjas de colágeno e quitosana. In: XXIV

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA**

CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, Uberlândia, 2014.

ELENIT, A. G. M.; MILI, B. M. R. **Eficacia de la insulina NPH versus insulina glargina en el tratamiento de paciente diabético tipo I**. Dissertação – Enfermeiro especialista em emergências e desastres. Universidad Privada Norbert Wiener, 2018. 60 f.

ELLIS, C. E.; KORBUTT, G. S. Chitosan-based biomaterials for treatment of diabetes. In: JENNINGS, J. A.; BUMGARDNER, J. D. **Chitosan Based Biomaterials**, 2017, p. 91-113.

FREAG, M. S.; SALEH, W. M.; ABDALLAH, O. Y. Exploiting polymer blending approach for fabrication of buccal chitosan-based composite sponges with augmented mucoadhesive characteristics. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 120, p. 10-19, 2018.

GOMES-VILLAS BOAS, L. C.; FOSS-FREITAS, M. C.; PACE, A. E. Adesão de pessoas com diabetes mellitus tipo 2 ao tratamento medicamentoso. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 2, p. 268-73, 2014.

KHAFAGY, E. S.; MORISHITA, M.; ONUKI, Y.; TAKAYAMA, K. Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: a comparative review. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 15, p. 1521-1546, 2007.

LASSMANN-VANGUE, V.; RACCAH, D. Alternatives routes of insulin delivery. **Diabetes Metab**, v. 32, p. 523-522, 2006.

LOPES, S. A.; VEIGA, I. G.; MORAES, A. M. Desenvolvimento de dispositivo de quitosana e xantana para a liberação tópica ou em tecidos moles de indometacina. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 2, p. 13205-13212, 2015.

MOREIRA, J. G. **Administração oral de insulina: realidade ou ficção?** Dissertação – Escola de Ciências e Tecnologias de Saúde. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2017. 71 f.

MOREIRA, T. R.; TOLEDO, L. V.; COLODETTE, R. M.; MENDONÇA, E. T.; AMARO, M. O. E.; AYRES, L. F. A. Fatores relacionados à autoaplicação de insulina em indivíduos com diabetes mellitus. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 39, 2018.

MOGOSANU, G.D.; GRUMEZESCU, A.M. Natural and synthetic polymers for wounds and burn dressing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 463, p. 127-136, 2014.

PINHO, R. P. P. **Aplicações do quitosano como biomaterial**. 2016. 53 f. Dissertação – Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa, 2016.

PIRES, A. L. R. **Desenvolvimento de dispositivos flexíveis densos e porosos visando a liberação controlada de compostos bioativos extraídos de plantas para potencial aplicação em lesões de pele**. 2017. 172 f. Tese – Doutorado em Engenharia Química. Universidade Estadual de Campinas, 2017.

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE ESPONJAS LIOFILIZADAS DE QUITOSANA E QUITOSANA/INSULINA

- SANTIAGO, F. H. B. **A quitosana e suas aplicações**: uma análise exploratória de dados bibliográficos. 2016. 30 f. Monografia – Graduação em Química do Petróleo. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2016.
- SU, C. P.; YANG, H. ZHAO, H. P.; LIU, Y. L.; CHEN, R. Recyclable and biodegradable superhydrophobic and superoleophilic chitosan sponge for the effective removal of oily pollutants from water. **Chemical Engineering Journal**, v. 330, p. 423-32, 2017.
- XU, N.; WANG, L.; GUAN, J.; TANG, C.; HE, N., ZHANG, W.; SHIPING, F. Wound healing effects of a *Curcuma zedoaria* polysaccharide with platelet-rich plasma exosomes assembled on chitosan/silk hydrogel sponge in a diabetic rat model. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 117, p. 102-7, 2018.
- YAN, T.; CHENG, F.; WEI, X.; HUANG, Y.; HE, J. Biodegradable collagen sponge reinforced with chitosan/calcium pyrophosphate nanoflowers for rapid hemostasis. **Carbohydrate Polymers**, v. 170, p. 271-80, 2017.
- WANG, M.; ZHAO, T.; LIU, Y.; WANG, Q.; XING, S.; LI, L.; WANG, L.; LIU, L.; GAO, D. Ursolic acid liposomes with chitosan modification: Promising antitumor drug delivery and efficacy. **Materials Science and Engineering C**, v. 71, p. 1231-1240, 2017.

## CAPÍTULO 32

# DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

Helimarcos Nunes PEREIRA<sup>1</sup>  
Raíra Justino Oliveira COSTA<sup>1</sup>  
Anneliese G.Costa MARINHO<sup>2</sup>  
Sayonara Maria Lia FOOK<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Doutorando em Ciências Farmacêuticas, UFPE;

<sup>2</sup> Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia, UFPE;

<sup>3</sup> Professora do Departamento de Farmácia, UEPB

helimarcosfarmacia@gmail.com

**RESUMO:** O reconhecimento do quadro de intoxicação por medicamentos é feito através do diagnóstico clínico e laboratorial. As análises toxicológicas auxiliam quando a história não é clara e os sintomas são de moderado a grave. Existem vários métodos para identificação de agentes tóxicos em amostras biológicas. A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência tem sido utilizada, desde que sejam observados os parâmetros de validação da metodologia. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver e validar uma metodologia analítica para identificação e quantificação do clonazepam em urina. Os ensaios cromatográficos foram realizados e adaptados a partir dos requisitos estabelecidos pelas Resoluções-RE nº 27 de 17 de maio de 2012 e a de nº 899, de 29 de maio de 2003 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Durante a validação foram otimizados o processo de extração do clonazepam na urina e análise cromatográfica,

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

sendo obtidas condições apropriadas. Foram avaliados com resultados satisfatórios os parâmetros seletividade, efeito matriz, linearidade, precisão, exatidão, recuperação e robustez, comprovando a eficiência e confiabilidade do método. Na ocorrência dos eventos toxicológicos a utilização de metodologias analíticas validadas é útil para garantir métodos eficientes na detecção dos agentes tóxicos e contribuir no diagnóstico e prognóstico das intoxicações. Desta forma, a metodologia de análise de clonazepam por Cromatografia Líquida ultrarrápida pode ser uma ferramenta na clínica do paciente intoxicado por este fármaco.

**Palavras-chave:** Cromatografia. Toxicologia. Metodologia.

## 1 INTRODUÇÃO

Pesquisas mais recentes apontam o diazepam e o clonazepam (CLZ) como os Benzodiazepínicos mais utilizados no Brasil (CORREIA et al., 2014; FIORELLI et.al.,2016). A alta prevalência do uso desses fármacos pode ser explicada pela existência do Programa Nacional de Assistência Farmacêutica que distribui gratuitamente, mediante apresentação de receita, esses dois medicamentos (BRASIL, 2007).

Pelo fato de possuir características farmacodinâmicas e farmacocinéticas vantajosas o clonazepam apresenta grande versatilidade de aplicações clínicas. Por outro lado, são muitos os relatos descrevendo casos de abuso desse medicamento, envolvendo tentativas de suicídio, crimes sexuais, homicídios, superdosagem; entre outros (BATISSE et al., 2014; CAMPOS et.al.,2017).

Nesse sentido atualmente é recomendada a realização de análises para detecção deste fármaco em diferentes matrizes biológicas e com diversas finalidades e, estas em sua

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

maioria empregam métodos cromatográficos como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e a cromatografia gasosa (ESERIAN, 2015; ALVES, 2017).

Mesmo esses métodos sofisticados e que empregam alta tecnologia, necessitam cada vez mais da existência de um sistema que controle e garanta a sua qualidade. Os laboratórios devem dispor de meios e critérios que demonstrem que os métodos utilizados levam a resultados confiáveis e adequados. Para que esse controle aconteça de forma efetiva, o método analítico é submetido a uma série de etapas de avaliação, que garantem a sua validação (SILVA, 2016).

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) disponibiliza normas para a validação de métodos analíticos e bioanalíticos, determinando os parâmetros a ser realizados e os procedimentos adotados. Atualmente as normas vigentes para validação de métodos bioanalíticos é a RDC Nº 899/2003 da ANVISA (BRASIL, 2003).

Contudo, são descritos na literatura diversos trabalhos tratando da validação de métodos que visam à identificação e quantificação do fármaco clonazepam em matrizes biológicas distintas. Entretanto, os mesmos geralmente se destinam à avaliação no âmbito forense ou acompanhamento terapêutico e não em casos de intoxicação aguda (ABREU GADELHA, 2015.; LISBOA, 2016; CAVEDAL, 2014).

Este trabalho teve como objetivo desenvolver e validar uma metodologia bioanalítica para identificação e quantificação de clonazepam em urina nos casos de intoxicação aguda, utilizando a técnica de separação cromatográfica do tipo Cromatografia Líquida Ultrarrápida (UFLC).

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **DELINEAMENTO DO ESTUDO**

A pesquisa tratou-se de um estudo experimental e analítico. Foi desenvolvido no Laboratório de Certificação e Desenvolvimento de Biomateriais (Certbio) no período compreendido entre agosto de 2013 e julho de 2014.

### **CONDIÇÕES CROMATOGRÁFICAS**

Foram preparadas as soluções estoque de clonazepam (CLZ), analito de interesse, e diazepam (DZP), padrão interno (PI), na concentração de 1000 µg/ml em metanol e as mesmas foram armazenadas sob refrigeração e em recipiente de vidro âmbar. Posteriormente se realizou a análise cromatográfica de ambas na concentração de 100 µg/mL.

A separação cromatográfica foi realizada mediante a utilização de um Cromatógrafo Líquido ultrarrápido da marca SHIMADZU PROMINENCE UFLC XR/Ultra Fast Liquid Chromatography. Este é equipado com duas bombas de fluxo de solventes (LC 20AD), injetor automático, lâmpada de deutério, detector UV visível (SPD 20A) e um programa de computação para integralização dos dados (interface CBM 20A). A coluna cromatográfica é do tipo C-18 (Shimpack XR-ODS 50L x 3.0/P/N 228-41606-92).

### **DESENVOLVIMENTO DO MÉTODO**

#### **Otimização das condições cromatográficas**

## DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

Para o desenvolvimento do método cromatográfico foram avaliados vários fatores, como: composição e vazão da fase móvel, pressão na coluna, volume de injeção, temperatura do forno, mudança de coluna e comprimento de onda de maior absorção.

Nas condições mais satisfatórias foi realizada primeiramente a corrida analítica do clonazepam, depois a do DZP (padrão interno) e posteriormente da solução contendo esses dois fármacos. No final foram obtidos os cromatogramas dessas substâncias.

### Otimização da extração das amostras biológicas

Na fase de extração foram realizados vários procedimentos de *Clean-up*, usando extração líquido-líquido (ELL). Para a ELL foi usado o método de Stas-Otto, que considera o caráter ácido/base de cada substância e do meio em que essa se encontra bem como o seu grau de ionização como fatores influentes em sua solubilidade em solventes orgânicos

Todavia, para uma extração mais eficiente do clonazepam iniciou-se a otimização do procedimento de ELL, seguida da análise por Cromatografia Líquida Ultrarrápida com detector ultravioleta (UFLC-UV). Um planejamento fatorial  $2^4$  foi empregado para avaliar o efeito dos fatores escolhidos em amostras acidificadas ou alcalinizadas: diluição (amostra diluída ou amostra sem diluição), solvente (Éter-clorofórmio-1:2 v/v- ou diclorometano para as amostras básicas e clorofórmio-isopropanol-95:5 v/v- ou hexano para as ácidas), uso do Ácido Tricloroacético-TCA- (amostras com TCA ou sem TCA) e



DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

proporção solvente-amostra (1:1 v/v ou 2:1 v/v). Como o planejamento envolvia quatro fatores com dois níveis cada um ( $2^4$ ), a execução do mesmo foi feita com dezesseis ensaios em duplicata.

## VALIDAÇÃO DO MÉTODO

### **Efeito Matriz**

Para avaliar esse parâmetro foi comparada a resposta obtida para as amostras adicionadas do fármaco durante a extração com aquela das amostras preparadas na fase móvel, sob as mesmas condições e concentração do analito de interesse (equação 1).

$$\text{Efeito matriz (EF)} = \frac{\text{resposta do analito na presença da matriz}}{\text{resposta do analito na ausência da matriz}} \quad (1)$$

### **Seletividade**

Esse parâmetro foi avaliado conforme o preconizado pela legislação vigente, ou seja, mediante a análise de seis amostras de urina provenientes de fontes distintas (BRASIL, 2003). As amostras utilizadas foram provenientes de indivíduos não usuários de medicamentos ou suplementação nutricional (amostras branco). As mesmas foram submetidas ao processo de extração e posteriormente sendo realizada a comparação dos picos cromatográficos obtidos com aqueles da solução do padrão de clonazepam (BRASIL, 2012).

## **Linearidade**

Para a determinação da linearidade foram fortificadas amostras de urina em triplicata nas concentrações de 10,0; 25,0; 50,0; 100,0; 200,0 e 400  $\mu\text{g/mL}$  do padrão clonazepam com adição do diazepam na concentração fixa de 100  $\mu\text{g/ml}$  em todas as amostras. As análises foram realizadas para cada fármaco separadamente. Também foi incluída uma amostra branco (não fortificada) e uma amostra zero (fortificada com o padrão interno).

Os resultados foram tratados estatisticamente através de análise de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados e analisados por meio da planilha de validação oriunda do trabalho de Ribeiro (2008). Para tanto, foram considerados os seguintes critérios de aceitação da curva de calibração baseados na resolução vigente (BRASIL, 2003, 2012).

## **Limites de quantificação e detecção**

Os Limites de quantificação (LQ) e detecção (LD) foram estabelecidos por meio da análise de amostras extraídas de urina de concentrações conhecidas e decrescentes do CLZ. A avaliação foi realizada com base nos parâmetros fornecidos pela curva analítica.

## **Precisão e exatidão**

Durante os ensaios foram determinadas as precisões intra-corrída e inter-corrídas. Durante cada análise ocorreu a

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

preparação das amostras da matriz em estudo que contemplou o intervalo linear do método, ou seja, 3 (três) concentrações, baixa (25 µg/mL), média (50 µg/mL) e alta (100 µg/mL), com 5 (cinco) réplicas cada. A partir dos resultados obtidos, foi calculado o Desvio Padrão Relativo (DPR) ou coeficiente de variação (CV%). Considerando aceitável um coeficiente de variação inferior a 15%, exceto para o Limite Inferior de Quantificação, para o qual se admite valores menores ou iguais a 20% (BRASIL, 2003). O cálculo do coeficiente de variação (CV) se deu da seguinte forma (equação 2):

$$CV(\%) = \frac{\text{Desvio padrão} \times 100}{\text{Concentração média experimental}} \quad (2)$$

A exatidão foi avaliada em paralelo com a precisão. Desta forma, foram preparadas amostras do fármaco diluído na solução de Acetonitrila-água (40:60 v/v), com concentrações finais iguais às replicatas das amostras da precisão. A partir daí foi calculado a relação entre as áreas obtidas nas amostras fortificadas e as oriundas do fármaco preparado na fase móvel. Para tanto, se utilizou o Erro padrão relativo- EPR (equação 3):

$$EPR = \frac{(\text{Valor experimental} - \text{valor nominal}) \times 100}{\text{Valor nominal}} \quad (3)$$

Foi considerado o valor experimental como sendo a área do pico do padrão encontrado nas amostras fortificadas e o valor nominal a área do pico correspondente ao padrão diluído na fase móvel. E o critério de aceitação para a exatidão foi um coeficiente de variação de  $\pm 15\%$  para todas as amostras,

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

exceto para o Limite Inferior de Quantificação, para o qual se admite  $\pm 20\%$ .

### **Robustez**

A robustez do método proposto foi avaliada mediante a variação em  $\pm 10\%$  em relação ao valor otimizado da fase móvel, da temperatura e do comprimento de onda. Para tanto, foi avaliada a influência dessas modificações nos parâmetros de precisão, exatidão e seletividade, utilizando-se as medidas de coeficiente de variação entre as áreas obtidas dos cromatogramas e dos tempos de retenção em todas as amostras.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA**

Segundo Silva (2016), os aspectos mais relevantes no desenvolvimento de um método cromatográfico são a separação, a obtenção de resolução satisfatória e um tempo de análise razoável para o analito de interesse. Sendo assim, na fase de desenvolvimento do método o primeiro passo foi a otimização das condições de análise do fármaco e seu padrão interno.

A fase móvel composta por uma mistura de Acetonitrila-água (40:60 v/v) se mostrou a mais eficaz, apresentando o fármaco com pico com boa resolução e tempo de retenção de 3,45 min. Os demais fatores otimizados, tendo em vista a obtenção de tempo de retenção e simetria dos picos satisfatórios são os apresentados na Tabela 01.

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

**Tabela 01.** Otimização das condições testadas para a análise do padrão do fármaco clonazepam na concentração de 100 µg/mL.

Condições	Resultados
Comprimento de onda	228 nm
Composição da fase móvel	Acetonitrila-água (40:60 v/v)
Fluxo da fase móvel	0,2 mL/ min
Volume de injeção da amostra	20 µL
Temperatura do forno	40 ° C

**FONTE:** Dados da pesquisa, 2014.

**NOTA:** v/v se refere à relação volume/volume.

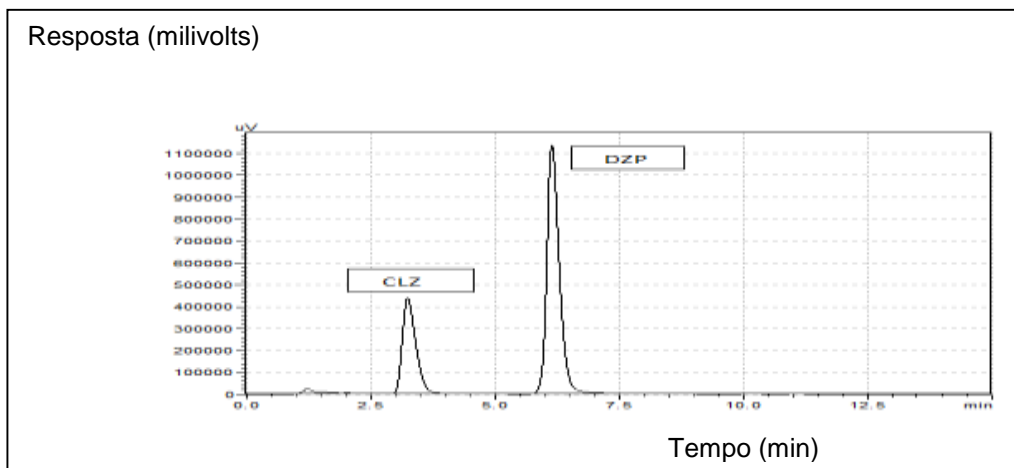
Os dados obtidos corroboraram com o método cromatográfico preconizado pela Farmacopeia Brasileira para determinação do clonazepam por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, sendo o mesmo comprimento de onda empregado e diferindo na composição relativa da fase móvel (BRASIL, 2010). Outros autores utilizaram outras composições de fases móveis igualmente eficazes na separação do analito em estudo, tais como Acetonitrila, tampão Formiato de amônio e Metanol (35:60:5 v/v) e Metanol e Acetato de amônio em gradiente (CHEZÉ; VILLAIN; PEPÍN, 2004; MAGALHÃES, 2012).

As condições supracitadas forneceram uma corrida analítica capaz de separar de forma eficaz os picos cromatográficos do CLZ e DZP, diferenciando seus tempos de retenção (3,4 e 6,1 min, respectivamente) e fornecendo picos cromatográficos bem distintos (Figura 01).

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

O método validado é vantajoso em relação a outros semelhantes disponíveis na literatura. A exemplo de Paz e colaboradores (2016), que utilizando condições relativamente semelhantes também conseguiu uma separação eficiente de alguns Benzodiazepínicos, entre eles o clonazepam, entretanto com tempo de retenção bem maior, de 10 min.

**Figura 01.** Cromatografia da solução com os padrões de clonazepam e Diazepam na concentração de 100 µg/mL, dissolvidos na fase móvel Acetonitrila-água (40: 60 v/v), fluxo 0,1 mL/min.



**FONTE:** Dados da pesquisa, 2014.

**NOTA:** CLZ (clonazepam). DZP (diazepam).

A detecção de substâncias psicoativas, como os da classe dos BZD, na urina é uma análise importante para identificação de casos de abuso de medicamentos ou monitoramento (SCHERER, 2017). Todavia, essa matriz biológica apresenta alguns inconvenientes metodológicos, tais como a alta quantidade de sais, proteínas e outros interferentes.

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

Desta forma, uma etapa subsequente ao desenvolvimento do método foram os testes visando à obtenção das condições de extração que garantissem a eliminação da maior parte dos interferentes da matriz urina e paralelamente pequenas perdas do CLZ durante o processo (Tabela 02).

**Tabela 02.** Condições de extração resultantes do planejamento fatorial e outros procedimentos testados com eficiência para o clonazepam.

Condições	Resultados
Solventes	Éter-clorofórmio (1:2v/v)
Ph	Alcalino (pH=9,0)
Proporção solvente-amostra	2:1
Outros procedimentos	Diluição prévia, agitação manual das amostras e uso do Sulfato de sódio anidro como agente redutor de umidade.

**FONTE:** dados da pesquisa, 2014.

**NOTA:**v/v se refere à relação volume/volume.

O resultado satisfatório em relação à alcalinização do meio se justifica através da equação de Henderson– Hasselbalch. De acordo com ela se pode inferir que pelo fato do CLZ possuir caráter básico o mesmo possui uma baixa ionização em pH igual a 9 e, assim, consegue ser extraído eficientemente pelo éter-clorofórmio (mistura de solventes apolares).

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

Numa extração de fármacos também classificados como básicos, como o CLZ e DZP, Nascimento (2011), efetuaram a alcalinização da matriz biológica e também conseguiram resultados satisfatórios. A despeito disso, Magalhães (2012), conseguiu uma extração eficiente utilizando como solvente extrator a acetonitrila, a qual possui polaridade superior, entretanto seu processo extrativo possuía maior complexidade metodológica.

Na análise do parâmetro seletividade, o método se mostrou adequado, pois as amostras de urina desprovidas do fármaco e submetidas ao processo de extração não apresentaram picos de interferentes no mesmo tempo de retenção do analito ou próximos dele. Tal constatação está de acordo com o preconizado pela legislação vigente (BRASIL, 2003).

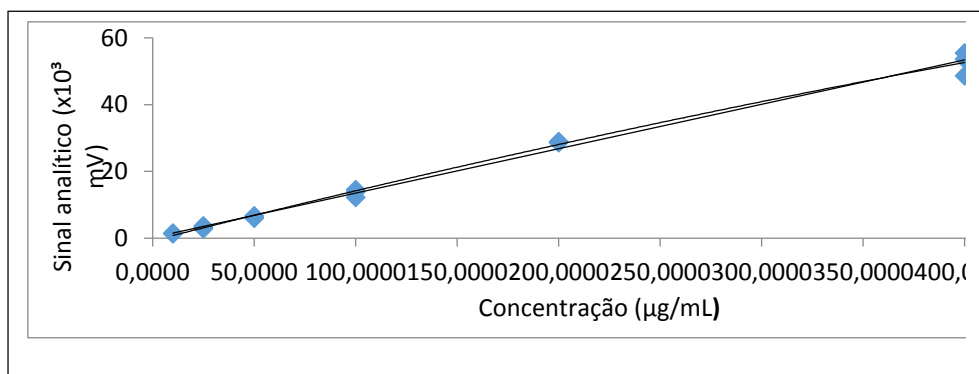
Os dados obtidos evidenciaram um efeito matriz de 0,68; sendo observado que as amostras utilizadas neste ensaio apresentaram um coeficiente de variação de 2,4% nas suas respostas analíticas. Segundo Cassiano et al. (2009), efeito matriz inferior a 1 sugere que ocorreu supressão da ionização do analito pela matriz e os mesmos consideram aceitável uma variabilidade durante o teste menor que 15%.

Na Figura 02 é apresentada a curva de liberação para o clonazepam. A metodologia desenvolvida se apresentou linear, com coeficiente de correlação ( $r$ ) de 0,9927 e coeficiente de variação inferior a 15% para o intervalo de concentração de 10,0 a 400,0  $\mu\text{g/mL}$ . A equação da reta é dada por  $y = 133103x + 198817$  (Figura 02).



DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

**Figura 02.** Curva de calibração do clonazepam.



**FONTE:** Dados da pesquisa, 2014.

Os resultados obtidos para a curva de calibração estão de acordo com o preconizado pela legislação vigente, a qual recomenda um valor de  $r \geq 0,98$  (BRASIL, 2003). Desta forma, esse valor atesta a correlação entre os resultados e a concentração do analito.

Os limites de quantificação (LQ) e de detecção (LD) possuíram os valores de  $80,5 \mu\text{g/mL}$  e  $54,4 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Entretanto, a concentração de  $200 \text{ ng/mL}$  do clonazepam na urina é verificada como a porção eliminada da droga a partir de uma administração de  $2\text{-}20 \text{ mg/dia}$ , dose de tratamento (WEST et al, 2010). Assim, os limites de detecção e quantificação do método proposto são pouco eficazes para detectar dosagens terapêuticas do CLZ.

Todavia, outros trabalhos descritos na literatura obtiveram limites de quantificação e detecção relativamente menores, mas com a utilização de técnicas mais sensíveis, como é o caso das cromatografias com Detector Acoplado a

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

Espectrofotometro de Massa (LC-MS/MS) ou de arranjo de diodos- *DAD* (MARIN et al., 2008; WEST et al., 2010).

Contudo, a técnica proposta se propõe a detectar níveis de CLZ na urina provenientes de pacientes intoxicados, os quais geralmente fazem uso de altas dosagens do medicamento alvo. Assim, esses valores foram considerados satisfatórios e são um indicativo de sensibilidade adequada.

Para uma análise confiável do fármaco o método deve apresentar-se preciso, ou seja, demonstrar pequena dispersão entre resultados de leitura de uma mesma concentração, e exato, representado pelo grau de concordância entre resultados individuais em um mesmo ensaio, ou ensaios independentes, em relação a um valor de referência aceito como verdadeiro (*JCH*, 2005).

Nessa perspectiva, os resultados obtidos evidenciam que o método é preciso, em termos de Repetibilidade (intra-dia) e precisão intermediária (inter-dia), apresentando valores de CV inferiores a 15%, apresentando uma variação média de 8,9%, indicando que o método desenvolvido apresentou precisão satisfatória.

A exatidão apresentou um valor médio de Erro Padrão Relativo (EPR) de -27% e a taxa média de recuperação se situou em torno de 73%. Tais valores se encontram fora dos limites preconizados, os quais recomendam medidas de recuperação próximas a 100% e valores de EPR inferiores a 15% (BRASIL, 2003, 2012).

Uma alternativa para contornar esse problema seria a busca de técnicas de extração mais eficientes como a extração em fase sólida ou outros processos, de modo a diminuir a perda

do fármaco no processo e evitar resultados falsos negativos durante a aplicação nas amostras de pacientes.

A inexatidão do método prejudica a sua confiabilidade, entretanto é aceitável uma taxa de recuperação inferior a 100%, desde que a extensão da recuperação do analito e do seu padrão interno seja reprodutível (BRASIL, 2003). Desta forma, o método em questão atende a esse pressuposto, na medida em que obteve precisão satisfatória e uma recuperação reprodutível durante os ensaios.

Na avaliação da robustez os resultados mostram que o método se revelou robusto frente às alterações na composição da fase móvel e na temperatura, já que para essas condições avaliadas o método manteve-se preciso e com exatidão semelhante às condições otimizadas inicialmente. Quanto à alteração no comprimento de onda, foi verificado que nessa condição o ensaio apresentou precisão e exatidão inferiores ao recomendado, demonstrando essa ser uma condição crítica da análise.

Desta forma, os resultados obtidos encontram-se em conformidade com o estabelecido pelos institutos que regulamentam os processos de validação. Entretanto, para o fator comprimento de onda (reprovado no referido ensaio) há a necessidade de ser ter controle e precaução com o mesmo durante o método a ser aplicado. (BRASIL, 2003; BRASIL, 2017; ICH, 2005).

### **3 CONCLUSÕES**

Os resultados dos parâmetros de validação avaliados foram correspondentes com os critérios de aceitação utilizados,

## DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

atestando que o método é linear no intervalo de trabalho sugerido, apresenta boa precisão, além de possuir limites de detecção e quantificação adequados para a análise a que se destina. Além disso, o método demonstrou robustez quando exposto a variações deliberadas nas condições experimentais estabelecidas.

Entretanto, se faz necessário análises posteriores visando melhorar alguns aspectos da validação como a recuperação e a exatidão. Nesse sentido, se propõe a busca de técnicas de extração mais eficientes, de modo a diminuir a perda do fármaco no processo e evitar resultados falsos negativos durante a aplicação nas amostras de pacientes. Além disso, o acréscimo de outras figuras de mérito como os estudos de estabilidade aumentaria a confiabilidade das análises.

Dessa maneira, se conclui que a metodologia desenvolvida e validada poderá ter seu uso efetivado no diagnóstico laboratorial e prognóstico das intoxicações por clonazepam, com a vantagem de possuir menor custo e tempo de realização se comparada a outros métodos. Além disso, poderá ser utilizado na triagem em serviços de emergência e, conseqüentemente, nas condutas clínicas adotadas, facilitando o tratamento e o prognóstico dos pacientes atendidos nos serviços de atendimento toxicológico na Rede do SUS.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU GADELHA, J. et al. Desenvolvimento de métodos cromatográficos qualitativos para identificação de benzodiazepínicos. **Revista Itertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v.7, n.3, 2015.
- ALVES, F. A. et al. **Estudo de interação de clonazepam e excipientes em formulações farmacêuticas sólidas e validação de método indicativo de estabilidade**. 2017.

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

BATISSE, A. et al. EPA-0437–Impact of legislation change on clonazepam abuse. **European Psychiatry**, v. 29, p. 1, 2014.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 27, de 17/05/2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, seção 1, 22 Mai. 2012.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação nacional de medicamentos essenciais. 7. ed. Brasília (DF); 2007.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, Seção 1, 2 Jun. 2003.

CAMPOS, N.P.S., ROSA, C.A., GONZAGA, M.F.N. **Uso indiscriminado de benzodiazepínicos**; Edição nº 9, 2017.

CASSIANO, N. M. et al. Validação em métodos cromatográficos para análises de pequenas moléculas em matrizes biológicas. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 1021-1030, 2009.

CAVEDAL, L. E. et al. **Quantificação do clonazepam em plasma humano por cromatografia líquida de alta performance acoplada ao espectrômetro de massas em um estudo de bioequivalência**. 2014.

CHÈZE, M.; VILLAIN, M.; PÉPIN, G.. Determination of bromazepam, clonazepam and metabolites after a single intake in urine and hair by LC–MS/MS: Application to forensic cases of drug facilitated crimes. **Forensic Science International**, v. 145, n. 2-3, p. 123-130, 2004.

CORREIA, G. de A. R. A e GONDIM, Ana Paula S. G. Utilização de benzodiazepínicos e estratégias farmacêuticas em saúde mental. **Saúde em Debate**. v.38, p.101, 2014.

ESERIAN, Jaqueline Kalleian; LOMBARDO, Márcia. MONITORAMENTO DA QUALIDADE DE COMPRIMIDOS DE CLONAZEPAM DISTRIBUÍDOS NA REDE PÚBLICA ESTADUAL DE SÃO PAULO E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA O SUCESSO TERAPÊUTICO. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 12, n. 4, 2015.

FIORELLI, K., Assini, F.L. **A prescrição de benzodiazepínicos no Brasil: uma análise da literatura**; v42i1.948, 2016.

Fundação Oswaldo Cruz/Centro de Informação Científica e Tecnológica/Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX). Estatística Anual de Casos de Intoxicação e Envenenamento. Brasil, 2011.

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE UM MÉTODO BIOANALÍTICO POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA ULTRARRÁPIDA PARA DETERMINAÇÃO DE CLONAZEPAM EM URINA

*INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION* (ICH). Q2 (R1). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 2005. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

LISBOA, M. P. **Matrizes Biológicas de Interesse Forense**. 2016.

MAGALHÃES, E. J. **Desenvolvimento de métodos para quantificação de drogas em matrizes de interesse forense**. 2012. 152p. Tese (Doutorado em Ciências – Química). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2012.

MARIN, S. J. et al. Quantitation of benzodiazepines in urine, serum, plasma, and meconium by LC-MS-MS. **Journal of analytical toxicology**, v. 32, n. 7, p. 491-498, 2008.

NASCIMENTO, F. E. do. **Determinação da Amitriptilina e do seu metabolito Nortriptilina em sangue por GC/MS**. 2011. 116f. Dissertação (Mestrado em Química), Universidade de Coimbra. Coimbra, 2011.

PAZ, A. et al. Uso crónico y sobreindicación de benzodiazepinas en pacientes del Hospital Mario Mendoza, Honduras 2016. **Archivos de medicina**, v. 12, n. 3, p. 23, 2016.

RIBEIRO, F. A. de L.; FERREIRA, M. M. C. Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. **Química Nova**, v. 31, n. 1, p. 164-171, 2008.

SILVA, A. F. A.. Validação de métodos analíticos para controlo **de qualidade de um medicamento, por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)**. (2016). Tese de Doutorado. Universidade Nova de Lisboa. Engenharia Química e Bioquímica. Lisboa. 72f. 2016.

SCHIRER, J. N. Substâncias psicoativas no trânsito: estudo sobre fatores de risco e tecnologias de detecção in loco. 2017.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 28. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2009.

WEST, Robert et al. Comparison of clonazepam compliance by measurement of urinary concentration by immunoassay and LC-MS/MS in pain management population. **Pain physician**, v. 13, n. 1, p. 71-78, 2010.

## CAPÍTULO 33

# DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA CONTENDO PARACETAMOL

Morgana de Moraes MONTEIRO <sup>1</sup>  
Ieda Odiva Oliveira de SOUSA <sup>1</sup>  
Fabiola Bernardo CARNEIRO <sup>2</sup>  
Isabele Beserra Santos GOMES <sup>2</sup>  
Pablo Queiroz LOPES <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia / UFPB; <sup>2</sup> Professora do DCF/CCS/UFPB; <sup>3</sup>  
Orientador/Professor do DCF/CCS/UFPB.  
morganam.monteiro@hotmail.com  
pabloqueirozlopes@gmail.com

**RESUMO:** Na prática magistral, o alcance da terapêutica personalizada proporciona aos medicamentos manipulados diversas vantagens. Considerando que jujubas têm uma grande atração para crianças, foi planejado o desenvolvimento desses produtos como forma medicamentosa. O presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de jujubas contendo paracetamol, visto que é um fármaco bastante utilizado no meio pediátrico, e também a avaliação das características e estabilidade físico-química das jujubas, o teor total e a liberação do fármaco nos produtos obtidos. A formulação composta por espessante e agente gelificante foi selecionada como base por permanecer estável e conservar seu estado físico sólido a temperatura ambiente. Foram obtidas jujubas com peso médio de 7,29g. A análise do teor de fármaco apresentou 101,20% e um Desvio Padrão de 0,057. A análise de dissolução das jujubas demonstrou que a liberação do princípio ativo ocorre de maneira eficiente por um período de 60 dias após a fabricação. A técnica de preparo apresentou-se reprodutível, com baixa variabilidade de peso e dose entre as jujubas obtidas, além de

que o preparo simples em banho-maria favoreceu a viabilidade técnica da produção magistral das jujubas medicamentosas. Assim, conclui-se que obtivemos uma formulação estável, com dose e liberação de princípio ativo satisfatórios, além de palatáveis e com textura agradável ao mastigar.

**Palavras-chave:** Desenvolvimento Farmacotécnico; Jujuba; Paracetamol.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Lei nº 5991/73 define-se a farmácia como estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e officinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo a dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outro equivalente de assistência médica. Dentro desse contexto, a manipulação de medicamentos é uma parte integrante da função farmacêutica, cuja prática diminuiu em decorrência da ascensão mundial da indústria farmacêutica, mas a qual deve ser atribuída destacada importância por sua função social, que predominou durante séculos na sociedade (SZATKOWSKI, 2004).

As atividades das farmácias de manipulação passaram por um aumento significativo no que tange ao aumento da frequência e da prescrição dos medicamentos manipulados que consiste no alcance da terapêutica individualizada, que é proporcionada por esses produtos (OLIVEIRA, 2013).

Através do medicamento manipulado é possível adequar à terapêutica de acordo com as necessidades do paciente, incluindo idade, gênero e metabolismo, dentre outras particularidades. Outras vantagens do medicamento manipulado estão relacionadas diretamente ao produto, como



o ajuste da forma farmacêutica, a associação de substâncias ativas, manipulação de medicamentos não disponibilizados a nível industrial e o uso off-label de alguns medicamentos (BRITTO et al., 2017).

O desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos compreende atividades referentes ao estudo da formulação, determinação de sua qualidade, produção, estabilidade, eficácia terapêutica e segurança (ROCHA, 2015). Nesse contexto, a farmacotécnica, corresponde à técnica empregada para incluir ou veicular o fármaco em uma forma farmacêutica adequada à via de administração e ao objetivo terapêutico desejados (STORPIRTIS, 2011).

Para alcançar o objetivo de se desenvolver uma nova formulação, alguns fatores são de grande importância e devem ser levados em consideração, tais como a estabilidade do fármaco na nova forma farmacêutica e a estabilidade da própria formulação, uma vez que os excipientes presentes podem afetar a qualidade (VENTURA, 2011).

Para pacientes idosos e pediátricos, o uso dos medicamentos manipulados se destaca, pois na maioria dos casos não encontramos medicamentos na dose ou formas farmacêuticas adequadas disponíveis no mercado (FONSECA, 2016).

Principalmente em pediatria, as preparações magistrais se mostram vantajosas, pois permitem uma maior flexibilidade de doses, além de aumentarem a facilidade para a administração de medicamentos, através de ajustes na forma farmacêutica, o que pode ser observado, por exemplo, na trituração de comprimidos ou retirada do pó do invólucro das cápsulas, para obtenção de suspensões de uso infantil (PEREIRA et al, 2016).

O desenvolvimento de formulações pediátricas possui dois grandes desafios: elaborar uma forma farmacêutica que possibilite o ajuste preciso de doses, calculadas em conformidade com o peso corporal, e que seja agradável ao paladar. Para tanto, algumas características dessas formulações devem ser observadas, sendo a utilização de veículos aromatizados e/ou edulcorados na produção de medicamentos manipulados uma alternativa para o tratamento pediátrico (VENTURA, 2011).

Segundo Fontoura et al. (2013), balas de goma são atrativos, principalmente para crianças e jovens, e o desenvolvimento dessas balas, contendo fármacos como princípio ativo, constituem uma alternativa para facilitar a administração do medicamento bem como para favorecer a adesão terapêutica (DUTRA, 2013).

As jujubas são formas farmacêuticas mastigáveis, por isso apresentam a vantagem da liberação da substância ativa para a saliva durante a mastigação, que torna possível sua utilização tanto para tratamento local como sistêmico, após absorção através da mucosa bucal ou gastrintestinal, o que significa que o fármaco absorvido será distribuído para circulação sistêmica (SOUZA et al., 2016).

O Paracetamol é o medicamento de venda livre mais comumente usado para dores de pequena intensidade e como antitérmico por sua eficácia e segurança, quando administrado nas doses recomendadas (DUTRA, 2013).

O presente estudo objetivou desenvolver balas de goma contendo paracetamol para o tratamento de dor e febre especialmente em crianças ou pacientes com dificuldades de deglutição de comprimidos. Além de avaliar as características e estabilidade físico-química das gomas, seu tempo de

dissolução e liberação do paracetamol, bem como o teor total de fármaco nos produtos obtidos.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram propostas três formulações: F1, F2 e F3, com bases semelhantes, diferindo pela adição de gliceriana na formulação F2 e pela adição de gelificante na formulação F3. As formulações foram preparadas em escala de bancada, no Laboratório de Farmacotécnica do Centro de Ciências da Saúde da UFPB e suas composições estão detalhadas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Composição das formulações F1, F2 e F3

F1	F2	F3
Paracetamol	Paracetamol	Paracetamol
Espessante	Espessante	Espessante
-	Glicerina	-
-	-	Gelificante
Edulcorantes	Edulcorantes	Edulcorantes
Corante	Corante	Corante
Flavorizante	Flavorizante	Flavorizante
Conservante	Conservante	Conservante
Água destilada	Água destilada	Água destilada

Legenda: F= Formulação

Fonte: Autor

A partir do preparo das três formulações, selecionou-se a formulação que permaneceu estável e conservou o estado físico sólido em temperatura ambiente. Após a seleção da formulação estável, foram realizadas alterações nas proporções dos excipientes, a fim de obter as concentrações ideais para

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

cada componente na formulação, de modo que o produto final apresentasse textura agradável ao mastigar e sabor aprazível ao paladar. Conforme descrito na Tabela 2.

**Tabela 2.** Delineamento das concentrações dos excipientes

COMPOSIÇÃO	F1	F2	F3
<b>Edulcorante</b>	80%	40%	30%
<b>Gelificante</b>	2%	1,5%	1,3%
<b>Corante</b>	2gts	3gts	4gts
<b>Flavorizante</b>	3gts	4gts	5gts
<b>Espessante</b>	16%	16%	16%
<b>Conservante</b>	0,2%	0,2%	0,2%
<b>Água destilada q.s.p.</b>	100%	100%	100%

Legenda: gts = gotas; g = gramas; q.s.p. = quantidade suficiente para.

Fonte: Autor

As quantidades de espessante, conservante e água destilada foram mantidas constantes em todos os testes. Após o delineamento das concentrações de excipientes da base, o paracetamol foi incorporado à formulação base, de modo a obter uma concentração de 100mg por jujuba.

Para obtenção da quantidade de base a ser utilizada na manipulação das jujubas, foram preparadas amostras de jujubas contendo somente a base de excipientes e amostras de jujubas com a substância ativa, para obtenção do peso médio de ambas.

O cálculo do Fator de Deslocamento do fármaco ( $f$ ) foi realizado através da equação (FERREIRA, 2011):

$$f = \frac{[100(E - G)] + 1}{[(G)(X)]}$$

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

Onde: E = peso médio das jujubas contendo somente a base; X = concentração do ativo por jujuba; G = peso médio das jujubas com a substância ativa.

A quantidade de base a ser utilizada na manipulação das jujubas foi calculada como sendo (FERREIRA, 2011):

$$\text{Quantidade de base por jujuba} = E - (X.f)$$

Onde: E = peso médio das jujubas contendo somente a base; X = concentração do ativo por jujuba;  $f$  = fator de deslocamento do fármaco.

Para obter a quantidade total de base para a formulação, a quantidade de base por jujuba foi multiplicada pelo número de jujubas a serem produzidas, e acrescido 10%, considerando a perda durante o processo de produção. Do mesmo modo, a quantidade total de ativo foi calculada, multiplicando a dose unitária pelo número de jujubas, e acrescido 10% levando em consideração a perda.

Para obtenção da forma farmacêutica, o espessante foi hidratado com água destilada e posteriormente aquecido em banho-maria até completa solubilização.

Adicionou-se o edulcorante, o agente gelificante, o corante, e o flavorizante. Retirou-se do banho-maria e adicionou-se o paracetamol e o conservante, por fim completou-se o volume com água destilada em quantidade suficiente para 100%.

A formulação obtida foi transferida para os moldes de jujubas e aguardado para que ocorresse o processo de solidificação em temperatura ambiente, até a obtenção do produto final.

Os estudos preliminares de estabilidade física e química da formulação foram realizados em temperatura ambiente, por um período de três meses, durante o qual foram realizados os

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

testes de peso médio, doseamento, dissolução e características organolépticas das jujubas.

Foram pesadas, individualmente, 20 jujubas nos tempos 0, 60 e 90 dias, e calculados o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação. Pode-se tolerar não mais que duas unidades fora dos limites especificados que é de  $\pm 7,5\%$  (Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010).

As jujubas foram produzidas com concentração de 100mg de paracetamol por unidade. Para tanto, a solução final foi preparada com concentração de princípio ativo (PA) igual a 12,5 mg/mL. Essa concentração foi estabelecida considerando que os moldes eram compostos por poços de 8mL, o que teoricamente resultaria em uma concentração de 100mg de PA por jujuba: 12,5 mg de PA x 8mL = 100mg de paracetamol por jujuba.

O doseamento foi realizado em triplicata, nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias. A leitura da absorbância das amostras n1, n2 e n3 foi realizada em espectrofotômetro ultravioleta, com comprimento de onda igual a 243nm. Para cada tempo de análise foi calculada a média das absorbâncias das amostras n1, n2 e n3, e as concentrações foram obtidas a partir da equação (Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010):

$$[A] = \frac{Aa \cdot [P]}{Ap}$$

Onde: [A] = concentração da amostra; Aa = absorbância da amostra; [P] = concentração do padrão; Ap = absorbância do padrão.

O teor do fármaco nas jujubas foi calculado considerando a concentração do padrão de 12,5  $\mu\text{g/mL}$  como sendo 100%.

Cada jujuba foi dissolvida em água destilada aquecida a 40°C e filtrada para obtenção de uma solução estoque, da qual

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

pipetou-se um alíquota para um balão volumétrico de 10mL. O volume do balão foi aferido com água destilada, obtendo-se assim a solução de leitura.

A solução padrão de paracetamol foi preparada em HCl 0,1M, e com concentração final igual a 12,5 µg/mL.

A leitura da absorbância das soluções de leitura do padrão e da amostra foi realizada em espectrofotômetro ultravioleta, com comprimento de onda fixo em 243nm.

Para o teste de dissolução, o método utilizado como referência foi o método para comprimidos de paracetamol, que preconiza a utilização de meio de dissolução tamponado, constituído por tampão fosfato de pH 5,8, em cubas de 900mL, temperatura de 37°C, com aparato de pás e rotação de 50rpm durante 30 minutos (Farmacopéia Brasileira 5ª Ed, 2010).

O teste foi realizado em triplicata nos tempos 0, 60 e 90 dias. Por se tratar de uma nova forma farmacêutica, ainda não há métodos específicos para ensaios de dissolução de jujubas, portanto algumas modificações foram realizadas em relação ao método farmacopéico para comprimidos de paracetamol:

1. As jujubas foram cortadas em quatro partes iguais, considerando que são formas farmacêuticas mastigáveis e passam por um processo de desintegração mecânica;

2. A rotação utilizada para as pás foi de 100rpm, para que as jujubas permanecessem em agitação constante durante todo o teste, visto que são maiores e mais pesadas quando comparadas aos comprimidos de paracetamol;

3. O tempo de duração do teste foi estendido a uma hora e quinze minutos, até que houvesse completa dissolução das jujubas;

4. No decorrer do teste amostras de 5mL foram coletadas nos tempos 0, 15, 30, 60 e 75 minutos para determinar o teor

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

de fármaco liberado conforme a jujuba se dissolvia liberação total.

Para calcular o teor do fármaco liberado, foi construída uma curva de calibração de seis pontos, a partir da qual se obteve a equação da reta. As concentrações crescentes do padrão nos pontos da curva de calibração foram obtidas a partir de diferentes diluições de uma solução estoque de concentração igual a 250µg/mL, conforme a Tabela 3.

**Tabela 3.** Preparo dos pontos da curva de calibração

PONTOS	VOL. PIPETADO DA S.E. (µL)	[PA]NA S.L. (µg/mL)
I	160	4
II	240	6
III	320	8
IV	400	10
V	480	12
VI	560	14

Legenda: Vol. = volume; S.E. = solução estoque; [PA] = concentração de paracetamol; S.L. = solução de leitura.

Fonte: Autor

Para obter a solução de leitura, cada volume pipetado foi transferido para um balão volumétrico de 10 mL e o volume foi aferido com tampão fosfato pH 5,8. A leitura da absorbância dos pontos da curva de calibração e das amostras coletadas nos tempos 0, 15, 30 e 60 minutos do teste de dissolução, foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 243nm.



As características organolépticas foram avaliadas, nos tempos de 0, 30, 60 e 90 dias, nos quais foram analisados os aspectos de aparência, cor e aroma das jujubas.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o preparo das três formulações (F1, F2 e F3), a formulação 3 foi selecionada, por ter sido a única que permaneceu estável e conservou o estado físico sólido a temperatura ambiente.

Após a seleção da formulação 3 e realização dos testes de proporções dos excipientes, os melhores resultados foram obtidos com concentrações de Edulcorante 40%, Gelificante 1,3%, 2 gotas de corante e 4 gotas de flavorizante, que foram as concentrações ideais para obtenção de jujubas palatáveis e de textura agradável ao mastigar.

**Tabela 4.** Composição da formulação final

<b>COMPONENTE</b>	<b>QUANTIDADE</b>
<b>Paracetamol</b>	1,25%
<b>Gelificante</b>	1,3%
<b>Corante</b>	2gts
<b>Flavorizante</b>	4gts
<b>Espessante</b>	16%
<b>Conservante</b>	0,2%
<b>Edulcorante</b>	40%
<b>Água destilada q.s.p.</b>	100%

Legenda: gts = gotas; q.s.p.= quantidade suficiente para. Fonte: Autor

Após o preparo das amostras de jujubas contendo apenas a base e das amostras de jujubas contendo a substância ativa, as unidades foram pesadas para obtenção

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

dos respectivos pesos médios, sendo o peso médio das jujubas contendo a base (E), igual a 6,88g; e o peso médio das jujubas com a substância ativa (G), igual a 7,29g.

O Fator de Deslocamento ( $f$ ) do fármaco calculado e obtido o valor igual a 0,94. A quantidade de base a ser utilizada na manipulação das jujubas foi calculada a partir do valor do fator de deslocamento, sendo a quantidade de base necessária por jujuba igual a 6,78g.

Cálculos:

Quantidade de base deslocada pelo ativo para jujuba =  
0,1g (Paracetamol) x 0,94=0,094

Quantidade de base por jujuba = 6,88g – 0,094g = 6,8g

Quantidade Total de base necessária = 6,8g x 10= 67,8g  
+ 10%= 74,58g

Quantidade Total de ativo necessário=0,1g x 10=1,0g +  
10%= 1,1g

Foram pesadas, individualmente, e calculado o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os limites, superior e inferior, especificados para o peso de cada goma, foram calculados a partir do valor da média  $\pm 7,5\%$ .

Todos os valores calculados nos tempos 0, 60 e 90 dias estão descritos na Tabela 5.

Para cada análise realizada, os valores obtidos demonstram que as amostras estão dentro dos limites especificados, visto que não houve nenhuma unidade fora do intervalo de  $\pm 7,5\%$  do valor da média.

Todas as amostras analisadas nos tempos 0, 60 e 90 dias apresentaram uma baixa variação de peso, com coeficientes de variação inferiores ao limite de referência, que aceita valores de CV(%)  $\leq 5\%$ .

**Tabela 5.** Peso médio, limites de peso superior e inferior, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV%) dos tempos 0, 60 e 90 dias (D)

PARÂMETROS	TEMPO		
	D0	D60	D90
<b>Peso médio (g)</b>	9,49	9,48	9,41
<b>Limite inferior (g)</b>	8,78	8,77	8,70
<b>Limite superior (g)</b>	10,20	10,19	10,11
<b>DP</b>	0,13	0,14	0,09
<b>CV (%)</b>	1,34	1,44	0,97

Legenda: D = dias

Fonte: Autor

O doseamento foi realizado em triplicata, nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias. Para cada tempo de análise foi calculada a média das absorvâncias das amostras n1, n2 e n3, e calculadas as respectivas concentrações. O teor do fármaco nas jujubas foi calculado considerando a concentração do padrão de 12,5 µg/mL como sendo 100%. A partir das concentrações obtidas em cada ponto de análise, foram calculados a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação correspondente (Tabela 6).

Os valores obtidos demonstram que todas as amostras encontram-se dentro do limite aceitável de tolerância entre 90-110% (Farmacopéia Brasileira 5ª edição, 2010).

O coeficiente de variação entre as concentrações obtidas nos tempos analisados foi de 0,453%, que demonstra não haver variações significativas de dose entre as jujubas analisadas, visto que os valores de referência indicam que até 5% são consideradas variações baixas.

**Tabela 6.** Concentração e teor (%) de paracetamol das amostras analisadas nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias

<b>TEMPO (dias)</b>	<b>CONCENTRAÇÃO (µg/mL)</b>	<b>TEOR (%)</b>
<b>0</b>	12,61	100,88
<b>30</b>	12,72	101,72
<b>60</b>	12,60	100,79
<b>90</b>	12,68	101,42
<b><math>\bar{x}</math></b>	12,65	101,20
	<b>DP</b>	0,057
	<b>CV(%)</b>	0453

Fonte: Autor

O teste de dissolução foi realizado em triplicata, nos intervalos de tempo de 0, 60 e 90 dias. No decorrer de cada teste, amostras foram coletadas nos tempos 0, 15, 30, 60 e 75 minutos, feita a leitura da absorbância em espectrofotômetro com comprimento de onda de 243nm, e obtidos os valores de absorbância das amostras n1, n2 e n3 em cada ponto.

Para o cálculo das concentrações das amostras foi construída uma curva de calibração com seis pontos e obtida a equação da reta.

A leitura dos pontos da curva de calibração também foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 243nm, os resultados estão descritos na Tabela 7.

A partir desses dados, foi construído o gráfico (Figura 1) e obtida a equação da reta.

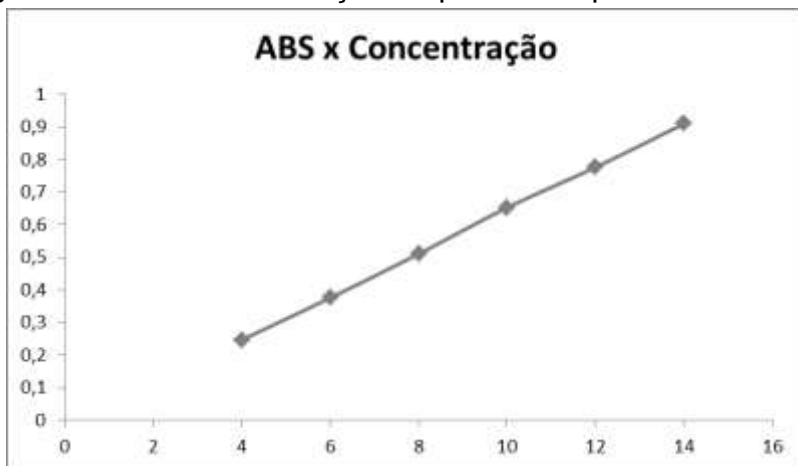
DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

**Tabela 7.** Concentração de paracetamol e absorvância correspondente a cada ponto da curva de calibração

CONCENTRAÇÃO ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABSORVÂNCIA
4	0,2468
6	0,3755
8	0,5107
10	0,6527
12	0,7765
14	0,9104

Fonte: Autor

**Figura 1.** Curva de calibração do padrão de paracetamol



Fonte: Autor

$$\text{Equação da reta: } y = 0,0666x - 0,0208$$

$$R^2 = 0,9998$$

O valor de  $R^2 = 0,9998$ , demonstra a linearidade da curva.

Com base na equação da reta  $y = 0,0666x - 0,0208$  e nos valores das médias da absorvância obtidos para as amostras

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

n1, n2 e n3 em cada ponto analisado, foram calculadas as concentrações correspondentes.

Pôde-se então, determinar o teor de fármaco que era liberado conforme a jujuba se dissolvia até liberação total. O teor em porcentagem foi calculado considerando um padrão de concentração igual a 12,5 µg/mL como sendo 100%. Os resultados seguem descritos na Tabela 8.

**Tabela 8.** Perfil de dissolução das jujubas e liberação do paracetamol das análises realizadas em 0, 60 e 90 dias (D)

Tempo (min)	D0		D60		D90	
	[ ] (µg/mL)	Teor (%)	[ ] (µg/mL)	Teor (%)	[ ] (µg/mL)	Teor (%)
0	0,24	1,92	0,15	1,22	0,21	1,67
15	3,87	30,99	3,65	29,19	3,54	28,34
30	5,16	41,51	4,90	39,19	4,55	36,38
60	10,06	80,48	10,02	80,16	8,93	71,41
75	12,59	100,53	12,51	100,05	11,76	94,04

Legenda: [ ] = Concentração

Fonte: Autor

A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que a liberação do fármaco no meio é diretamente proporcional à dissolução da jujuba. Nos tempos 0 e 60 dias a dissolução das jujubas se deu por completo, havendo liberação total do princípio ativo aos 75 minutos do teste. Já no teste de 90 dias

não houve dissolução completa da jujuba, resultando numa liberação incompleta do paracetamol, que atingiu o teor de 94,04% de Princípio Ativo liberado aos 75 minutos de teste.

Analisando os valores calculados, observa-se que até os 60 dias, a dissolução das jujubas e liberação do Princípio Ativo ocorreu de forma eficaz, uma vez que houve a liberação total da dose contida. O mesmo não se aplica aos 90 dias, visto que houve uma dissolução e liberação incompleta da dose. Para tanto, a hipótese é que, com o passar do tempo, tenha havido uma perda de água na forma farmacêutica, o que corrobora com a ligeira diminuição do peso médio das jujubas neste tempo de análise, deixando as jujubas um pouco mais rígidas e dificultando sua dissolução.

Através da análise realizada nos tempos de 0, 30, 60 e 90 dias, comprovou-se a estabilidade das características organolépticas avaliadas. Os aspectos de aparência, cor e aroma não sofreram alterações em nenhum dos tempos de análise e as jujubas permaneceram com aparência límpida, cor vermelha e aroma característico de morango.

#### **4 CONCLUSÕES**

Os resultados apresentados possibilitaram inferir que o desenvolvimento farmacotécnico de jujuba medicamentosa contendo Paracetamol, se apresenta viável para reprodução da técnica visto que:

A formulação de base composta por espessante e gelificante é estável e conserva seu estado físico sólido a temperatura ambiente;

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

Ajustes nas proporções dos excipientes possibilitaram a obtenção de jujubas palatáveis e de textura agradável ao mastigar, apresentando baixa variabilidade de peso e dose;

O processo de manipulação das jujubas favorece a viabilidade técnica do preparo de jujubas medicamentosas em laboratório magistral;

Através da análise em Espectroscopia no Ultravioleta foi comprovado que as jujubas apresentam a dose pré-estabelecida e veiculada na formulação;

A dissolução e liberação do princípio ativo ocorrem de maneira eficiente por um período de 60 dias após a fabricação;

Obteve-se uma formulação estável, com dose e liberação de princípio ativo satisfatório.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVELAR, M.H.M.; RODRIGUES, C.G.; ARRUDA, A.C.; SILVA, E.C.; CARLOS, L.A. **Desenvolvimento de balas de goma elaboradas com frutas do Cerrado**. Magistra, Cruz das Almas – BA, v. 28, n.1, p.21-28, Jan./Mar.2016.

AZEVEDO, R.A.; QUEIROZ, M.B.; HERNANDES, T.; FADINI, A.L.; & SILVA, L.B. **Bala de fruta estruturada com colágeno e gelatina**. Anais do Congresso Interinstitucional de Iniciação Científica, Campinas, SP, Brasil, 2013.

BONFILIO, R. et al. **Farmácia Magistral: Sua importância e seu perfil de qualidade**. Revista Baiana de Saúde Pública, v. 34, n. 3, p. 653–664, 2010.

BORBA, B.H.G.; LOPES, L.L.B.T. **Adesão ao uso de medicamentos manipulados pela população de Sete Lagoas-MG no tratamento medicamentoso**. Trabalho de conclusão de curso - Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas, MG, Brasil, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 5ª edição. Brasília, DF, 2010.

BRITTO, J.F.; MESSIAS, G.C.; SOUZA, E.P.; ARAÚJO, T.T.; PRADO, N.M.B.L. **Utilização de preparações magistrais extemporâneas em pacientes pediátricos de um hospital público**. Revista Saúde.com, 2017.

DUTRA, J.A. **Uso de paracetamol encapsulado como marcador para avaliação da segurança e da eficácia dos produtos manipulados em**



DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

**farmácias do Distrito Federal.** Trabalho de conclusão de curso - Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil, 2013.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** São Paulo: Pharmabooks Editora, 4ª ed, v.2, 673 p., 2011.

FONSECA, J.E.N.S. **Avaliação da qualidade físico-química e organoléptica do medicamento dipirona sódica solução oral gotas 500mg/mL produzida nas farmácias de manipulação na cidade de Santo Antônio de Jesus-BA.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Maria Milza, Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil, 2016.

FONTOURA, L.M.; CORREA, A.F.; VICENTE, J.; MELEIRO, C.H.A.; FORALOSSO, F.B. **Formulação de balas enriquecidas com ferro, cálcio, betacaroteno, licopeno e vitamina C.** Acta Tecnológica, Vol. 8, N° 2; 2013.

GHANEM, C.; PÉREZ, M.; MANAUTOU, J.; MOTTINO, A. **Acetaminophen From Liver To Brain: New Insights Into Drug Pharmacological Action and Toxicity.** Pharmacological Research, 1016.

LOCHINI, T.F.; BARIN, C.S.; TAVANTI, V.K. **Avaliação da qualidade de cápsulas e comprimidos de Paracetamol.** Unopar Científica, v.6, Londrina, 2007.

LOPESJ.; MATHEUS, M.E. **Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem).** Revista Brasileira de Farmácia 93(4): 411-414, 2012.

MOREIRA, J.R.M. **Intoxicações por Paracetamol: Metabolismo, Mecanismos de Toxicidade e Novas Abordagens da Terapêutica.** Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Julho 2016.

OLIVEIRA, J.G.S. **Manipulação como alternativa magistral a produtos suspensos pela indústria.** Dissertação de mestrado em Biotecnologia farmacêutica. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2013.

PEREIRA, A.C.S.; MIRANDA, E.S.; CASTILHO, S.R.; FUTURO,D.O.; TEIXEIRA, L.A.; PAULA, G.R. **Medicamentos magistrais em recém-nascidos e crianças hospitalizadas.** Revista Paulista de Pediatria. São Paulo, 2016.

ROCHA, T.A.L. **Desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da qualidade e estabilidade da formulação em gel de dicloridrato de clorexidina de liberação controlada.** Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em inovação Tecnológica e Propriedade Intelectual do Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2015.

SANTOS, C.C.O.; MORAES, M.O. **Hepatotoxicidade por paracetamol.** Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba. Pindamonhangaba-SP, 2014.

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE JUJUBA MEDICAMENTOSA  
CONTENDO PARACETAMOL

SCHAYDEGGER, C.P.; FERNANDES, S.G.M.; MULLER, W.C.; SEVERI, J.A.; VILLANOVA, J.C.O. **Desenvolvimento de goma medicamentosa de gelatina contendo extrato aquoso das cascas dos frutos da jaboticabeira.** XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba, out.2016.

SILVA, A. C. P.; OLIVEIRA, C. V. S.; CAVALHEIRO, M. V. S.; MIRANDA M. C. C. **Desafios para a rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária: o caso dos medicamentos manipulados.** Ciências de Saúde Coletiva. 2011;15 (Supl.) 3:3371-80.

SOUZA, S.F.Z.; ANDRADE, L.S.; LIMA, E.C.S.; ALVES, M.A.R.; SRUR, A.U.O.S. **Desenvolvimento de bala de açai adicionada de cafeína.** Acta Tecnológica v.11, nº 2, 2016.

STORPIRTIS, S.; GOLNÇALVES, J.E.; CHIAM, C.; GAY, M.N.

**Biofarmacotécnica** – Ciências Farmacêuticas. 1ª Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SZATKOWSKI, L.T.D.; OLIVEIRA, C.L. **Uso de medicamentos manipulados no município de Toledo.** Infarma,v.16, nº 1-2 -Brasília, DF, 2004.

VALENTE, S.C.C.G.J. **Formas Farmacêuticas em Pediatria.** Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências e Tecnologia do Departamento de Química e Farmácia- Universidade do Algarve, 2014.

## CAPÍTULO 34

# DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO CONTENDO CORANTE NATURAL

Jannyne Cabral Brasileiro LACERDA <sup>1</sup>

Ieda Odiva Oliveira de SOUSA <sup>1</sup>

Alícia Maria Rocha do AMARAL <sup>1</sup>

Fabíola Bernardo CARNEIRO <sup>2</sup>

Pablo Queiroz LOPES<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Professora do DCF/CCS/UFPB; <sup>3</sup>  
Orientador/Professor do DCF/CCS/UFPB.  
jannynecabral@gmail.com  
pabloqueirozlopes@gmail.com

**RESUMO:** Com o propósito de melhoria da adesão infantil aos medicamentos, estão surgindo novas formas farmacêuticas, como o pirulito. Além disso, devido aos malefícios, os corantes artificiais estão sendo substituídos pelos naturais, como a betalaína. O presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento farmacotécnico de pirulito medicamentoso contendo corante natural, bem como determinar os parâmetros de qualidade, frente a: doseamento, peso médio, pH, dureza e características organolépticas, além de levantar dados de análise sensorial do produto em questão. Com isso, foi possível desenvolver uma formulação capaz de mascarar o sabor do fármaco. Os testes de estabilidade foram realizados no tempo 0, 30, 60 e 90 dias. A análise total de fármaco foi avaliada e obteve-se 101,04% de teor nas amostras. Os pirulitos apresentaram peso médio igual a 7,67g. Com relação ao pH (5,92) e a dureza (>34Kgf), foi observado um resultado

satisfatório. No que se refere à aceitação sensorial, foi utilizada a escala hedônica, onde 54% do público relatou “gostar muitíssimo” do produto, o que influenciou de forma positiva na intenção de compra. Analisando os resultados obtidos pode-se observar que o pirulito foi bem aceito pelo público, com índice de aceitabilidade de 94,2%. Dessa forma, os resultados permitiram demonstrar que a formulação desenvolvida no estudo, permaneceu estável, com dose adequada, além de apresentar qualidade e características organolépticas e sensoriais satisfatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Desenvolvimento farmacotécnico. Pirulito. Análise sensorial.

## 1 INTRODUÇÃO

A farmacotécnica é uma área da ciência farmacológica responsável pela produção e desenvolvimento de medicamentos, através de operações farmacêuticas, levando-se em consideração o efeito terapêutico e a estabilidade desejada, bem como a forma ideal de administração e dispensação de doses individualizadas, garantindo a possibilidade de personalizar a terapia medicamentosa. O procedimento farmacotécnico tem como principal objetivo a obtenção de um medicamento manipulado com uma forma farmacêutica ideal para maior absorção do princípio ativo, conforme tratamento (BRANDÃO, 2012; FERREIRA, 2011).

Frente às formas farmacêuticas existentes é premente a necessidade da criação de bases farmacêuticas inovadoras para que sejam incorporados fármacos, com dosagem e formulação apropriadas para as crianças. Devido a isso, as formas e os formatos dos medicamentos começaram a sofrer

modificações, com o objetivo de proporcionar uma melhoria na terapêutica e uma melhor adesão no tratamento por parte desses pacientes, visto que muito deles tem uma dificuldade maior de ingerir determinadas formas farmacêuticas, devido à forma e o gosto não tão agradáveis. Como forma de facilitar a administração de fármacos para o público infantil, estão cada vez mais sendo utilizados medicamentos com formas e gostos específicos, como o pirulito (CABRAL, 2015; PINTO & BARBOSA, 2008).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (1978), o pirulito é *uma* bala dura, em formato característico e suportado por uma haste. Devem ser confeccionados com matéria prima *sã*, limpa, isenta de matéria terrosa, parasitos e detritos animais ou vegetais.

A incorporação de princípios ativos em confeitos se apresenta como alternativa potencial para desenvolvimento magistral de novas formas farmacêuticas (AVELAR et al., 2016). Estes produtos compreendem formas farmacêuticas sólidas, edulcoradas, flavorizadas e com formatos variados obtidos por moldagem, sendo uma de suas vantagens o fato de possuírem sabor e textura agradáveis, o que possibilita mascarar o sabor amargo de alguns princípios ativos, fator que contribui positivamente para uma melhor adesão ao tratamento (SCHAYDEGGER et al., 2016).

Além disso, o pirulito tem como ponto positivo a característica de se dissolver lentamente na boca, liberando o fármaco para absorção através da mucosa oral e sublingual, ou para ação local. Uma parte do ativo dissolvido na saliva é ingerida e absorvida no trato gastrointestinal, evitando o efeito de primeira passagem hepática (FERREIRA, 2010).

É importante ressaltar que os medicamentos em forma de balas e chocolates devem ser prescritos por um médico e mantidos longe do alcance das crianças, assim, evita-se que consuma o produto como se fosse um doce (LIMA, 2009).

Dependendo dos ingredientes ativos presentes no pirulito, muda-se sua indicação. Segundo Ferreira (2010), diversos fármacos podem ser incorporados a essas bases farmacêuticas inovadoras; como os anestésicos e os anti-inflamatórios, por exemplo, o paracetamol.

O paracetamol é o medicamento de venda livre mais usado para dores de pequena intensidade por sua eficácia e segurança, quando administrado nas doses recomendadas. Porém, possui elevado risco hepatotóxico se utilizado de forma prolongada ou em doses elevadas (LOPES, 2012; SANTOS, 2014). Tem como principal indicação o alívio da dor e eliminação ou prevenção da febre. Após a administração oral, a absorção do paracetamol no trato gastrointestinal é rápida e praticamente total (DUTRA, 2013).

As formulações farmacêuticas para crianças, geralmente, possuem na sua composição os corantes. O número de corantes artificiais, comprovadamente inócuos à saúde é pequeno. Assim, muitos estudos sobre fontes, extração e estabilidade de corantes naturais têm sido efetuados com o intuito de permitir sua utilização em detrimento dos artificiais (CONSTANT, 2002).

Os corantes naturais podem apresentar o mesmo poder de tingimento dos corantes sintéticos quando obtidos de forma adequada e manipulados corretamente. As betalaínas, por exemplo, são encontradas principalmente na ordem de vegetais Centrospermeae, a qual pertence à beterraba - *Beta vulgaris* (FOOD INGREDIENTS, 2016). Então, a utilização de corantes

naturais é uma boa alternativa para substituir os artificiais, até porque trazem benefícios à saúde por apresentarem pigmentos antioxidantes e anti-inflamatórios.

A análise sensorial é definida pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 1993) como a disciplina científica usada para evocar, medir, analisar e interpretar reações das características dos alimentos e materiais como são percebidas pelos sentidos da visão, olfato, gosto, tato e audição (FERREIRA, 2010; DUTCOSKY, 2011).

De acordo com Cleber (2018), "sensorial" pode ser entendido como uma característica que permite uma conexão entre a percepção e os sentidos quando o produto ainda está na embalagem, durante a aplicação e a sensação pós-sensação. Todos os ingredientes de uma fórmula afetam as qualidades sensoriais do produto final. O impacto sensorial em um produto final dá ao consumidor uma mensagem da marca, bem como os aspectos emocionais (TEIXEIRA, 2009).

Com base na ideia do desenvolvimento de uma nova formulação e com a intenção de preencher a necessidade crescente da população, o objetivo deste estudo foi desenvolver um pirulito contendo corante natural e com potencial farmacológico, como produto inovador que atenda às necessidades dos pacientes infantis. Além de avaliar as características e estabilidade físico-química dos pirulitos, a dureza, o pH, o teor total de fármaco nos produtos obtidos, bem como avaliar os aspectos sensoriais dos mesmos.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram propostas quatro formulações: F1, F2, F3 e F4 com bases semelhantes, diferindo pela variação de sacarose,

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

espessante, edulcorante e corante. As formulações foram preparadas em escala de bancada, no Laboratório de Farmacotécnica do Departamento de Ciências Farmacêuticas.

A partir do preparo das quatro formulações, selecionou-se a formulação F4, que mais agradou no quesito da dureza e aparência. Após a seleção da formulação, foram realizadas alterações nas proporções dos excipientes, a fim de obter as concentrações ideais para cada componente na formulação.

Após o delineamento das concentrações de excipientes da base, o paracetamol foi incorporado à formulação base, de modo a obter uma concentração de 100 mg por pirulito.

Para obtenção da quantidade de base a ser utilizada na manipulação dos pirulitos, foram preparadas amostras de pirulitos contendo somente a base de excipientes e amostras de pirulitos com a substância ativa, para obtenção do peso médio de ambas.

Para obtenção da quantidade total de base para a formulação, a quantidade de base por pirulito foi multiplicada pelo número de pirulitos a serem produzidos, e acrescido 10%, considerando a perda durante o processo de produção. Do mesmo modo, a quantidade total de ativo foi calculada, multiplicando a dose unitária pelo número de pirulitos, e acrescido 10% levando em consideração a perda.

O processo de manipulação consistiu em inicialmente obter o corante natural, onde a água destilada utilizada na formulação foi colocada em contato com a beterraba para que pudesse extrair a coloração sob aquecimento. Em seguida, a sacarose e o espessante foram hidratados com 20 mL de água destilada corada e posteriormente aquecidos para completa solubilização. Ao atingir a temperatura pré-estabelecida adicionou-se o paracetamol previamente dissolvido em 5mL de



DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

água destilada corada. Ao atingir a temperatura ideal, retirou-se da placa aquecedora e adicionou-se o flavorizante. A formulação obtida foi transferida para os moldes onde foram colocadas as hastes antes da massa esfriar. Em seguida foi submetida à refrigeração, até a obtenção do produto final (Figura 1).

**Figura 1.** Produto final.



Fonte: Próprio autor

Os estudos preliminares de estabilidade física e química da formulação foram realizados em triplicada, nos tempos 0,30,60 e 90 dias, durante o qual foram realizados os testes de peso médio, doseamento, dureza, pH e características organolépticas dos pirulitos.

Para o teste de peso médio, foram pesados, individualmente, 20 pirulitos, e então calculados o peso médio, o desvio padrão e o coeficiente de variação.

O doseamento foi realizado com 3 amostras de pirulitos, em espectrofotômetro ultravioleta, com comprimento de onda igual a 243nm, onde foi obtido a leitura da absorbância das amostras n1, n2 e n3. Para cada tempo de análise foi calculada a média das absorbâncias e as concentrações das amostras.

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

Os pirulitos foram produzidos com concentração de 100mg de paracetamol por unidade. Para tanto, a solução final foi preparada com concentração de princípio ativo (PA) igual a 500 mg/mL.

Para o teste de dureza, foi utilizado o equipamento durômetro, onde 10 amostras de pirulitos foram submetidas a uma pressão mecânica medida em Kilogramas-Força (Kgf) até o rompimento dos mesmos. O valor médio foi obtido através da média das 10 determinações.

O pH foi realizado com 3 amostras de pirulitos, onde cada pirulito foi dissolvido em água destilada aquecida a 45°C e, após atingir temperatura ambiente, procedeu-se à determinação da leitura do pH através da imersão do eletrodo do pHmetro de bancada na solução da amostra.

As características organolépticas foram avaliadas, nos tempos de 0, 30, 60 e 90 dias, nos quais foram analisados os aspectos de aparência, cor e aroma dos pirulitos.

Para realização da análise sensorial e obtenção dos resultados, o projeto foi submetido inicialmente à aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa – CEP. A realização do teste reuniu 100 pessoas não treinadas, sendo estes funcionários e alunos da UFPB, Campus I. A convocação dos indivíduos foi realizada mediante divulgação prévia. Na realização das análises sensoriais foram utilizados formulários de Aceitação Sensorial, através dos quais avaliará os atributos: aparência, cor, aroma, sabor, consistência e aceitação global do produto.

Os provadores atribuíram valores às variáveis sensoriais, numa escala hedônica estruturada mista de nove pontos (1= desgostei muitíssimo; 5 = nem gostei/nem desgostei; 9 = gostei muitíssimo). Também foi avaliada a intenção de compra, em que o provador instruído, utilizou o

formulário que consta de uma escala hedônica estruturada mista de cinco pontos (1 = jamais compraria; 3 = talvez comprasse/talvez não comprasse; 5 = compraria).

Além disso, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, que autoriza a participação voluntária do provador na pesquisa.

Para a avaliação dos resultados foi possível calcular média, desvio padrão e índice de aceitabilidade (IA), este através da expressão:  $IA (\%) = A \times 100 / B$  (onde: A = nota média obtida ao produto; B = nota máxima dada ao produto).

Os testes foram realizados em cabines de análise sensorial, utilizando luz branca, longe de ruídos e odores, em horários previamente estabelecidos. A amostra foi padronizada e servida, em vidros de relógio, junto com bolacha e água, e foi orientado a entre uma análise e outra fazer uso das mesmas, para remoção do sabor residual.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após a seleção da formulação F4, foram propostas três formulações (F4.1, F4.2 e F4.3) variando as proporções dos excipientes da formulação selecionada (F4), com a finalidade de otimizar os parâmetros de qualidade. Em seguida aos testes de proporções dos excipientes, a formulação F4.3 foi selecionada por ter apresentado sabor agradável e características de textura agradável. Os melhores resultados foram obtidos com concentrações de sacarose 36% e 25 gotas de flavorizante, que foram as concentrações ideais para obtenção de pirulitos palatáveis e de textura agradável.

**Tabela 1.** Composição da formulação final (F4.3).

<b>COMPONENTE</b>	<b>QUANTIDADE</b>
<b>Paracetamol</b>	<b>0,5g</b>
<b>Sacarose</b>	<b>36%</b>
<b>Corante</b>	<b>5%</b>
<b>Flavorizante</b>	<b>25gts</b>
<b>Espessante</b>	<b>16%</b>
<b>Água destilada</b>	<b>20%</b>

Legenda: gts = gotas

Fonte: Próprio autor

Para o cálculo de fator de deslocamento foram preparadas amostras de pirulito contendo apenas a base e amostras de pirulitos contendo a substância ativa, em seguida, as unidades foram pesadas para obtenção dos respectivos pesos médios, sendo o peso médio dos pirulitos contendo a base (E), igual a 7,58g; e o peso médio dos pirulitos com a substância ativa (G), igual a 7,67g.

O Fator de Deslocamento ( $f$ ) do fármaco calculado e obtido o valor igual a 0,94. A quantidade de base a ser utilizada na manipulação dos pirulitos foi calculada a partir do valor do fator de deslocamento, sendo a quantidade de base necessária por pirulito igual a 7,486g.

Em relação ao peso médio, foram pesados, individualmente, 20 pirulitos. Os limites, superior e inferior, especificados para o peso de cada pirulito foram calculados a partir do valor da média  $\pm 7,5\%$ . Todos os valores calculados nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Peso médio, limites de peso superior e inferior, desvio padrão (DP) e coeficiente de variação (CV%) dos tempos 0, 30, 60 e 90 dias (D).

PARÂMETROS	TEMPO			
	D0	D30	D60	D90
PESO MÉDIO (g)	7,58	7,61	7,75	7,74
LIMITE INFERIOR (g)	7,10	7,24	7,10	7,01
LIMITE SUPERIOR (g)	8,00	8,10	8,10	8,10
DP	0,29	0,26	0,31	0,30
CV (%)	3,66	3,27	3,81	3,90

Fonte: Próprio autor

Para cada análise realizada, os valores obtidos demonstram que as amostras estão dentro dos limites especificados, visto que não houve nenhuma unidade fora do intervalo de  $\pm 7,5\%$  do valor da média. Todas as amostras analisadas nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias apresentaram uma baixa variação de peso, com coeficientes de variação inferiores ao limite de referência, que aceita valores de  $CV(\%) \leq 5\%$ .

O doseamento foi realizado nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias. Para cada tempo de análise foi calculada a média das absorbâncias das amostras n1, n2 e n3, e calculadas as respectivas concentrações. Para o cálculo das concentrações das amostras foi construída uma curva de calibração com seis pontos e obtida à equação da reta. A leitura dos pontos da curva de calibração também foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 243nm, os resultados estão descritos na Tabela 3.

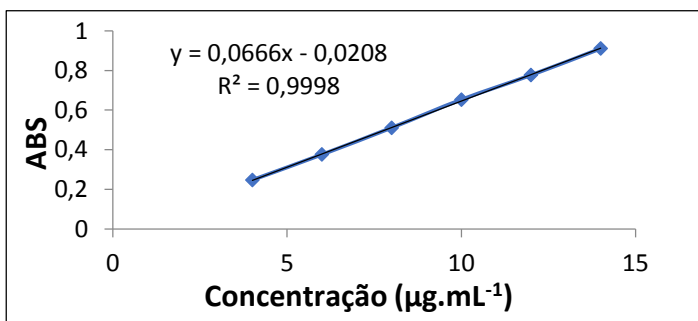
**Tabela 3.** Concentração de paracetamol e absorvância correspondente a cada ponto da curva de calibração.

CONCENTRAÇÃO ( $\mu\text{g/mL}$ )	ABSORVÂNCIA
4	0,2468
6	0,3755
8	0,5107
10	0,6527
12	0,7765
14	0,9104

Fonte: Próprio autor

A partir desses dados, foi construído o gráfico e obtida a equação da reta, onde o valor de  $R^2 = 0,9998$  demonstra a linearidade da curva.

**Figura 2.** Curva de calibração do padrão de paracetamol.



Fonte: Próprio autor

Com base na equação da reta  $y = 0,0666x - 0,0208$  e nos valores das médias da absorvância obtidos para as amostras n1, n2 e n3 em cada ponto analisado, foram calculadas as concentrações correspondentes.

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

Foi possível, portanto, quantificar o teor do fármaco nos pirulitos. Para isso, o teor foi calculado considerando a concentração do padrão de 10 µg/mL como sendo 100%. A partir das concentrações obtidas em cada ponto de análise, foram calculados a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação correspondente (Tabela 4).

**Tabela 4.** Concentração e teor (%) de paracetamol das amostras analisadas nos tempos 0,30, 60 e 90 dias.

<b>TEMPO (DIAS)</b>	<b>CONCENTRAÇÃO (µg/mL)</b>	<b>TEOR (%)</b>
<b>0</b>	<b>0,62</b>	<b>97,84</b>
<b>30</b>	<b>0,66</b>	<b>103,13</b>
<b>60</b>	<b>0,66</b>	<b>103,94</b>
<b>90</b>	<b>0,62</b>	<b>99,24</b>
<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>0,64</b>	<b>101,04</b>
	<b>DP</b>	<b>0,024</b>
	<b>CV (%)</b>	<b>3,715</b>

Fonte: Próprio autor

Os valores obtidos demonstram que todas as amostras encontram-se dentro do limite aceitável de tolerância entre 90-110% (Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010).

O coeficiente de variação entre as concentrações obtidas nos tempos analisados foi de 3,715%, o qual demonstra que não houve variações significativas de dose entre os pirulitos analisados, visto que os valores de referência indicam que até 5% são consideradas variações baixas.

A dureza foi realizada nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias. Para cada tempo de análise, foi calculada a média das forças, conforme descrito na Tabela 5.

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

**Tabela 5.** Dureza do pirulito nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias.

<b>TEMPO (DIAS)</b>	<b>FORÇA (Kgf)</b>
<b>0</b>	<b>34,92</b>
<b>30</b>	<b>34,51</b>
<b>60</b>	<b>35,00</b>
<b>90</b>	<b>34,82</b>
<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>34,81</b>

Fonte: Próprio autor

Os pirulitos obtiveram média de dureza > 34 Kgf, sendo um resultado positivo, pois o ideal é que o produto não possua consistência pegajosa e viscosa, visto que por se tratar de uma bala dura, a principal característica é de se apresentar duro e quebradiço (ANVISA, 1978).

O pH foi realizado nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias. Para cada tempo de análise, foi determinado o pH de três amostras de pirulito e, então foi calculado a sua média, conforme descrito na Tabela 6.

**Tabela 6.** pH do pirulito nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias.

<b>TEMPO (DIAS)</b>	<b>pH</b>
<b>0</b>	<b>6,11</b>
<b>30</b>	<b>5,70</b>
<b>60</b>	<b>5,57</b>
<b>90</b>	<b>6,30</b>
<b><math>\bar{x}</math></b>	<b>5,92</b>

Fonte: Próprio autor

Os valores obtidos demonstram que o pH das amostras se encontram dentro do limite aceitável de tolerância entre 5 - 9 (LIMA, 2016).



Os aspectos de aparência, cor e aroma não sofreram alterações em nenhum dos tempos de análise e os pirulitos permaneceram com aparência límpida, cor laranja e aroma característico de laranja. Através da análise realizada nos tempos de 0, 30, 60 e 90 dias, comprovou-se a estabilidade das características organolépticas avaliadas.

Em relação a análise sensorial, as amostras foram avaliadas por 100 pessoas sendo 60 mulheres com faixa etária entre 20 e 58 anos e 40 homens com faixa etária entre 21 e 72 anos. Cada analista recebeu uma amostra de pirulito e um formulário onde constava a escala hedônica numerada de 1 a 9, sendo de “desgostei muitíssimo (nota 1)” e “gostei muitíssimo (nota 9)”, para analisarem os atributos referentes à amostra.

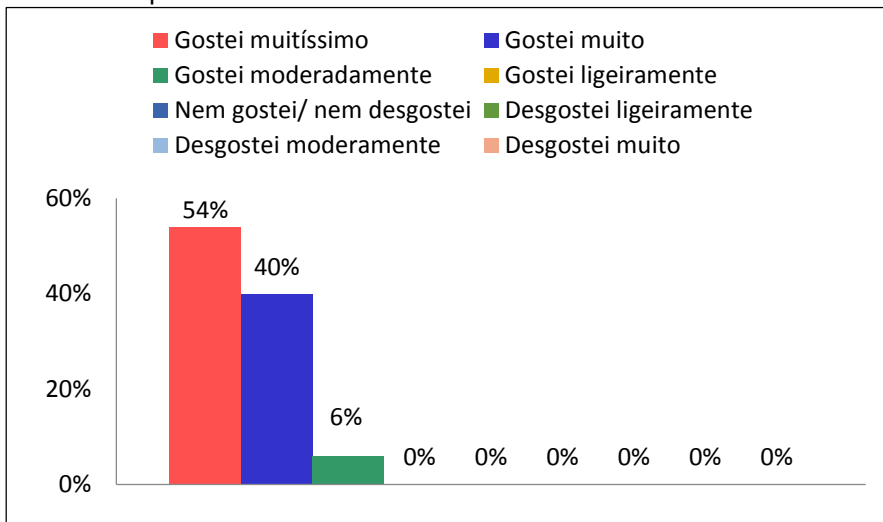
A aprovação do público frente ao pirulito desenvolvido foi satisfatória, recebendo aceitação pelos provadores, uma vez que os termos hedônicos estiveram em torno de “gostei moderadamente” a “gostei muitíssimo” (Figura 3). Na Figura 4 são apresentados os escores médios do teste de aceitação sensorial e de intenção de compra, realizados com o pirulito.

Analisando os resultados obtidos, pode-se observar que não houve diferença estatística significativa para os atributos no teste de análise sensorial. Estes dados repercutiram de forma direta nos resultados do teste de intenção de compra, em que neste a amostra obteve pontos que corresponde ao termo hedônico “possivelmente compraria” a “compraria”. De um modo geral, para todos os atributos analisados do pirulito, alcançaram uma denotação positiva.

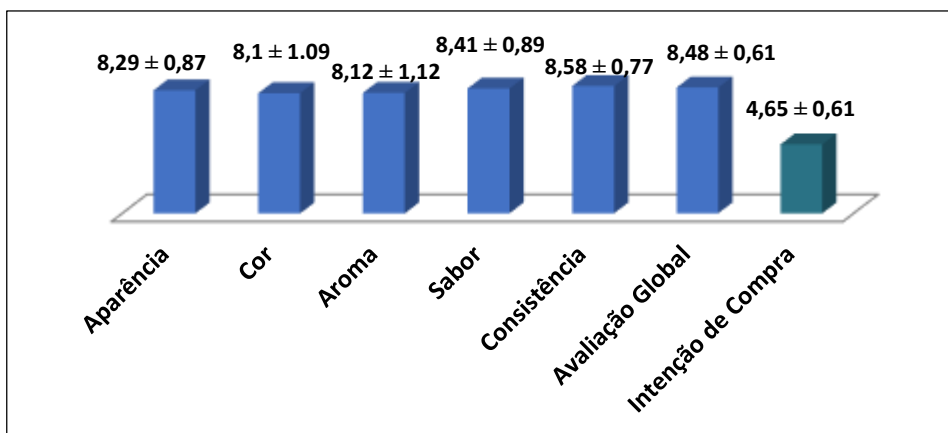
DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

**Figura 3.** Percentual de aceitação global dos atributos avaliados no pirulito medicamentoso contendo corante natural.

Fonte: Próprio autor



**Figura 4.** Escores médios, atribuído pelos provadores do teste de análise sensorial e de intenção de compra, realizados com o pirulito medicamentoso contendo corante natural.



\*Média ± desvio padrão na mesma coluna

Fonte: Próprio autor

Santiago et al. (2014) desenvolveu e avaliou sensorialmente em uma escala hedônica de 9 pontos, uma bala de banana utilizando a polpa e a casca da banana, e encontrou um valor médio de avaliação global de  $8,4 \pm 0,7$ , valor este sem diferença estatística ao obtido nesse trabalho.

No que se refere à aparência do produto elaborado, pode-se comparar aos resultados encontrados por Dalmagro (2014) no estudo da análise sensorial de balas nos sabores de tangerina, morango e menta, adicionadas de ingredientes funcionais e sialogogos, cuja média do escore foi de  $8,18 \pm 0,94$  para as balas de tangerina,  $8,34 \pm 0,94$  para as balas de morango e  $8,25 \pm 0,91$  para as balas de menta. Valores próximos ao apresentado no presente trabalho.

Lazzari (2014) elaborou balas duras de abacaxi com os corantes tartrazina (corante artificial) e curcumina nanoencapsulada (corante natural) e observou que a amostra elaborada com o corante tartrazina obteve nota 7,23, sendo significativamente menos aceita do que a com o corante natural, a qual obteve uma nota de 7,78 no atributo cor. Esse valor é próximo ao resultado observado no presente estudo, corroborando assim com os dados obtidos.

Lopes (2016) avaliou a aceitação sensorial de balas do doce pé de moça sem lactose e obteve para o parâmetro aroma, nota média 8,5, sendo um valor próximo ao obtido no presente trabalho.

Lazzari (2014) obteve nota de 7,41 no atributo sabor na elaboração de balas duras de abacaxi com curcumina nanoencapsulada. Valor ligeiramente próximo ao apresentado no presente trabalho.

No quesito da consistência, foi levada em consideração a dureza do pirulito. Collese et. al. (2016) obteve um escore

médio de 5,97, no atributo textura, da bala dura de café, sendo este um valor inferior ao obtido no presente estudo, podendo ser observado assim a maior aceitação do pirulito elaborado no atributo consistência.

Pode-se considerar que o pirulito foi muito bem aceito pelo grupo pesquisado, sendo o Índice de Aceitação de 94,2%. Quanto à intenção de compra, caso a bala dura fosse comercializada, possivelmente, haveria aquisição satisfatória, surgindo mais um produto de expressiva concorrência no mercado, vez que a média de valores encontrados foi de 4,65.

#### **4 CONCLUSÕES**

No desenvolvimento farmacotécnico de pirulito medicamentoso contendo paracetamol e corante natural, pode-se concluir que: ajustes nas proporções dos excipientes possibilitaram a obtenção de pirulitos palatáveis e de textura agradável; a formulação desenvolvida é capaz de mascarar o sabor do fármaco; através da análise em Espectroscopia no Ultravioleta foi comprovado que os pirulitos apresentam a dose pré-estabelecida e veiculada na formulação; a baixa variabilidade do peso médio, pH e dureza entre as unidades dos pirulitos produzidos nos testes de estudo de estabilidade sugerem a reprodutibilidade da técnica; de acordo com os resultados da análise sensorial, pode-se concluir que a formulação obteve 94,2% de índice de aceitabilidade, onde 54% dos provadores, em escala hedônica, alegaram “gostar muitíssimo” do produto, resultando em uma intenção de compra positiva; em relação ao atributo cor, no que se refere ao corante natural, apresentou nota 8,1, isto mostra uma boa aceitação do público perante a substituição do corante artificial; obteve-se

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

uma formulação estável, com dose de princípio ativo satisfatórios, além de palatáveis e com textura agradável; o presente trabalho tem como perspectiva o desenvolvimento de pirulitos medicamentosos sem sacarose.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVISA. Decreto nº 55871, de 26 de março de 1965. **Normas reguladoras do emprego de aditivos para alimentos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 25 de setembro de 2018.
- ANVISA. Portaria nº 540, de 27 de outubro de 1997. **Aprova o Regulamento Técnico: Aditivos Alimentares - definições, classificação e emprego**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br> >. Acesso em: 25 de setembro de 2018.
- AVELAR, M. H. M.; RODRIGUES, C. G.; ARRUDA, A. C.; SILVA, E. C.; CARLOS, L. de .A.; **Desenvolvimento de balas de goma elaboradas com frutas do Cerrado**. Magistra, Cruz das Almas – BA, v. 28, N.1, p.21-28, Jan./Mar. 2016.
- BARROS, C. **The importance of sensorial analysis in product development**. 2018. Disponível em: <<https://news.in-cosmetics.com/2018/09/03/the-importance-of-sensorial-analysis-in-product-development/>>. Acesso em: 6 de outubro de 2018.
- BRANDÃO, Antônio. Formas Farmacêuticas. **Boas práticas farmacêuticas**. 2012. Disponível em: <<http://boaspraticasfarmaceuticas.blogspot.com/2012/05/formasfarmaceuticas.html>>. Acesso em: 24 de setembro de 2018.
- BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **ANVISA**. Disponível em: <<https://sogj8.sogj.com.br/Arquivo/Modulo113.MRID109/Registro4760/documento%201.pdf> >. Acesso em: 21 de outubro de 2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**. 5ª edição. Brasília, DF, 2010.
- BRASIL. Resolução RDC no 67, de 8 de outubro de 2007. **Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias**. Disponível em: < [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) >. Acesso em: 20 de setembro de 2018.

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

CABRAL, C.; PITA, J. R. **Formas e formatos dos medicamentos - A evolução das formas farmacêuticas.** 2015. Disponível em: <

[https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio\\_historico\\_farmaceutico/publicacoes/catalogo\\_gosdeexposicoes/catalogo\\_2exp.pdf](https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogo_gosdeexposicoes/catalogo_2exp.pdf)> Acesso em: 28 de setembro de 2018.

COLLESE, S.S; GARCIA, T. M; CARNEIRO, A. F.; CAPASSO, G.T.; SCHMIDT, C.A.P. **Comparação da aceitação sensorial de balas mastigáveis e duras de café de diferentes marcas.** In: Congresso Técnico Científico da Engenharia e da Agronomia. 73º Semana Oficial da Engenharia e Agronomia. 2016. Foz do Iguaçu. 29 de agosto a 1 de setembro de 2016. Foz do Iguaçu, Paraná, 2016, 5p.

CONSTANT, P. B. L.; STRINGHETA, P. C.; SANDI, D. **Corantes alimentícios.** B.CEPPA, Curitiba, v. 20, n. 2, p. 203-220, jul./dez. 2002.

DALMAGRO, Maristela Fátima. **Desenvolvimento de uma bala adicionada de ingredientes funcionais e sialogogos.** 2014. 67f.

Dissertação (Mestrado em Nutrição e Alimentos) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Alimentos. Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, 2014.

DUTCOSKY, Silvia Deboni. **Análise sensorial de alimentos.**

Champagnat, p. 97- 107, 2011.

DUTRA, Jéssica do Amaral. **Uso de paracetamol encapsulado como marcador para avaliação da segurança e da eficácia dos produtos manipulados em farmácias do Distrito Federal.** 2013. 59f. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Ceilândia, Distrito Federal, 2013.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** São Paulo: Pharmabooks Editora, 4a ed, v.2, 673 p., 2011.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** São Paulo: Pharmabooks Editora, 4a ed, v.1, 673 p., 2010.

LAZZARI, Michelli. **Aplicação de curcumina nanoencapsulada em balas duras: características sensoriais e físico-químicas.** 2014. 34f. Monografia (Bacharel em Engenharia de Alimentos) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Paraná, 2014.

LIMA, Bernardo Fonseca de Andrade. **Controle do processo produtivo de balas, pirulitos e caramelos.** 2016. 26f. Relatório de Estágio Supervisionado – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016. Disponível em:

<[https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/2976/1/Controladoprocesso\\_Relatorio](https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/2976/1/Controladoprocesso_Relatorio)>. Acesso em: 20 de outubro de 2018.

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

LOPES J.; MATHEUS, M.E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Revista Brasileira de Farmácia**. Rio de Janeiro. 93(4): 411-414, 2012.

LOPES, C. S. S.; PAGNUSSATT, F. A.; VEIGA I. G. **Avaliação sensorial do doce “pé de moça” utilizando derivados de soja na substituição dos componentes lácteos**. In: XXV Congresso Brasileiro de Ciência e Tecnologia de Alimentos. 2016. Gramado. 24 a 27 de outubro de 2016. Gramado: FAURGS, 2016, 5p.

PINTO, Susana; BARBOSA, Carlos Maurício. **Medicamentos Manipulados em Pediatria Estado Actual e Perspectivas Futuras**. Arquivos de Medicina, v. 22, n 2-3, p. 75-84, 2008.

PORTAL FATOR BRASIL. **Pirulitos medicamentosos**. Disponível em: <<http://blogdapharmacia.blogspot.com/2009/10/pirulitos-medicamentosos.html>>

Acesso em: 03 de agosto de 2018.

REVISTA FOOD INGREDIENTS BRASIL. **Corantes**. Nº 39, 2016. Disponível em: < [www.revista-fi.com](http://www.revista-fi.com)>. Acesso em: 30 de setembro de 2018.

SANTIAGO, D.M.; Soares, W.P. ; Campos, M.F.S.C. **Análise sensorial de bala de banana com aproveitamento integral da fruta**. In: Congresso Brasileiro de Química. 54º. 2014. Rio Grande do Norte - Natal. Alimentos. ISBN 978-85-85905-10-1. Disponível em:<<http://www.abq.org.br/cbq/2014/trabalhos/10/5926-14420.html> >. Acesso em: 14 de outubro de 2018.

SANTOS, C.C.O.; MORAES, M.O. **Hepatotoxicidade por paracetamol**. Monografia (Bacharel em Farmácia) - Faculdade de Pindamonhangaba. Pindamonhangaba. São Paulo, 2014.

SCHAYDEGGER, C.P.; FERNANDES, S.G.M.; MULLER, W.C.; SEVERI, J.A.; VILLANOVA, J.C.O. **Desenvolvimento de goma medicamentosa de gelatina contendo extrato aquoso das cascas dos frutos da jabuticabeira**. In: XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba, 27 e 28 de outubro de 2016, 5p.

SILVA, J.; ALBINO, L.T.; GODÓI, M. Efeito do extrato de urucum na pigmentação da gema dos ovos. 2000. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 29, 1435-1439.

TAVARES, N. U. L. et al . Factors associated with low adherence to medication in older adults. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 6,

DESENVOLVIMENTO MAGISTRAL DE PIRULITO MEDICAMENTOSO  
CONTENDO CORANTE NATURAL

p.1092-1101, dez. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003489102013000601092&lng=pt&nrm=is](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102013000601092&lng=pt&nrm=is)>. Acesso em: 28 de setembro de 2018.

TEIXEIRA, Lílian Viana. Análise sensorial na indústria de alimentos.

**Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, v. 64, n. 366, p. 12-21, 2009.



## CAPÍTULO 35

# DOENÇA DE CHAGAS: UM MAL NEGLIGENCIADO

Viviane Silva LIMA<sup>1</sup>

Thiago Afonso Rodrigues MELO<sup>1</sup>

David Henrique Xavier BARBOSA<sup>1</sup>

Maria do Socorro Lopes CASSIMIRO<sup>1</sup>

Juliana da Câmara ROCHA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduandos do curso de Farmácia / UFPB; <sup>2</sup>Orientadora / Doutora em Produtos Naturais Sintéticos e Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba.  
vivianesisilvalima.vsl@gmail.com

**RESUMO:** A doença de Chagas é uma zoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, classificada como uma endemia negligenciada e que afeta predominantemente as populações mais pobres e vulneráveis. A principal forma de transmissão é através de insetos vetores, sendo a espécie *Triatoma infestans* o principal transmissor da doença na América do Sul. O parasito possui um ciclo de vida heteroxênico, apresentando as formas evolutivas: amastigota (forma reprodutiva no hospedeiro vertebrado), epimastigota (forma reprodutiva no inseto vetor) e tripomastigota (forma contaminante para o hospedeiro vertebrado e invertebrado). A doença tem a fase aguda com duração de 2 a 4 meses; e a fase crônica que pode ser assintomática e compreende manifestações clínicas sob a forma cardíaca, digestiva e cardiodigestiva. Na terapêutica, os medicamentos são a única opção de tratamento, tendo o benznidazol como único disponível para o tratamento da doença no Brasil. Contudo, são medicamentos altamente tóxicos e com vários efeitos indesejáveis para o paciente. Diante da importância epidemiológica e do impacto na saúde pública brasileira, esse capítulo de revisão amplia o conhecimento sobre a biologia do parasito *T. cruzi* e as características das manifestações clínicas

da Doença de Chagas, incluindo a patogênese, diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** *Trypanosoma cruzi*. Doença de Chagas. Doença Tropical Negligenciada.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma infecção parasitária, zoonótica que afeta os seres humanos principalmente na América Latina. A doença é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (Ordem *Kinetoplastida*, Família *Trypanosomatidae*), que vive e se multiplica dentro das células de uma variedade de tecidos (SANTOS, 2016). Essa protozoose é classificada como uma endemia negligenciada e afeta predominantemente as populações mais pobres e vulneráveis (NEVES, 2016; DIAS et al, 2016).

A Doença de Chagas foi descrita pela primeira vez em 1909, pelo médico brasileiro Carlos Chagas. A descoberta aconteceu quando ele foi chamado para examinar uma menina de dois anos chamada Berenice. O primeiro relato do caso foi o diagnóstico que ela estava febril, com o aumento do baço e fígado e inchaço dos gânglios linfáticos. No primeiro exame, não foram encontrados parasitos, mas quatro dias mais tarde, numerosos tripanossomas foram localizados em seu sangue, com morfologia semelhante àquelas previamente identificadas no intestino do barbeiro um ano antes (NEVES, 2016; STEVERDING, 2014).

É considerada uma doença negligenciada por afetar principalmente populações com baixo desenvolvimento socioeconômico, possuir alto grau de morbidez e mortalidade,

tendo um impacto social relevante (WHO, 2015). A doença acomete principalmente pessoas que vivem em áreas rurais e com falta de saneamento básico. Nesses locais, em geral há dificuldades para o diagnóstico da doença, assim como há falhas nos registros de saúde e estatísticas, dificultando os dados epidemiológicos (COURA, 2015; DIAS et al, 2016; STEVERDING, 2014).

Estima-se que em todo o mundo há entre 6 a 7 milhões de pessoas infectadas pelo parasito *Trypanosoma cruzi*. No Brasil, as estimativas indicam que a Doença de Chagas atinge entre 1,9 milhão a 4,6 milhões de pessoas. O combate ao vetor é a principal estratégia profilática à doença, e em países como Chile, Uruguai e Brasil é possível notar o êxito de tal medida (DIAS et al., 2016; WHO, 2015).

Apesar dos seus impactos na saúde pública, a enfermidade permanece sem tratamento eficiente. Desde a descoberta da doença de Chagas em 1909, ainda não foram desenvolvidas vacinas e esquemas terapêuticos que haja eficientemente em todas as etapas da doença (STEVERDING, 2014).

Diante disso, o objetivo dessa revisão bibliográfica é abordar informações relevantes sobre a Doença de Chagas, já que é considerada uma doença negligenciada; destacando a epidemiologia, o agente etiológico, os hospedeiros, as formas clínicas, a patogênese, o diagnóstico e o tratamento, a fim de compreender a complexidade da protozoonose.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

A metodologia dessa revisão bibliográfica foi desenvolvida entre os meses de agosto e novembro de 2018. Nessa pesquisa foram incluídos artigos publicados ao longo de

um período de 5 anos (2013 a 2018), utilizando-se as bases de dados Scielo, Google Acadêmico, PubMed e Periódicos CAPES. Dessa forma, foram utilizadas diferentes combinações das seguintes palavras chaves em português e na sua respectiva tradução para o inglês: (1) *Trypanossoma cruzi*; (2) Doença de Chagas; (3) Diagnóstico da doença de Chagas; (4) Doenças negligenciadas; (5) fisiopatologia; (6) ciclo de vida; (7) farmacoterapia; (8) desfecho clínico. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram as palavras-chave no título, data da publicação do artigo, fator de impacto, resumo e/ou texto integral.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **Epidemiologia**

A doença de Chagas é considerada endêmica em diversas regiões do mundo, e apesar das medidas exitosas associadas ao controle da disseminação da doença, ainda há a eminência do aumento de casos. Principalmente, em um país continental como o Brasil, que apresenta altos índices dessa parasitose, associada à mortalidade e morbidade, sendo considerada a quarta causa de morte entre as doenças transmissíveis no país em 2011 (COSTA et al., 2018).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que em todo o mundo há entre 6 a 7 milhões de pessoas infectadas pelo parasito *Trypanosoma cruzi*. No Brasil, as estimativas indicam que a Doença de Chagas atinge entre 1,9 milhão a 4,6 milhões de pessoas, com dados de aproximadamente doze mil mortes por ano (DIAS et al., 2016).

Nas regiões brasileiras foram notificados 1570 casos entre os anos de 2000 e 2013. A região Norte que corresponde

#### DOENÇA DE CHAGAS: UM MAL NEGLIGENCIADO

a 91,1% do número de casos é a que apresenta o índice mais alto de notificações, seguida do Nordeste (4,7%), Centro-Oeste (1,8%), Sudeste (0,8%) e Sul (0,2%) (COSTA et al., 2018). Em 2014, foram 191 casos notificados no Brasil, sendo 186 na região Norte, o que equivale a 97,5% dos casos. Já em 2017 foram 356 casos notificados, sendo 347 casos na região Norte (98%) (DATASUS, 2017).

A região Norte do Brasil possui destaque por apresentar expressivo número de casos no decorrer dos anos, tendo o estado do Pará com 324 casos (93,4%), seguido do Amapá com 14 casos (4%) e Amazonas com 8 casos (2,3%). Em 2017, de todos os casos notificados, 105 casos (30%) aconteceram com pessoas de faixa etária entre 20 e 39 anos, seguidos de 80 casos (23%) com pessoas de faixa etária entre 40 e 59 anos. Quanto aos prováveis locais onde a pessoa foi infectada, 185 casos (53,3%) ocorreram no próprio domicílio (DATASUS, 2017).

Dessa forma, os dados epidemiológicos reforçam que a região Norte possui o índice mais elevado de casos no Brasil e isso pode estar intimamente relacionado ao alto consumo de açaí pelos habitantes dessa região, tendo em vista que o açaí pode ter o seu fruto ou a polpa contaminados (FERREIRA; BRANQUINHO; LEITE, 2014).

### **Aspectos biológicos**

Os protozoários do gênero *Trypanosoma* pertencem à ordem *Kinetoplastida* da família *Trypanosomatidae*. Os protozoários da ordem *Kinetoplastida* são organismos eucariotos e possuem uma mitocôndria única, rica em DNA (kDNA), denominada cinetoplasto (ROQUE; JASEN, 2014). Os *T. cruzi* são dotados de alta diversidade genética e

fenotípica. Parasita insetos vetores e hospedeiros mamíferos, sendo classificado em seis clados próximos (TcI a TcVI), conhecidos como unidades de tipagem discretas. Essa diversidade genética tem sido relacionada à distribuição geográfica, patogênese, características clínicas e resposta à terapia (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

Os *T. cruzi* são parasitos digenéticos que apresentam as formas amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas no decorrer do seu ciclo biológico (NEVES, 2016).

A forma amastigota é de vida intracelular no hospedeiro vertebrado (homem e alguns mamíferos), caracterizada por possuir um formato arredondado com flagelo curto que não se exterioriza (ALMEIDA, 2015; NEVES, 2016).

A forma epimastigota é a forma reprodutiva no inseto vetor (barbeiro); caracterizada por possuir um formato alongado, flagelo livre na porção anterior e cinetoplasto justaposto ao núcleo (DIAS et al., 2016; PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018)

A forma tripomastigota é a forma contaminante para os hospedeiros vertebrado e invertebrado; sendo de vida extracelular e excretada através das fezes ou urina do inseto vetor. Essa forma possui um formato alongado, com cinetoplasto posterior ao núcleo e flagelo que estende por toda a célula sendo livre na porção anterior (NEVES, 2016; PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

Os hospedeiros invertebrados são insetos de várias espécies da família da família *Reduviidae*, de três gêneros de triatomíneos: *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*. Os três gêneros são amplamente distribuídos na América, habitando áreas florestais e áreas mais secas (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018; WHO, 2015). As espécies adaptadas para viver em ambientes humanos representam uma ameaça para a

saúde humana, como a espécie *Triatoma infestans* que é o principal vetor da doença na América do Sul e responsável por transmitir o parasito para mais da metade do total de pessoas afetadas pela doença de Chagas (PITA, et al., 2017)

Os hospedeiros vertebrados incluem diversas espécies de animais mamíferos, os quais são parasitados pelas formas amastigotas. Os marsupiais e xenartras podem ser considerados como os hospedeiros mais antigos de *T. cruzi*. Ao longo dos anos o parasito foi se adaptando a novos hospedeiros como roedores e primatas, e posteriormente a morcegos e carnívoros. Esta variedade de hospedeiros vertebrados exerceu diferentes pressões seletivas sobre o parasito, resultando na imensa variedade de subpopulações, as quais apresentam diferenças biológicas e moleculares (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018; NEVES, 2016 ROQUE; JASEN, 2014).

Dessa forma, o ciclo biológico desse protozoário é caracterizado como heteroxênico, ou seja, o parasito necessita de um hospedeiro vertebrado (humano e alguns mamíferos) e de outro invertebrado (inseto vetor) para completar o seu ciclo de vida.

## **Ciclo Biológico**

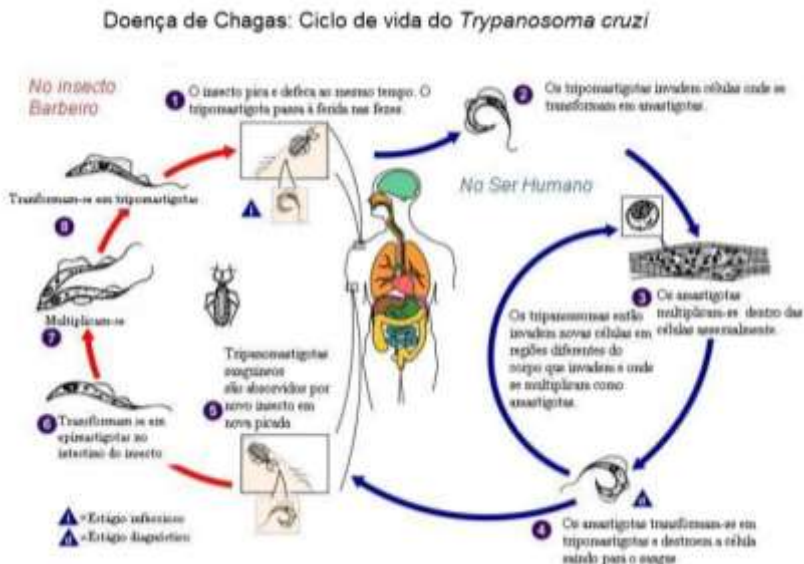
O ciclo de vida do parasito se inicia durante o repasto sanguíneo, em que o hospedeiro invertebrado (triatomíneo) se infecta com o *T. cruzi* pela ingestão de sangue contaminado de um hospedeiro vertebrado infectado, ingerindo assim a forma tripomastigota circulante no sangue. No intestino médio do inseto vetor, a forma tripomastigota sofre modificações morfológicas e bioquímicas se diferenciando em epimastigota, que é deslocado para o intestino posterior do inseto onde se

## DOENÇA DE CHAGAS: UM MAL NEGLIGENCIADO

diferenciam em tripomastigotas metacíclicas, que são infectantes e excretados através das fezes ou urina, infectando mamíferos durante um novo repasto sanguíneo (ALMEIDA, 2015; BERN, 2015; NEVES, 2016).

O ciclo biológico no hospedeiro vertebrado se inicia quando o vetor deposita fezes ou urina contaminada com a forma tripomastigota metacíclica por uma entrada (picada) na pele ou na mucosa. Após a infecção do hospedeiro vertebrado, a forma tripomastigota é fagocitada por macrófagos, se diferenciando na forma amastigota intracelular. Dentro da célula, ocorre a multiplicação por divisão binária e após 10 duplicações, as amastigotas se transformam novamente na forma tripomastigota, rompendo o macrófago e sendo liberadas para a circulação sanguínea (BERN, 2015).

**Figura 1:** Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi*.



Fonte: Modificado do CDC, 2015.



## Mecanismo de transmissão

As formas habituais de transmissão da doença de Chagas para o homem são vetorial, transfusional, transplacentária e via oral, além disso, o *T. cruzi* pode ser transmitido através de outras rotas que possuem um papel importante em países não endêmicos e no controle da doença em áreas endêmicas (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

A transmissão através do inseto vetor ainda é a maior responsável pela perpetuação da doença. Contudo, existe a transmissão vertical, aquela que ocorre de forma transplacentária, da mãe para o filho (congenita). Como também, a transmissão oral que acontece através da ingestão das fezes ou urina de triatomíneos ou ainda de triatomíneos infectados; geralmente através de alimentos contaminados, principalmente por açaí e caldo de cana-de-açúcar (DIAS et al., 2016; PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018). A infecção oral representa atualmente a via de transmissão mais prevalente no Brasil. O Ministério da Saúde registrou 1252 casos de doença de Chagas na fase aguda entre 2007 e 2014 no Brasil, dos quais aproximadamente 70% foram devidos à transmissão oral (DIAS et al., 2016).

O parasito também pode ser transmitido através do sangue e produtos sanguíneos, sendo a taxa de transmissão de 10 a 25% por unidade de sangue infectado. As transmissões com base na transfusão de sangue e de transplantes de órgãos são as principais formas de infestação humana em zonas urbanas e países não endêmicos, sendo portanto os principais alvos para a redução da disseminação (DOMINGUES et al., 2015; PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018; PINTO et al., 2018).

Mecanismos de transmissão menos comuns envolvem acidentes de laboratório, manejo de animais infectados, transplante de órgãos sólidos e leite materno (DIAS et al., 2016; NEVES, 2016).

## **Formas clínicas**

A doença de Chagas é caracterizada por apresentar duas fases clínicas distintas: a fase aguda, que pode durar entre um e dois meses, e a fase crônica (NEVES, 2016).

A fase aguda é a fase inicial da doença na qual os parasitos circulam no sangue por um período de incubação de cerca de 1 a 2 semanas. Normalmente é assintomática em 50% dos indivíduos infectados, durando em média dois meses (ALMEIDA, 2015).

Os sintomas que o paciente pode apresentar durante a fase aguda geralmente são leves e inespecíficos; e incluem febre, mal-estar, hepatoesplenomegalia e linfocitose atípica. Em raros casos, podem apresentar um nódulo cutâneo (chagoma de inoculação) ou um edema inflamatório bipalpebral (sinal de Romana), que podem indicar o local da inoculação (DUTRA et al., 2014).

A fase crônica da doença acontece com a progressão da infecção ao longo da vida do indivíduo, podendo ser desde assintomática até altamente grave. Os indivíduos infectados que sobrevivem à fase aguda possuem uma resposta imune mediada por células que controlam a replicação do parasito. Dessa forma, os sintomas desaparecem espontaneamente e a alta parasitemia desaparece entre 4 e 8 semanas (BERN, 2015). Nesta fase os parasitos se encontram distribuídos nos tecidos, dentre eles o muscular cardíaco, muscular esquelético e digestivo, que com o decorrer do tempo podem causar lesões,

inflamação e destruição do tecido (ALMEIDA, 2015). Dessa forma, as manifestações desta fase podem ser classificadas como cardíacas, digestivas ou cardiogestivas (WHO, 2015).

A forma cardíaca se caracteriza por complicações cardíacas mais comuns como dilatação e disfunção do ventrículo esquerdo, aneurisma, insuficiência cardíaca congestiva, tromboembolismo, arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca, que é a principal causa de mortalidade em pacientes com cardiopatia chagásica (BERN, 2015; LINDSEY et al., 2015).

A forma digestiva da doença está associada à disfunção gastrointestinal e afeta predominantemente o esôfago, cólon ou ambos, e resulta de danos nos neurônios intramurais (ALMEIDA, 2015). As manifestações da doença esofágica variam de distúrbios de motilidade assintomáticos e acalasia leve a megaesôfago grave; com sintomas incluindo disfagia, odinofagia, refluxo esofágico, perda de peso, aspiração, tosse e regurgitação (BERN, 2015)

A forma cardiogestiva ou mista é caracterizada por lesões no trato digestivo (esôfago e cólon), sendo visualizada na radiografia simples ou contrastada. Apresentam lesões cardíacas e digestivas entre 10 a 25 anos após a infecção inicial, caracterizando, na maioria das vezes, condições debilitantes para o paciente (DIAS et al., 2016; NEVES, 2016; SILVA, 2018)

## **Patogênese**

A doença de Chagas apresenta fases distintas durante o curso da doença, a fase aguda e a fase crônica. Após o período de incubação, que dura de sete a dez dias, é iniciada a fase

aguda da doença com duração de dois a quatro meses (DIAS et al., 2016; LINDSEY et al., 2015).

Na fase aguda, o dano ao órgão é secundário à ação direta do parasito e à resposta inflamatória aguda. Os parasitos são encontrados em tecidos (principalmente músculo cardíaco, esquelético e liso), no sistema nervoso central, nas gônadas e infectando os fagócitos mononucleares (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

O controle da doença na fase aguda é resultado da ativação da resposta imune inata, por meio de células NK e de fagócitos. Como também, pela ativação da resposta imune adaptativa, através dos linfócitos T CD8<sup>+</sup>, que desempenham um papel crucial, produzindo IFN- $\gamma$  para ativar mecanismos efetores em macrófagos, destruindo formas amastigotas de *T. cruzi* e células infectadas. Além disso, a ativação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> pode resultar em uma diferenciação funcional em células efectoras Th1, Th2, Th17 ou Treg, que diferem em termos de secreção de citocinas, gerando resposta inflamatória intensa (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018; PINTO et al., 2018).

Cerca de 5 a 10% dos pacientes são acometidos por morte súbita durante a fase aguda da doença de Chagas (SILVA, 2018). A transição da fase aguda para a crônica é acompanhada por uma diminuição acentuada da parasitemia, como resultado da resposta imune do hospedeiro (PINTO et al., 2018). Os pacientes que evoluem para a fase crônica podem apresentar ausência de sinais e sintomas (assintomáticos). Apesar de terem uma importante resposta inflamatória Th1 para controlar a replicação do parasito, esses indivíduos produzem citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (PINTO et al., 2018; SILVA, 2018). Durante a fase crônica existe um equilíbrio parasito e hospedeiro, não apresentando danos

DOENÇA DE CHAGAS: UM MAL NEGLIGENCIADO  
progressivos ao hospedeiro (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

Os sinais e sintomas cardíacos, na fase crônica, surgem como a fibrose miofibrilar progressiva e a lesão do sistema de condução. O remodelamento da matriz colagenosa com fibrose leva a um aumento da rigidez miocárdica, disfunção sistólica e diastólica e, finalmente, uma cardiomiopatia grave e dilatada (LINDSEY et al., 2015; PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

A patogênese da cardiomiopatia chagásica não é completamente compreendida. Estudos demonstraram que pacientes com cardiomiopatia chagásica desenvolvem um ambiente exacerbado de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$ , que direcionam a resposta mediada por linfócitos Th1. Como também, possuem baixa frequência de células regulatórias e citocinas anti-inflamatórias, não conseguindo regular a resposta imunológica exacerbada, contribuindo dessa forma para a manutenção da patologia (DUTRA et al., 2014; PINTO et al., 2018).

Na forma digestiva da fase crônica, o paciente se queixa de dificuldades e dores ao engolir (megaesôfago), de evacuar (megacólon) ou mesmo de urinar (megaureter ou megauretra) (LINDSEY et al., 2015; NEVES, 2016; PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

## Diagnóstico

A técnica “padrão ouro” para diagnóstico na fase aguda da doença é o exame parasitológico. As formas tripomastigotas de *T. cruzi* podem ser identificadas através do exame parasitológico de exame direto (esfregaço sanguíneo) do sangue periférico com o uso de microscopia (DIAS et al., 2016).

De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde é orientado a realização simultânea de diferentes modalidades de exames parasitológicos diretos. Uma das metodologias que deve ser utilizada é a pesquisa a fresco de tripanossomatídeos, sendo de execução rápida e simples, com a realização da coleta em paciente febril dentro de 30 dias do início de sintomas (fase aguda). O método de concentração é recomendado quando a pesquisa a fresco for negativa e o paciente estiver com sintomas há mais de 30 dias. A lâmina corada de gota espessa ou esfregaço possui menor sensibilidade que os métodos anteriores, sendo realizado prioritariamente na região da Amazônia Legal, em virtude da sua utilização para diagnóstico da Malária.

O xenodiagnóstico e a hemocultura apresentam baixa sensibilidade, e segundo o Ministério da Saúde eles não são indicados para o diagnóstico da doença de Chagas em sua fase aguda.

O diagnóstico laboratorial é desafiador nas fases aguda e crônica da infecção pelo *T. cruzi*, apesar do desenvolvimento de novas técnicas (CARDOSO et al., 2018). Na fase crônica, o diagnóstico é essencialmente sorológico, sendo feito através dos testes de hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e do ensaio imunoenzimático (ELISA). A reação em cadeia da polimerase (PCR) nesta fase, apesar de sua limitação pela ausência de protocolos padronizados, tem indicação quando os testes sorológicos apresentarem resultado indeterminado ou para o controle após o tratamento antiparasitário (DIAS et al., 2016).

## **Tratamento**

As intervenções realizadas no âmbito da saúde pública na América Latina e os movimentos migratórios de áreas rurais para zonas urbanas permitiu uma queda drástica no número de pessoas infectadas cronicamente pelo protozoário *T. cruzi*. Todavia, estima-se que 5 a 6 milhões de pessoas permanecem infectadas e ao menos 20% destas já desenvolveram o quadro de cardiomiopatia chagástica, o que favorece o aparecimento de insuficiência cardíaca, arritmias e outras complicações que ameaçam a vida do paciente (BERN, 2017).

Mesmo com toda morbimortalidade envolvida, apenas dois medicamentos estão disponíveis para o tratamento da doença de Chagas (DC), que são o benzinidazol e nifurtimox, sendo o primeiro usado no Brasil. O benzinidazol foi lançado no mercado mundial a partir de 1970, sendo eficaz e usado como modelo em muitas pesquisas científicas que testam novos fármacos para a doença de Chagas (VIOTTI et al., 2014). O benzinidazol é geralmente preferido em relação ao nifurtimox devido ao seu melhor perfil de tolerabilidade, penetração no tecido e eficácia (PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, 2018).

Esse fármaco age por se ligar covalentemente, através da formação de um intermediário radicalar, R-NO<sub>2</sub>, em macromoléculas vitais do parasito: DNA nuclear e mitocondrial, promovendo quebra na dupla fita de DNA, bem como danos ao DNA mitocondrial, lipídeos e proteínas, levando a morte do microorganismo. Além disso, existem evidências que atestam a ação desse fármaco na inibição da enzima NADH-fumarase reductase, bloqueando o crescimento do *T. cruzi* (RAJÃO et al., 2014).

Não existem dúvidas quanto à eficácia do benzimidazol para o tratamento da fase aguda da DC, tendo cerca de 80% dos casos sucesso terapêutico. Todavia, a alta toxicidade do medicamento, assim como a sua inefetividade na fase crônica

da doença tornam o tratamento farmacológico insatisfatório, sendo necessários mais estudos que avaliem a eficácia de outras drogas para esse problema (BERNE, 2017).

Além disso, outro complicador do tratamento com benzinidazol é a sua biodisponibilidade, com relatos referentes a sua baixa estabilidade e sua meia vida curta, o que proporciona uma maior frequência de administração diária e um longo tratamento (DAVANÇO et al., 2016). Nesse contexto, ALDASORO e colaboradores (2018) avaliaram que o benzimidazol apresenta baixa tolerância, reações adversas significativas, como náuseas, vômitos e diarreias, além de apresentar uma alta taxa de suspensão do tratamento.

Recentemente, um grande ensaio clínico multicêntrico e duplo cego, e realizado com 5 anos de acompanhamento, mostrou que, quando comparado ao placebo, o uso de benzinidazol, apesar de levar a uma redução da carga parasitária, não acarretou melhoras clínicas aos pacientes (MORILLO et al., 2015). Além disso, cada vez mais as evidências indicam para uma inefetividade do benzinidazol, em longo prazo, em prevenir a cardiomiopatia chagásica, o que foi atestado por um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que levou mais de 10 anos para ser concluído (CHATELAIN, 2015).

Na prática, o que as evidências mostram de eficácia para o benzinidazol é que o tratamento em adultos e crianças na fase aguda da doença é eficaz, visto o curto tempo de permanência do protozoário no organismo. Além disso, sabe-se que a terapia anti-Chagas em crianças apresenta um melhor perfil de segurança, com menos reações adversas e maiores taxas de cura. As mulheres grávidas, por sua vez, também se beneficiam do tratamento, visto que este parece prevenir a transmissão vertical (MAGUIRE, 2015).



## **Profilaxia**

A profilaxia da Doença de Chagas está relacionada à melhoria das condições de vida da população que vive em áreas rurais, bem como a modificação do hábito de destruição da fauna e da flora (NEVES, 2016). Diante da transmissão vetorial, o controle da população de triatomíneos é uma importante medida profilática. O uso de inseticidas, habitações de casas de alvenaria, controle de bancos de sangue e transplante auxiliam na profilaxia da doença.

Desde o início da década de 1990, as medidas mais eficazes para controlar a doença de Chagas na América Latina foram através de programas de controle de vetores e exames compulsórios de banco de sangue (PINTO et al., 2018).

## **CONCLUSÃO**

A doença de Chagas é uma protozoonose inserida no grupo de Doenças Tropicais Negligenciadas. A infecção no homem tem fases distintas: a fase aguda com duração de dois a quatro meses; e a fase crônica que pode ser assintomática e apresenta diferentes manifestações clínicas, cuja evolução depende da genética do hospedeiro e da capacidade do indivíduo em montar uma resposta imunológica adequada ao controle da infecção.

Os medicamentos disponíveis para o tratamento da doença de Chagas são o benznidazol e nifurtimox, sendo apenas o primeiro disponível para o tratamento da doença no Brasil. Diante da escassez de medicamentos, sua toxicidade e efeitos colaterais para os pacientes, estudos em busca de uma

terapia medicamentosa mais eficaz e adequada ao tratamento da Doença de Chagas continua a ser um desafio para muitos pesquisadores.

Dessa forma, considerando o cenário atual da Doença de Chagas, são necessários mais estudos com o intuito de ampliar os conhecimentos nessa área e levar a medidas que possam beneficiar diretamente a qualidade de vida da população.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALDASORO, E.; POSADA, E.; REQUENA-MENDEZ, A.; CALVO-CANO, A.; SERRET, N.; CASELLAS, S.; SANZ, A.; SOY, M.; PINAZO, M, J.; GASCON, J. What to expect and when: benznidazole toxicity in chronic Chagas' disease treatment. **Jornal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 4, p. 1060-1067, 2018
- ALMEIDA, L. A. Estudo biológico, morfológico e molecular de duas cepas de *Trypanosoma Cruzi* (Kinetoplastida, Trypanosomatidae) isoladas de exemplares de *Triatoma Sordida* e *Triatoma Rubrovaria* (Hemiptera, Reduviidae). São Paulo – UESP, 2015.
- BERN, C. Chagas' Disease. **New England Journal of Medicine**, V. 373, n. 5, p. 456–466, 2015.
- BERNE, C. A New Epoch in Antitrypanosomal Treatment for Chagas Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 8, p. 948-950, 2017.
- CARDOSO, D. R. F.; REIS, L. M. S. D.; SOUSA, R. F. V. et al. Chagasic infection among blood donors in Brazil: an integrative review. **Hematol Transfus Cell Ther.** V. 20, n. 3, pag. 283-291, 2018.
- CDC (Centers for Disease Control & Prevention). Parasites - American Trypanosomiasis. **Biology**, 2015. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>>. Acesso em 22 de novembro de 2018.
- CHATELAIN, E. Chagas disease drug discovery: toward a new era. **Jornal of Biomolecular Screening**, v. 20 p. 22–35, 2015.
- COSTA, M. M. R., et al. Doença de chagas: tendência epidemiológica por regiões do Brasil. **Brazilian journal of health review**, v.1, n.1, p. 252-259, 2018.

## DOENÇA DE CHAGAS: UM MAL NEGLIGENCIADO

COURA, J. R. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. Vol. 110, n. 3, p. 277-282, 2015.

DARIO, M. A.; RODRIGUES, M. S.; BARROS, J. H. S.; XAVIER, S. C. C.; D'ANDREA, O. S.; ROQUE, A. L. R.; JANSEN, A. M. Ecological scenario and *Trypanosoma cruzi* DTU characterization of a fatal acute Chagas disease case transmitted orally (Espírito Santo state, Brazil). **Parasit. Vectors** . V. 9, p. 1–12, 2016.

DATASUS, Brasil. Departamento de Informática do SUS. Ministério de Saúde do Brasil, 2017.

DAVANÇO, M. G.; CAMPOS, M. L.; ROSA, T. A.; PADILHA, E. C.; ALZATE, A. H.; ROLIM, L. A.; ROLIM-NETO, P. J.; PECCININI, R. G. Benznidazole Extended-Release Tablets for Improved Treatment of Chagas Disease: Preclinical Pharmacokinetic Study. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 2492-2500, 2016.

**DIAS J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde, V.25, Brasília, 2016.**

DOMINGUES, C. S.; HARDOIM, D. J.; SOUZA, C. S. F.; CARDOSO, F. O.; MENDES, V. G.; PREVITALI-SILVA, H.; ABREU-SILVA, A. L.; PELAJO-MACHADO, M.; COSTA, S. C. G.; CALABRESE, K. S. Oral outbreak of Chagas disease in Santa Catarina, Brazil: Experimental evaluation of a patient's strain. **PLoS ONE**. V. 10, p. 1–18, 2015.

DUTRA, W. O.; MENEZES, C. A. S.; MAGALHÃES, L. M. D.; GOLLOB, K. J. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. **Parasite Immunol**. V. 36, p. 377-387, 2014.

DUTRA, W. O.; MENEZES, C. A.; MAGALHÃES, L. M.; GOLLOB, K. J. Immunoregulatory networks in human Chagas disease. **Parasite Immunol**, V. 36, pág 377-87, 2014.

FERREIRA, R. T. B., BRANQUINHO, M. R., LEITE, P. C. Transmissão oral da doença de Chagas pelo consumo de açaí: um desafio para a Vigilância Sanitária. **Revista vigilância sanitária em debate**, v. 2, n. 4, p. 4 – 11, 2014.

LINDSEY, H.; MALIK, D. O.; GAGAN, D.; SINGH, M. D.; EZRA, A.; AMSTERDAM, M. D. The Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Chagas Heart Disease. **Clinical Cardiology**. [V. 38, n. 9](#), p. 565-569, 2015.

MAGUIRE, J. H. Treatment of Chagas' Disease — Time Is Running Out. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1369-1370, 2015.

Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. Recomendações sobre o diagnóstico parasitológico, sorológico e molecular para confirmação da doença de chagas aguda e crônica. **Revista de Patologia Tropical**. V. 42, n. 4, pags 475-478, 2013.

Ministério da Saúde. Doença de Chagas Aguda-Casos Confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação-Brasil.

Disponível

em

<<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/chagasbr.de>>. Acessado em 22 de novembro de 2018.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/06/guia-vigilancia-saude-atualizado-05-02-15.pdf>>. Acessado em 22 de novembro de 2018.

MORILLO, C. A.; WASKIN, H.; SOSA-ESTANI, S. Benznidazole and posaconazole in eliminating parasites in asymptomatic *T. Cruzi* carriers: the STOP-CHAGAS trial. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69 p. 939–947, 2017.

NEVES, D. P. *Parasitologia humana*. 13. ed. São Paulo: Atheneu, 2016.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; MOLINA, I. Chagas disease. *The Lancet*. V. 391, Ed. 10115, p. 82-94, 2018.

PINTO, B. F.; MEDEIROS, N. I.; FONTES-CAL, T. C. M.; NAZIAZENO, I. M.; CORREA-OLIVEIRA, R.; DUTRA, W. O.; GOMES, J. A. S. The Role of Co-Stimulatory Molecules in Chagas Disease. **Cells**, V. 7, n. 11, pág. 200, 2018.

PITA, S.; PANZERA, F.; VELA, J.; MORA, P.; PALOMEQUE, T.; LORITE, P. Complete mitochondrial genome of *Triatoma infestans* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae), main vector of Chagas disease. **Infection, Genetics and Evolution**. V. 54, p. 158–163, 2017.

RAJÃO, M. A.; FURTADO, C.; ALVES, C. L.; PASSOS-SILVA, D. G.; MOURA, M. B.; SCHAMBER-REIS, B.L.; KUNRATH-LIMA, M.; ZUMA, A. A.; VIEIRA-DA-ROCHA, J. P.; GARCIA, J. B.; MENDES, I. C.; PENA, S. D.; MACEDO, A. M.; FRANCO, G. R.; SOUZA-PINTO, N. C.; MEDEIROS, M. H.; CRUZ, A. K.; MOTTA, M. C.; TEIXEIRA, S. M.; MACHADO, C. R. Unveiling benznidazole's mechanism of action through overexpression of DNA repair proteins in *Trypanosoma cruzi*. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 55, n. 4, p. 309-321, 2014.

ROQUE, A. L. R.; JASEN, A. M. Reservatórios do *Trypanosoma cruzi* e sua relação com os vetores. In: GALVÃO, C., org. Vetores da doença de chagas no Brasil. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014, pp. 75-87. Zoologia: guias e manuais de identificação series. ISBN 978-85-98203- 09-6.

SANTOS, D. S. Órgãos alvo do *Trypanosoma cruzi* em modelo experimental de fase aguda da doença de Chagas por transmissão oral. Tese (doutorado), Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, 2016.

SILVA, D. D. Avaliação de marcadores moleculares em pacientes portadores da doença de Chagas. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária. Natal, 2018.

STEVERDING, D. The history of Chagas disease. **Parasites & Vectors**. V. 7, n. 317, 2014.

VIOTTI, R.; ALARCÓN DE NOYA, B.; ARAUJO-JORGE, T.; GRIJALVA, M.J.; GUHL, F.; LÓPEZ, M. C.; RAMSEY, J. M.; RIBEIRO, I.; SCHIJMAN, A. G.; SOSA-ESTANI S.; TORRICO, F.; GASCON, J. Towards a paradigm shift in the treatment of chronic Chagas disease. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58 p. 635–644, 2014.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*, V. 90, n. 6, pag. 33-44, 2015.

## CAPÍTULO 36

# ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Wedna dos Santos Miguel MOURA <sup>1</sup>

Leônia Maria BATISTA <sup>2</sup>

Luciana Lucena Aranha de MACÊDO <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Professora do DCF/ UFPB/Tutora do PET-  
Farmácia UFPB;

<sup>3</sup> Orientadora/Professora do DCF/UFPB.  
wednamiguel2@gmail.com

**RESUMO:** A administração de medicamentos via sonda enteral sem os devidos cuidados, pode ocasionar complicações como obstrução da sonda, lesão do trato gastrointestinal, redução da biodisponibilidade dos fármacos e assim interferir na eficácia do tratamento e saúde dos usuários. Diante disso, este trabalho objetivou relatar a construção de um guia de medicamentos sólidos orais para administração via sonda enteral. Foram levantados os medicamentos sólidos orais pertencentes à padronização do Instituto Cândida Vargas, localizado em João Pessoa – PB. Em seguida, foi realizado um levantamento bibliográfico, de novembro de 2017 a janeiro de 2018, utilizando artigos científicos e livros da área da saúde. Além disso, utilizou-se a base de dados *Micromedex*®, para analisar as interações medicamentosas. O guia foi concluído com 44 páginas e na sua estrutura consta: capa, contracapa, sumário, introdução, instruções para uso de formas farmacêuticas administradas por

sondas, recomendações para administração de medicamentos sólidos orais via sonda enteral, 75 medicamentos sólidos orais e suas compatibilidades de administração por sonda enteral, informações sobre interações entre medicamentos e nutrientes e interações medicamentosas. Assim, o guia conta com 161 interações entre medicamentos (contraindicada e maiores) em ordem alfabética. Espera-se que o guia contribua para a redução de possíveis erros de administração de medicamentos por sondas enterais e facilite a execução das atividades dos profissionais de saúde.

**Palavras - chaves:** Medicamentos sólidos; Sonda enteral; Guia.

## 1 INTRODUÇÃO

A depender do quadro clínico de muitos pacientes, a ingestão oral de alimentos torna-se inadequada ou não recomendada, estes indivíduos passam a ser temporariamente ou permanentemente dependentes de uma via alternativa para alimentação, podendo ser a via enteral ou parenteral (VAN DEN BEMT; CUSELL; OVERBEEKE *et al*, 2006; WILLIAMS, 2008).

Em decorrência da semelhança com a alimentação fisiológica, a nutrição via sonda enteral (MARTINS *et al*, 2012), acaba se tornando a principal escolha, frequentemente utilizada nos hospitais e domicílios. Porém, nesses casos as sondas não são usadas apenas para fornecimento de nutrientes, mas também para administração de medicamentos (VAN DEN BEMT; CUSELL; OVERBEEKE *et al*, 2006; MORIEL; SHOJI; BORTOLETO *et al*, 2012).

A administração de medicamentos por meio de sondas enterais consiste em uma prática bastante frequente em hospitais, mas que se estende aos domicílios, quando necessário (HOEFLER; VIDAL, 2009). No Brasil, cerca de 95%

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

dos pacientes que estão utilizando a nutrição enteral fazem uso de medicamentos sólidos orais, o que torna essenciais cuidados especiais para manter a permeabilidade da sonda, tendo em vista que a utilização de medicamentos por esta via é um dos principais fatores associados a oclusão de sondas enterais (HEYDRICH, 2006).

Para a administração de medicamentos via sonda enteral, a prática de trituração dos medicamentos, é a mais utilizada, realizada comumente nos hospitais, mas pode ocasionar interações entre os fármacos e a nutrição enteral, com possibilidade de reduzir a biodisponibilidade sérica e a concentração sérica máxima do fármaco, além de provocar a obstrução de sondas. Outras complicações podem ocorrer como, danos ao trato gastrointestinal dos indivíduos (HOLTZ; MILTON; STUREK, 1987; SILVA; LISBOA, 2011).

Por isso, a administração de medicamentos através de sondas necessita que o mesmo se encontre na forma líquida, como elixir, solução e suspensão que são mais usados que os xaropes, devido à viscosidade destes, que tendem a obstruir as sondas. Os medicamentos na forma líquida, viscosos e/ou hiperosmolares precisam ser diluídos com 10 a 30 ml de água estéril com o objetivo de prevenir oclusão da sonda e ocorrência de diferentes efeitos adversos (BECKWITH; FEDDEMA; BARTON, 2004; WILLIAMS, 2008).

Diversas soluções podem exibir acidez elevada, o que pode levar a precipitação da nutrição enteral e oclusão da sonda, como por exemplo: o haloperidol, isso ocorre nos casos em que não haja a limpeza correta da sonda antes e depois da administração de medicamentos (WILLIAMS, 2008; NASCIMENTO; RIBEIRO, 2010).



ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Sendo assim, não é sempre que as formas farmacêuticas líquidas apresentam adequação necessária para o paciente que está recebendo aporte de nutrição enteral, pois eles possuem uma maior tendência a desenvolver efeitos adversos, o que torna preferível nesses casos o uso de sólidos orais devidamente preparados e administrados (MADIGAN; COURTNEY; MACAULEY, 2002; WILLIAMS, 2008).

No entanto, a manipulação de formas orais sólidas só deve ocorrer quando asseguradas as exigências de eficácia, inocuidade e estabilidade da especialidade de origem (MORIEL *et al.*, 2002) e nos casos em que as preparações líquidas não estejam adequadas ou disponíveis (MAGNUSON *et al.*, 2005; WILLIAMS, 2008). Boa parte dos comprimidos, entre eles as drágeas ou os revestidos por película, consistem em formulações de liberação imediata e podem passar pelo processo de trituração (WILLIAMS, 2008; VOGT-FERRIER; GUIGNARD, 2009).

Já nos casos em que o revestimento possui a finalidade de proteção da substância ativa do contato com o ar, luz ou umidade isso não é possível (GONI *et al.*, 2001). Os comprimidos devem ser triturados em gral e pistilo até a obtenção de um pó fino, (IZCO *et al.*, 2001; BECKWITH; FEDDEMA; BARTON, 2004; WILLIAMS, 2008; AMURIZA; GOMIS; VALERO, 2010) que deve ser dissolvido ou suspenso antes da administração em 15-30 ml, (IZCO *et al.*, 2001; WILLIAMS, 2008) ou 15-20 ml de água (GONI *et al.*, 2001; AMURIZA, GOMIS, VALERO, 2010).

Também é possível realizar a desagregação do comprimido, podendo este ser introduzido de forma inteira em uma seringa, com 20 ml de água morna, em seguida agitar até que ocorra a desagregação. Já os comprimidos efervescentes

precisam ser dissolvidos e sua administração ocorre depois da liberação do gás. Os comprimidos dispersíveis na cavidade oral precisam ser dissolvidos em uma pequena quantidade de água (GONI *et al.*, 2001; IZCO *et al.*, 2001; VOGT-FERRIER; GUIGNARD, 2009).

Em relação às cápsulas, aquelas compostas de gelatina dura, cujo conteúdo é um pó, podem ser esvaziadas e o pó administrado através da sonda, após correta diluição em água. No entanto, caso a finalidade seja reduzir a irritação gástrica e ocasionar proteção ácido lábil, não podem ser administradas por meio de sondas. As cápsulas de gelatina dura, que possuem microgrânulos de liberação retardada ou revestimento entérico, podem ser abertas, mas os grânulos não são triturados. Porém, as cápsulas de gelatina mole, que apresentam conteúdo líquido, têm a possibilidade de serem dissolvidas com água e administradas, mas esse procedimento não é recomendado, pois existe risco de alteração de dose e adesão à sonda (SANCHÉZ *et al.*, 2006; GUENTER *et al.*, 2013).

Quanto aos medicamentos injetáveis, podem ser utilizados por sonda, mas é necessário assegurar sua compatibilidade com a via oral e a biodisponibilidade equivalente. Porém, é preciso considerar a ocorrência de irritação do trato gastrointestinal devido ao fármaco ou excipiente, a osmolaridade, o pH, absorção inadequada, precipitação da nutrição enteral devido extremos de pH e o custo (MITCHELL, 2000; GONI *et al.*, 2001; BECKWITH, FEDDEMA, BARTON, 2004; WILLIAMS, 2008; VOGT-FERRIER; GUIGNARD, 2009).

Em relação aos medicamentos que apresentam revestimento entérico possuindo como finalidade a passagem do

estômago para o intestino, antes da liberação do princípio ativo, seu revestimento evita a destruição do fármaco pela ação do suco gástrico ou impede a irritação do trato gastrintestinal. E quando a sonda estiver localizada no estômago, os comprimidos não devem ser submetidos à trituração, pois diminui a estabilidade do fármaco e ocasionaria irritação gástrica (VIGURIA *et al.*, 2001; CHAOUY *et al.*, 2007; GORZONI *et al.*, 2010; JAMAL *et al.*, 2012).

Existem ainda produtos de liberação prolongada, que possuem como objetivo liberar o princípio ativo durante um longo período depois da ingestão, estes possuem diversas camadas que, se forem destruídas, podem ocasionar risco de toxicidade ou reações adversas aumentadas nos casos em que o fármaco é disponibilizado de uma só vez (VIGURIA *et al.*, 2001; CHAOUY *et al.*, 2007; GORZONI *et al.*, 2010; JAMAL *et al.*, 2012).

Os comprimidos sublinguais possuem formulação para serem absorvidos na cavidade bucal. Dessa forma, se ocorrer a trituração do medicamento e administração por sonda, causará uma diminuição de sua eficácia. Isto ocorre porque esses comprimidos possuem uma concentração inferior aos de absorção enteral, pois não realizam metabolismo de primeira passagem (VIGURIA *et al.*, 2001; CHAOUY *et al.*, 2007; JAMAL *et al.*, 2012).

Além disso, o uso da sonda requer cuidados como a sua lavagem, que na maioria das vezes, é realizada apenas após a administração do medicamento (DIDONET; PREDEBON; SCHWARZBOLD, 2011). Vale salientar a importância da lavagem correta da sonda antes e depois da administração. Nos casos em que mais de um fármaco é administrado, a lavagem deve ocorrer entre a administração destes, com o intuito de

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA prevenir interações e oclusão da sonda (LURDEMILER *et al*, 2010).

Quando o medicamento é triturado ou diluído corretamente e a sonda é lavada de maneira adequada, ocorre uma redução significativa na necessidade de troca desta sonda, além de diminuir a ocorrência de complicações e danos à saúde dos pacientes (LIMA; NEGRINI, 2009).

Diante destes fatos, é preciso atentar para a elevada complexidade dos eventos adversos ocasionados pela administração de medicamentos por meio de sonda enteral e ostomias. As ações conjuntas envolvendo a equipe de saúde (enfermeiros, médicos, farmacêuticos e nutricionistas) e o desenvolvimento de instruções da instituição nesse sentido, são pontos importantes para garantia da segurança e da efetividade do tratamento nutricional e medicamentoso dos usuários em uso de nutrição enteral (VAN DEN BEMT *et al*, 2006; NASCIMENTO *et al*, 2012).

No entanto, essas instruções devem constar nos manuais, guias e protocolos assistenciais e ainda necessitam ser abordadas durante atividades de educação permanente dos profissionais da instituição, de forma a manter a uniformidade e sistematização da prática, reduzindo os riscos relacionados ao preparo e a administração de medicamentos (ISMP, 2010).

Porém, a adequação das práticas ao quadro clínico dos pacientes é de suma importância, além disso, existe a necessidade da avaliação criteriosa da indicação, segurança e efetividade do tratamento farmacoterapêutico a ser administrado por essa via, que deve ser baseado na monitorização adequada (NASCIMENTO *et al*, 2012).

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Tendo em vista a ocorrência de complicações diversas ocasionadas pelo uso de medicamentos por meio de sondas e sabendo que essa prática quando realizada de forma inadequada acarreta danos à saúde dos indivíduos, pois pode levar a um tratamento ineficaz ou desenvolvimento de situações clínicas além daquelas presentes nos pacientes, observou-se a necessidade de contribuir com o serviço hospitalar.

Diante disso, este trabalho teve por objetivo elaborar um guia de medicamentos sólidos orais, identificando a possibilidade de trituração e administração dos fármacos por sonda enteral, com a finalidade de auxiliar a equipe multiprofissional, prevenir complicações e promover a melhoria da qualidade de vida das usuárias, de uma maternidade do município de João Pessoa-PB.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Trata-se de um estudo descritivo, documental e colaborativo, realizado por meio de revisão bibliográfica, a partir da padronização de medicamentos do ano de 2012 do Instituto Cândida Vargas (ICV), no período de novembro de 2017 a janeiro de 2018.

Esse estudo foi realizado por intermédio da farmácia hospitalar do Instituto Cândida Vargas. O ICV consiste em uma maternidade de responsabilidade municipal, de referência em atendimento às mulheres em situação de violência sexual e doméstica e referência estadual para atenção ao Método Canguru e em gestação de alto risco.

A estrutura física da maternidade conta com três alojamentos para gestantes, UTIs maternas e Neonatais,

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Unidade de Cuidados Intermediários (UCI), enfermarias, salas de partos e bloco cirúrgico. O Instituto está localizado no bairro de Jaguaribe, no município de João Pessoa – PB.

Para a realização deste estudo foram necessárias algumas etapas. Inicialmente, foram levantados os medicamentos sólidos orais pertencentes à padronização do Instituto Cândida Vargas, localizado em João Pessoa – PB. Em seguida, foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando artigos científicos encontrados nas bases de dados *Scielo*, *Pubmed*, *Medline* cuja busca foi realizada utilizando as palavras-chave: medicamentos, sonda enteral e interações, além desses, foram consultados livros destinados a área da saúde, para estudo das possibilidades de trituração e administração de medicamentos sólidos orais por sonda enteral. Posteriormente, foi utilizada a base de dados *Micromedex*®, para analisar as interações entre medicamentos, selecionando entre estas as maiores e contraindicadas.

Os medicamentos sólidos orais foram dispostos em ordem alfabética em um quadro, onde constam além deles as possibilidades de trituração e administração por sondas enterais.

Dentre as interações medicamentosas encontradas, foram selecionadas as maiores e as contraindicadas, em seguida, foram dispostas em um quadro para melhor visualização e consulta.

O estudo não apresentou riscos, tendo em vista que não existiu contato com o paciente, acesso as informações de seus prontuários ou prescrições.

Diante disso, esta pesquisa não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, pois consiste em um estudo documental realizado por meio de pesquisa bibliográfica, consultando

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA diferentes tipos de documentos e a base de dados *Micromedex*® para a identificação de interações medicamentosas.

Porém, a realização deste trabalho foi aprovada pela Secretaria Municipal de Saúde, sob o número: 15.131/2017, bem como pelo Centro de Estudos do Instituto Cândida Vargas.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O guia foi concluído com 44 páginas e na sua estrutura consta: capa, contracapa, sumário, introdução, instruções para uso de formas farmacêuticas administradas por sondas, recomendações para administração de medicamentos sólidos orais via sonda enteral, além de 75 medicamentos sólidos orais padronizados pelo Instituto Cândida Vargas e suas possibilidades de trituração e administração por sonda enteral. Estes medicamentos estão dispostos em ordem alfabética e obedecendo a Denominação Genérica, que condiz com a Denominação Comum Brasileira (DCB).

Além disso, o guia ainda traz informações sobre interações entre medicamentos e nutrientes e interações entre medicamentos. As interações entre medicamentos foram identificadas por meio da base de dados *Micromedex*®, que classifica as interações em menores, moderadas, maiores e contraindicadas. Desta forma, o guia conta com 161 interações entre medicamentos, dos tipos contraindicada e maiores, dispostas em ordem alfabética.

A introdução do guia faz um levantamento geral sobre a administração de medicamentos por sondas enterais, como por exemplo, a situação clínica de indivíduos que fazem uso destas sondas, a forma farmacêutica mais viável para esse tipo de

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA administração, bem como traz alertas sobre possíveis complicações causadas pela inadequada administração dos medicamentos por esta via.

A sonda enteral consiste em um dispositivo, utilizado para suprir necessidades nutricionais do indivíduo que se encontra incapacitado de receber alimento por via oral, ou nos casos em que o aporte nutricional total que o paciente ingere por via oral é insuficiente. Porém, a sonda não é usada apenas para administração da nutrição enteral, possuindo uso também na administração de medicamentos (BRASIL, 2000; WILLIAMS, 2008).

No que diz respeito à administração de medicamentos por sondas enterais, identificar as formas farmacêuticas viáveis a esta via é de suma importância. Comprimidos de liberação entérica ou comprimidos de liberação prolongada são exemplos de formas incompatíveis com a trituração ou dispersão necessária, ao seu preparo para administração via sonda (WILLIAMS, 2008; NASCIMENTO; RIBEIRO, 2010; MITCHELL, 2014).

### **Instruções sobre uso de formas farmacêuticas adequadas para administração por sondas enterais**

Outro ponto encontrado no guia foram instruções, para uso de formas farmacêuticas administradas por sondas. Dentre estas instruções, está a melhor forma farmacêutica para administração por sonda enteral e as formas possíveis de serem administradas por esta via. Além disso, foi relatada também a possibilidade de manipulação destes medicamentos.



ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Para administração de um medicamento por meio de sonda é necessário que este se encontre na forma líquida. Nos casos em que a forma farmacêutica líquida oral é considerada inadequada ou não está disponível, podem ser utilizadas formas farmacêuticas sólidas orais (WILLIAMS, 2008; LISBOA; SILVA; MATOS, 2013).

Dentre as formas farmacêuticas sólidas orais, os comprimidos ou comprimidos revestidos de ação imediata podem ser triturados e diluídos com 15 a 30 mL de água filtrada, fervida ou mineral. Da mesma forma, algumas cápsulas gelatinosas e duras de ação imediata são passíveis de abertura e o seu conteúdo em pó misturado com 10 a 15 mL de água (PICON; BELTRAME. 2002; PALIPERIDONE, 2007).

Já as cápsulas oleosas, utilizadas menos comumente, podem ser dissolvidas em água morna ou outro veículo adequado. Não é permitida mastigação ou trituração de sólidos de liberação prolongada, revestimento entérico ou medicamentos microencapsulados, pois pode comprometer a liberação da substância ativa, e de maneira alguma devem ser administrados diretamente em sonda como comprimidos ou cápsulas inteiras (MOREIRA; COSTA; FUCHS, 2004; PALIPERIDONE, 2007).

Além disso, triturar material de revestimento entérico é difícil e as porções se juntam na presença de umidade podendo causar obstrução da sonda (HOEFLER; VIDAL, 2009).

Diante disso, observa-se a importância de verificarmos se a forma farmacêutica do medicamento prescrito, que será administrado por sonda enteral é passível de trituração ou abertura para uso do seu conteúdo sem ocasionar obstrução da sonda e maiores complicações à saúde do indivíduo.

## **Recomendações para administração de medicamentos sólidos orais via sonda enteral**

Neste guia foram feitas recomendações para administração de medicamentos sólidos orais via sonda enteral, com o objetivo de evitar possíveis erros de administração e complicações, dessa forma contribuindo para uma terapia eficaz e segura para o paciente.

Em decorrência da elevada complexidade dos eventos adversos, que podem ocorrer na administração de medicamentos por meio de sonda enteral e ostomias, as atividades de uma equipe multidisciplinar integrada constituída por enfermeiros, médicos, farmacêuticos e nutricionistas, e o desenvolvimento de recomendações institucionais nesta área são essenciais para garantir a segurança e a efetividade da terapêutica nutricional e medicamentosa dos pacientes que estão em uso de nutrição enteral (VAN DEN BEMT *et al.*, 2006; NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Essas recomendações precisam constar nos manuais e nos protocolos assistenciais. Além disso, devem-se abordar essas instruções na educação permanente dos profissionais da instituição, de maneira a padronizar e sistematizar a prática, e reduzir os riscos associados ao preparo e a administração de medicamentos (ISPM, 2010).

## **Identificação dos medicamentos sólidos orais padronizados e suas possibilidade de trituração e administração por sondas enterais**

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR Sonda ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

O guia conta com a lista de medicamentos sólidos orais administrados por sonda enteral, padronizados pelo Instituto Cândida Vargas. Essa lista foi realizada por ordem alfabética seguindo a Denominação Genérica, que é a utilizada pela padronização da Instituição. Foram listados 75 medicamentos, que correspondem a 19,13% dos medicamentos padronizados (n=392). Além disso, consta a possibilidade de administração destes medicamentos por sondas enterais e algumas observações relativas à sua administração.

O Medicamento Genérico é um medicamento semelhante a um produto de referência ou inovador, que se espera ser com este intercambiável, normalmente produzido depois da expiração ou renúncia da proteção patentária ou de outros direitos de exclusividade, atestada a sua eficácia, segurança e qualidade, e designado pela Denominação Comum Brasileira (DCB) ou, na sua ausência, pela Denominação Comum Internacional (DCI) (BRASIL, 1999).

A DCB é a denominação do fármaco ou princípio ativo aprovado pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária e a DCI é a denominação do fármaco ou princípio ativo recomendado pela Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 1999).

## **Interações entre os medicamentos e nutrientes**

Tendo em vista que os medicamentos administrados por sondas podem interagir com os nutrientes da nutrição enteral ou com outros medicamentos administrados concomitantemente, foram fornecidas informações sobre esse tipo de interação no guia.

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

A nutrição enteral pode ser feita por meio de diversos métodos. Entre eles estão o Método intermitente (bolus ou gravitacional): neste tipo de nutrição a infusão da dieta é realizada com volume, horário, tempo e gotejamento pré-determinados utilizando uma seringa ou equipo. Já no método contínuo a infusão é realizada com volume, horário, tempo e gotejamento contínuo pré-determinados por meio de bomba de infusão. Pode-se administrar a dieta em períodos de 12 a 24 horas a depender da necessidade do paciente (HELDT; LOSS, 2013; CARVALHO *et al.*, 2014).

Os medicamentos podem interagir de maneira direta ou indireta com a nutrição enteral e diversos fatores são causadores de possíveis interações e precisam ser controlados, entre eles: a presença de alimentos, vitaminas ou eletrólitos no estômago, a acidez, a osmolaridade e o conteúdo de sorbitol das formulações líquidas, o volume do medicamento que será administrado, o uso de fármacos com janela terapêutica estreita e número de medicamentos administrados, entre outros (CARVALHO *et al.*, 2010).

As interações entre fármacos e nutrientes são recorrentes no dia a dia de indivíduos hospitalizados, principalmente, nas áreas em que se utiliza maior número de medicamentos prescritos, como por exemplo, a Unidade de Terapia Intensiva (UTI). As interações podem ocorrer no momento da administração do medicamento e alimento, no processo de digestão, ou mais tardiamente, na distribuição ou eliminação do fármaco, podendo alterar a ação dos medicamentos e colocando a vida do paciente em risco (MOURA; REYES, 2002; HAMMES *et al.*, 2008).

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR Sonda ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

A interação fármaco-nutriente consiste em uma modificação da cinética ou dinâmica de um medicamento ou nutriente, ou pode ocorrer comprometimento do estado nutricional em decorrência da administração de um medicamento. Dessa forma, a disponibilidade do nutriente poderá ser influenciada pelo medicamento, ou o efeito do medicamento poderá ser modificado pelo nutriente, podendo causar efeitos adversos (TEITELBAUM *et al.*, 2005).

As interações mais comuns e mais descritas são as que estão relacionadas com a absorção e a distribuição de medicamentos, a exemplo da interação entre antiparkinsonianos e dieta hiperproteica. Uma dieta com elevado valor proteico pode dificultar a absorção de levodopa/carbidopa, levando à perda da eficácia e às flutuações de sintomas de Parkison. Outra situação envolve os aminoácidos da dieta que podem competir com a levodopa para absorção intestinal (COOPER; BROCK; MCDANIEL, 2008; BONNICI *et al.*, 2010).

Existem fármacos que interagem de forma direta com componentes da nutrição enteral como proteínas (ex.: carbamazepina) ou fibras (ex.: digoxina), por isso é essencial observar a composição da dieta para verificar a terapia administrada via sonda enteral (WILLIAMS, 2008).

Ações como a lavagem da sonda, antes e depois da administração de cada medicamento, ajudam a prevenir sua obstrução, interações fármaco-nutrição, fixação de fármaco na sonda e garantem a administração correta da dose prescrita. Levando isso em consideração, a água consiste em um ótimo meio para administração de medicamentos (FERREIRA; CORREIA; SANTOS, 2012).

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Para impedir que o estado nutricional do indivíduo seja comprometido, é necessário reduzir o tempo de interrupção da nutrição enteral, administrando os medicamentos 1 ou 2 vezes por dia. Caso um fármaco precise ser administrado em jejum a um paciente que está recebendo a nutrição enteral contínua, esta poderá ser interrompida 30 minutos antes a fim de promover o esvaziamento gástrico, e deverá ser reiniciada 30 minutos depois, para possibilitar a absorção do fármaco (MENDES, 2011).

Porém, para uma absorção mais eficaz, pode ser necessário interromper a nutrição enteral por uma hora antes e duas horas depois da administração (MENDES, 2011). Na nutrição enteral na forma de bolus, precisa-se administrar a medicação uma hora antes ou duas horas após a administração da dieta (JAMAL; DUMKE, 2002).

### **Interações Medicamentosas**

Por fim, o guia traz as interações medicamentosas, que consistem nas modificações dos efeitos dos fármacos, decorrentes da administração de dois ou mais destes concomitantemente. A associação dos medicamentos é realizada com frequência, com a finalidade de melhorar um efeito farmacológico específico. No entanto, pode ocasionar danos ou perdas do efeito de um ou de todos os medicamentos administrados. Essas interações são classificadas quanto ao seu início de efeito (rápido ou tardio), quanto à gravidade (graves, moderadas, leves), quanto à documentação na literatura (excelente, bom, razoável, pobre, improvável) e quanto

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR Sonda ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA ao mecanismo de ação (farmacodinâmicas, farmacocinéticas) (SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013).

A base de dados *Micromedex*® classifica as interações da seguinte forma:

- **Contraindicado:** os fármacos são contraindicados para utilização simultânea;
- **Maior:** esse tipo de interação representa perigo à vida do indivíduo e necessita de intervenção médica a fim de reduzir ou evitar reações adversas consideradas graves;
- **Moderada:** a interação pode causar piora do problema de saúde do paciente, necessita de modificação no tratamento;
- **Menor:** as interações podem elevar a frequência ou a gravidade dos efeitos colaterais, mas em geral não necessitam de modificações importantes no tratamento.

Quando da preparação de dois ou mais fármacos juntos, podem ocorrer incompatibilidades farmacêuticas, como por exemplo, os triturados ou dispersados juntamente, e/ou quando são administrados um após o outro sem realização de lavagem da sonda (ISMP, 2015).

Para evitar interações entre fármacos, quando da necessidade de administração de mais de um medicamento concomitantemente, eles precisam ser administrados isoladamente e as sondas enterais devem ser lavadas com água entre cada administração (GORZONI; TORRE; PIRES, 2010).

Essas medidas são primordiais para evitar possíveis danos à saúde dos indivíduos, como por exemplo, redução do

efeito terapêutico, aumento ou redução de concentrações dos fármacos administrados concomitantemente, efeitos adversos, entre outras situações que causam desconforto e piora do quadro dos pacientes em uso de sonda enteral. Por isso, a importância de seguir instruções presentes em guias e manuais que apresentem recomendações adequadas para uso e administração dos medicamentos por essa via.

#### **4 CONCLUSÕES**

A elaboração do guia de administração de medicamentos sólidos orais por sonda enteral é um instrumento de consulta importante para a realização das atividades diárias do serviço de saúde, tendo em vista, que nele consta os cuidados relativos à administração de medicamentos por sondas, prática esta realizada com certa frequência nos hospitais.

Entre estes cuidados, estão às recomendações quanto às possibilidades de administração de diversos fármacos na forma farmacêutica sólida, por sonda enteral e as possíveis interações medicamentosas classificadas como contraindicações e maiores de acordo com *Micromedex*®.

Diante disso, espera-se que o guia contribua para a redução de possíveis erros concernentes a administração de medicamentos por sondas enterais, facilite a execução das atividades dos profissionais de saúde, bem como conscientizá-los quanto à gravidade do uso inadequado de medicamentos por esta via, para que assim possamos observar cada vez mais uma melhora significativa nos quadros de saúde da população, a partir de cuidados que promovam a segurança do paciente.



ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMURIZA, N.; GOMIS, P.; VALERO, M.A. Revisión de la administración de fármacos a través de sondas nasoentéricas y enterostomías. **Revista de la OFIL**. v.20, n.1-2, p.61-8, 2010.
- BECKWITH, M.C.; FEDDEMA, S.S.; BARTON, R.G. A Guide to Drug Terapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. **Hospital Pharmacy**. v.39, n.3, 2004.
- BONNICI, A. et al An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. **Annals of Pharmacotherapy**. v.44, n.9, p.1504-7, 2010.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 63, de 6 de julho de 2000. Regulamento Técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para a Terapia de Nutrição Enteral. Disponível em:<<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61e1d380474597399f7bd f3fbc4c6735/RCD+N%C2%B0+63-2000.pdf?MOD=AJPERES>> Acesso em: 27 de junho de 2017.
- BRASIL. **Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999**. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, 1999. Disponível em:<[http://pfdc.pgr.mpf.mp.br/atuacao-e-conteudos-de-apoio/legislacao/saude/leis/lei\\_9787\\_99](http://pfdc.pgr.mpf.mp.br/atuacao-e-conteudos-de-apoio/legislacao/saude/leis/lei_9787_99)>. Acesso em : 23 de abril de 2018.
- CARVALHO, A. P. P. F; MODESTO, A.C. F.; OLIVEIRA, C. P et al. **Protocolo de terapia nutricional enteral e parenteral da comissão de suporte nutricional**. Goiânia: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, 2014. Disponível em:<<http://www.ebserh.gov.br/documents/222842/1033900/Manual+de+Nutricao+Parenteral+e+Enteral.pdf/98898f78-942a-4e5e-93be-4e13c63ee8cd>>Acesso em: 03 de agosto de 2017 .
- CARVALHO, A.M.R. et al. Análise da prescrição de pacientes utilizando sonda enteral em um hospital universitário do Ceará. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 1, n. 1, p.17-21. São Paulo, 2010.
- CHAOUY, A. E.; GIESENFELD, A.; ZIEGLER, O. et al. Médicaments et nutrition entérale: audit sur la galénique, le pilage et le mode d'administration. **Nutrition Clinique et Métabolisme**. v. 21, p. 115–119, 2007.
- COOPER, M.K.; BROCK, D.G.; MCDANIEL, C.M. Interaction between levodopa and enteral nutrition. **Annals of Pharmacotherapy**. v.42, n.3, p.439-42, 2008.

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA DIDONET, J.; PREDEBON, S.; SCHWARZBOLD, C.V. Estruturação de orientação farmacêutica para com medicamentos por sonda nasoenteral : um estudo de caso.v.92, n.4, p.378–83, 2011.

FERREIRA, S.; CORREIA, F.; SANTOS, A. Interações entre fármacos e nutrição entérica: revisão do conhecimento para o desenvolvimento de estratégias de minimização do risco. **Arquivos de Medicina**. v. 26, n. 4, p.154-163. Porto, 2012.

GONI, R.; SANCHÉZ, L.; BAZTÁN, A.; ASIAIN, M.C. Administración de fármacos por sonda digestiva. **Enfermería Intensiva** . v.12, n.2, p. 66-79, 2001.

GORZONI, M.L.; TORRE, A.D.; PIRES, S.L. Medicamentos e sondas de nutrição.**Revista da Associação Médica Brasileira**. v.56, n.1, p.17-21. São Paulo, 2010.

GORZONI, M.L.; TORRE, A.D.; PIRES, S.L. Medicamentos e sondas de nutrição.**Revista da Associação Médica Brasileira**. v.56, n.1, p.17-21. São Paulo, 2010.

GUENTER, P.; BOULLATA, J. Drug administration by enteral feeding tube. **Nursing**. p. 26-33, 2013.

HAMMES ,J.A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**.v.20, n.4, p.349-54, 2008.

HELDT, T.; LOSS, S.H. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v.25, n.2, p.162-167. Porto Alegre-RS, 2013.

HEYDRICH, J. Padrão de prescrição, preparo e administração de medicamentos em usuários de sondas de nutrição enteral internados em um Hospital Universitário. 2006. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006. Disponível em:<  
<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/8210/000570672.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 03 de agosto de 2017.

HOEFLER, R.; VIDAL, J. Administração de medicamentos por sonda. Boletim Farmacoterapêutico, Brasília, 2009. Disponível em:<[http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/122/063a068\\_farmacoterapeutica.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/122/063a068_farmacoterapeutica.pdf)>Acesso em: 24 de agosto de 2017.

HOLTZ, L.; MILTON, J.; STUREK, J.K. Compatibility of medications with enteral feedings. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition** . v.11, n.2, p.183-6, 1987.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISPM). Boletim ISPM. Preparo e administração de medicamentos via sonda enteral ou ostomias. ISSN: 2317-2312, v. 4, n. 4, 2015.

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

ISMP. Medication safety alert: preventing errors when administering drugs via an enteral feeding tube. 2010. Disponível em:<<https://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20100506.asp>>; Acesso em:03 de agosto de 2017.

IZCO, N.; CREUS, N.; MASSÓ, J.; CODINA, C.; RIBAS, J. Imcompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención. **Farm Hosp**.v.25, n.1, p.13-24, 2001.

JAMAL, Y; DUMKE, E.H. Padronização de medicamentos sólidos orais via sonda nasoenteral em um Hospital de Cascavel. **Thêma Et Scientia**. v. 2, n. 2, p.91-106.Paraná, 2002. Acesso em: 20 de abril de 2018.

JAMAL, Y; DUMKE, E.H. Padronização de medicamentos sólidos orais via sonda nasoenteral em um Hospital de Cascavel. **Thêma Et Scientia**. v. 2, n. 2, p.91-106. Paraná, 2002.

LIMA, G.; NEGRINI, N.M.M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda: escolha da forma farmacêutica adequada. **Einstein**. 2009.

LISBOA, C.D.; SILVA, L.D.; MATOS, G.C. Investigação da técnica de preparo de medicamentos para administração por cateteres pela enfermagem na terapia intensiva. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. v.47, n.1, p.53-60, . 2013.

LURDEMILER, M; MOTA, S.; BARBOSA, I.V.; MELO, E.M.;ELISÂNGELA, F. et al. Intensiva Sobre Administração De Medicamentos Por Sonda Nasogástrica E Nasoenteral. v.18, n.5, 2010.

MADIGAN, S.M.; COURTNEY, D.E.; MACAULEY, D. The solution was the problem.**Clinical Nutrition**. v.21,n.6, p.531-32, 2002.

MARTINS, G.N.M.; MAX, M.R.A.; YEZNACH, W.J.; QUEIROZ, R.A. Drug administration through feeding tubes; an integrated qualification program. **Nutrición hospitalaria**. v.27, n.4, p.1309–13, 2012.

MENDES, A.P. Administração de medicamentos por sonda. São Paulo, 2011.

MITCHELL, JF. Oral dosage forms that should not be crushed - Institute for Safe Medication Practices (ISMP). 2014.

MOREIRA, L.B.; COSTA, A.F.; FUCHS, F.D. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC (Eds). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 3ª ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.

MORIEL, M.C.; HUERTA, C.; ROLDÁN, E.; LORENZO, S.; VÁZQUEZ, M.J.; SEGURA M. et al. Administración de medicamentos y NE por sonda nasogástrica. **Aten Farm**. v.4, n.5, p.345-53, 2002.

MORIEL, P.; SHOJI, P.; BORTOLETTO, T. C et al. Uso off label de medicamentos através de sondas: Divergência entre informações. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v.3, n.2, p. 20-24, 2012.

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS  
SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO  
MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

MOURA, M.R.; REYES, F.G. Interação fármaco-nutriente: uma revisão.  
**Revista de Nutrição**.v.15, n.2, p.223-38, 2002.

NASCIMENTO, M.M.G. et al. Drug administration through feeding tubes: an integrated qualification program. **Nutricion Hospitalaria**. v.27, n.4, p.1309-13. Minas Gerais, 2012.

NASCIMENTO, M.M.G.; RIBEIRO, A.Q. Compilação de base de dados com recomendações para administração de medicamentos via sonda enteral. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços Saúde**. v.1, n.1, p.22-5. São Paulo, 2010.

NASCIMENTO, M.M.G.; RIBEIRO, A.Q. Compilação de base de dados com recomendações para administração de medicamentos via sonda enteral. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços Saúde**. v.1, n.1, p.22-5. São Paulo, 2010.

PALIPERIDONE: just a metabolite of risperidone, a neuroleptic soon off-patent. In: New products. **Prescrire International**. v. 16, n.92, p.236-7, 2007.

PICON, P.D.; BELTRAME, A. **Esquizofrenia Refratária**. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Sistemas de Redes Assistenciais. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível

em:<[http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do\\_e19\\_01.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/sas/dsra/protocolos/do_e19_01.pdf)>

Acesso em: 25 de junho de 2017.

SÁNCHEZ, A. I. G.; ALMAGRO, C. G. M.; ARANZANA, M.C. et al. Atención Farmacéutica en Pacientes con Nutrición Enteral. **Farmacia Hospitalaria**. v. 30, n.1, p. 44-8, 2006.

SANTOS, L.; TORRIANI, M. S; BARROS, E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed, 2013.

SILVA, L. D.; LISBOA, C.D. Consequências da interação entre nutrição enteral e fármacos administrados por sondas: uma revisão integrativa. **Cogitare Enfermagem**.v.16, n.1, p.134-40, 2011.

TEITELBAUM, D. et al. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. **Nutrition in Clinical Practice**.v.20, n.2, p.281-5. Porto Alegre, 2005.

VAN DEN BEMT, P.M.; CUSELL, M.B.;OVERBEEKE, P.W.; TROMMELEN, M.; VAN DOOREN, D.; OPHORST, W.R et al. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. **Quality Safety**. v.15, n.1, p.44-7, 2006.

VIGURIA, R. G.; SANZ, L. S.; INDAVE, A. B. et al. Administración de fármacos por sonda digestiva. **Enfermería Intensiva**. v. 12, n. 2, p. 66-79, 2001.

ELABORAÇÃO DE UM GUIA DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÓLIDOS ORAIS POR SONDA ENTERAL, EM UMA MATERNIDADE DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

VOGT-FERRIER, N.; GUIGNARD, B. Administration de medicaments par sonde.Recommandations pratiques chez l'adulte. CAPP-INFO. 2009.

WILLIAMS, N.T. Medication administration through enteral feeding tubes. **American Journal of Health-System Pharmacists**. v.65, p. 2347-57, 2008.

## CAPÍTULO 37

# ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO $^{18}\text{F}$ -FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO

Gabriell BASTOS <sup>1</sup>  
Natalia NASCIMENTO <sup>2</sup>  
Raquel OLIVEIRA <sup>2</sup>  
Osana FERREIRA <sup>3</sup>  
Eliane VALENTIM <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bolsista do Programa de Capacitação Intitucional, CRCN-NE; <sup>2</sup>Doutoranda do DEN-UFPE/CRCN-NE; <sup>3</sup> Mestranda do DEN-UFPE/CRCN-NE; <sup>4</sup> Doutora e Pesquisadora do CRCN-NE.  
gabriellmrb@gmail.com

**RESUMO:** Radiofármacos são substâncias químicas associadas à um radionuclídeo com finalidades terapêuticas e/ou diagnósticas. Antes de realizar ensaios clínicos de um novo medicamento, é necessário realizar alguns testes, a fim de avaliar o risco humano que este pode causar. Em se tratando de radiofármacos, fatores como especificidade, duração de tratamento, efeito tóxico dos componentes, radioatividade e impurezas radiolíticas devem ser levados em consideração, fazendo-se necessária a comprovação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento. Atualmente, encontra-se em fase de pesquisa no CRCN-NE/CNEN a produção do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG (o mais utilizado em aplicações clínicas) com alta atividade específica (314 mCi/mL) utilizando-se como agente estabilizante o ácido ascórbico. Para proceder com estudos que assegurem a segurança deste radiofármaco o objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade aguda do  $^{18}\text{F}$ -

FDG com ácido ascórbico como estabilizante em um sistema teste *in vivo*, conforme preconiza a RDC nº 64. Para isso, o  $^{18}\text{F}$ -FDG foi injetado em camundongos saudáveis e estes, observados durante 14 dias. Resultados preliminares mostram que não foi observado nenhum efeito tóxico durante os ensaios de toxicidade aguda, a não ser no grupo de machos de dose 1000 vezes mais, o que pode ser um indicativo da segurança do  $^{18}\text{F}$ -FDG contendo ácido ascórbico como estabilizante.

**Palavras-chave:** Ensaios não-clínicos. Toxicidade. Radiofármacos.

## 1 INTRODUÇÃO

Os radiofármacos são substâncias formadas pela junção de um ou mais átomos radioativos e um substrato como propriedades bioquímicas. Eles não possuem ação farmacológica e, dependendo da sua forma farmacêutica, tipo de radiação emitida, e valor da sua radioatividade, têm como finalidade diagnosticar patologias e disfunções do organismo e/ou também serem aplicados nas terapias de doenças, por exemplo, em tumores radiosensíveis (ELGAZZAR, 2015). Ao ser administrado ao paciente, o radiofármaco é atraído para o órgão ou processo metabólico específico ficando temporariamente retido. As emissões decorrentes do material radiativo presente no medicamento atravessam o corpo do paciente e interagem com os detectores formando a imagem (ZIESSMAN *et al.*, 2015).

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) é uma tecnologia utilizada na medicina nuclear e é uma técnica de imagem funcional não invasiva com excelente resolução, alta sensibilidade e tem a vantagem importante de proporcionar

informações quantitativas de processos fisiológicos, bioquímicos e farmacológicos em indivíduos vivos utilizando concentrações picomolares de radiofármaco (SONNI, 2018).

Nas últimas décadas, a PET tem emergido como um poderoso método de diagnóstico clínico para mapeamento de processos patológicos *in vivo*, permitindo, assim, a investigação em tempo real de uma doença e, conseqüentemente, o estudo de uma terapia, antes que as alterações anatômicas sejam visíveis (SLOMKA et al., 2016).

Dos vários radiofármacos PET usados na medicina nuclear a [ $^{18}\text{F}$ ] fluordesoxiglicose ([ $^{18}\text{F}$ ] FDG) é o radiofármaco mais utilizado (correspondendo a cerca de 90% dos estudos PET/CT realizados) e tem muitas aplicações clínicas, como na oncologia, cardiologia e neurologia (HOIGEBAZAR;JEONG, 2013). O FDG-  $^{18}\text{F}$ , é um radiofármaco de meia vida curta, análogo de glicose no qual o grupo hidroxila do carbono 2 da molécula é substituído por um átomo de flúor radioativo. Como a glicose, o  $^{18}\text{F}$ -FDG é absorvido pelas células por transporte facilitado e então é fosforilado pela hexoquinase. Porém, o  $^{18}\text{F}$ -FDG não pode ser metabolizado porque o grupo hidroxila no carbono 2 é essencial para o processo (DANTAS, 2013). Por outro lado, o  $^{18}\text{F}$ -FDG é um radiofármaco instável a temperaturas elevadas, pH alcalino e em soluções com concentrações radioativas elevadas (> 300 mCi/mL) por causa da radiólise (DANTAS et al., 2013). Este fenômeno consiste na dissociação das moléculas de água na presença de radiação ionizante. Tal efeito pode ser mais pronunciado em concentrações radioativas mais altas (SANTOS, 2015). Este processo compromete a estabilidade do radiofármaco por que gera peróxido de hidrogênio 'in situ' que acelera a taxa de decomposição do  $^{18}\text{F}$ -FDG e encurta sua vida útil. Os



ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO  $^{18}\text{F}$ -  
FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO

estabilizantes redutores podem retardar a taxa de decomposição e melhorar a vida útil para o fabrico em grande escala de  $^{18}\text{F}$ -FDG em soluções com concentrações radioativas elevadas (DANTAS et al., 2013).

O FDG ( $^{18}\text{F}$ ) é sintetizado rotineiramente pelo Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE), órgão vinculado a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), e enviado a hospitais do Recife, Natal, João Pessoa e Alagoas. Devido à grande distância entre o CRCN-NE e alguns dos hospitais onde serão realizados os exames PET, faz-se necessário a produção de  $^{18}\text{F}$ -FDG com concentrações radioativas elevadas, o que pode comprometer a estabilidade do radiofármaco ao longo do tempo, devido a radiólise, caso o intervalo entre a síntese e a administração no paciente seja muito elevado.

Atualmente, encontra-se em fase de pesquisa no CRCN-NE/CNEN a produção do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG (o mais utilizado em aplicações clínicas) com alta atividade específica (314 mCi/mL) utilizando-se como agente estabilizante o ácido ascórbico. No entanto, nenhum estudo de toxicidade foi realizado ainda com o  $^{18}\text{F}$ -FDG estabilizado com ácido ascórbico.

O ensaio de toxicidade aguda visa determinar os efeitos tóxicos decorrentes de uma determinada dose e tempo de exposição da substância. Parâmetros como peso corpóreo, consumo de água e ração, patologia clínicas e investigações de necropsia e histopatológicas são avaliadas (ANVISA, 2013; CHINEDU et al., 2013).

No Brasil, os ensaios não-clínicos visam atender os critérios estabelecidos pela ANVISA, tendo como objetivo a análise da segurança e eficácia do produto desenvolvido. A

segunda versão do Guia para a Condução de Estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos, traz orientações técnicas para ensaios não-clínicos estabelecidas com base em guias internacionais dos órgãos de vigilância sanitária, FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency) (FDA, 2009; ANVISA, 2013).

O objetivo deste trabalho foi avaliar preliminarmente a toxicidade aguda do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG para diagnóstico contendo como estabilizante da pureza radioquímica o ácido ascórbico, em um sistema teste in vivo, conforme preconiza as resoluções da ANVISA.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Todos os procedimentos de síntese do radiofármaco foram realizados nas dependências da Divisão de Produção de Radiofármacos (DIPRA) do Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN/NE). Os ensaios de toxicidade aguda foram realizados no biotério do Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco e aprovados pelo Comitê de Ética Local de Cuidados e Uso de Animais de processo de número 23076.027569/2017-91.

Para produção do  $^{18}\text{F}$ -FDG a água enriquecida foi irradiada com feixe de prótons em um ciclotron Cyclone18/9 MeV, Ion Beam Applications (IBA, Louvain-la-Neuve, Bélgica) do CRCN-NE. Após a produção, o  $^{18}\text{F}$  foi transferido, através de capilares, até a célula quente blindada (modelo BBSO-2, da COMECER (Itália)), onde ocorreu o processo de síntese. O  $^{18}\text{F}$ -FDG foi produzido por substituição nucleofílica do grupo triflato

## ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO $^{18}\text{F}$ -FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO

pelo  $^{18}\text{F}$  na molécula de triflato de manose, seguida de hidrólise alcalina em módulo de síntese de  $^{18}\text{F}$ -FDG automático Synthera® e kit de reagentes, ambos fornecidos pela IBA, o ácido ascórbico foi adicionado durante o processo de síntese com a finalidade de aumentar a estabilidade do produto.

Após a síntese, foram realizados todos os testes de controle de qualidade dos radiofármaco, conforme preconiza a farmacopeia brasileira.

O ensaio de toxicidade aguda  $^{18}\text{F}$ -FDG com adição de ácido ascórbico com finalidade de aumentar a estabilidade do produto foi realizado em colaboração com a professora Dra. Ivone Antônia (Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental da Universidade Federal de Pernambuco.) e sua equipe. O estudo foi feito com base nas recomendações do guia da ANVISA, com as devidas adaptações adequadas a radiofármacos (ANVISA, 2013; PLANALTO, 2006; PLANALTO, 2014). Foram utilizados 18 camundongos *Swiss* sadios, sendo 9 machos e 9 fêmeas, pesando entre 30 e 40 g. Durante o estudo, os animais foram alojados em gaiolas, contendo 3 animais cada. Todos os animais foram mantidos em iguais condições de temperatura, ciclo claro/escuro de 12 horas e livre acesso à água e à ração comercial balanceada.

### **Avaliação da dose injetada de $^{18}\text{F}$ - FDG**

É de suma importância a representação mais similar possível das condições reais em um ensaio. Com base nisto, este estudo teve por finalidade definir a dose de atividade do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ - FDG a ser administrada no teste de toxicidade aguda que foi de uma única dose. Este experimento

ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO  $^{18}\text{F}$ -  
FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO

foi realizado após o completo decaimento radioativo de  $^{18}\text{F}$  da molécula de fluorodesoxiglicose e de qualquer outro metabólito gerado na sua administração. Desta maneira foram avaliados também quaisquer efeitos tóxicos oriundos do efeito da radiólise causada pela radiação ionizante, que pode causar modificações estruturais na sua própria molécula ou nos seus metabólitos (WELCH, 2013).

A dose administrada por via intravenosa nos camundongos foi calculada com base na dose de atividade radioativa máxima que um paciente de 70 kg pode vir a receber no diagnóstico de imagem com  $^{18}\text{F}$ -FDG, cerca de 555MBq (15 mCi), dose padrão dos serviços de Medicina Nuclear no Brasil, diluída em um volume de 1 mL a 2 mL de solução salina. Esta dose foi calculada e convertida individualmente, de acordo com a massa, para camundongos de 30 a 40 g e assim estabelecida uma dose para atividade do radiofármaco frio, onde foi esperado o decaimento total do  $^{18}\text{F}$  para a administração do radiofármaco nos animais, somado ao volume de solução salina injetado.

Existe um limite de exposição para diagnóstico com  $^{18}\text{F}$ -FDG, onde o paciente saudável não deve se submeter a mais de dois diagnósticos por ano. Deste modo foi assumido o mesmo comportamento para os camundongos, só que em vez de duas vezes o diagnóstico ao ano, a dose de 0,238 MBq (6,4  $\mu\text{Ci}$ ) foi multiplicada por três vezes ao ano, resultando em 0,714 MBq (19,2  $\mu\text{Ci}$ ), excedendo a mais um exame, com a intenção de ultrapassar o limite de segurança humano.

Nos animais do grupo de 100X foram injetadas, via caudal, as doses de 100 vezes a mais a dose ao ano 0,714 MBq (19,2  $\mu\text{Ci}$ ), ou seja, 71,4 MBq (1,92 mCi), correspondendo a 6  $\mu\text{L}$  do  $^{18}\text{F}$ -FDG de atividade específica de 324 mCi/mL para um

## ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO $^{18}\text{F}$ -FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO

camundongo de 30 g. Nos animais do grupo de 1000X foram injetadas as doses de 1000 vezes a mais a dose ao ano, representando 7,14 MBq (19,2 mCi) que corresponde a 60  $\mu\text{L}$  do  $^{18}\text{F}$ -FDG de atividade específica de 324 mCi/mL para um camundongo de 30 g. O volume do radiofármaco correspondente a dose foi corrigido de acordo com a massa de cada animal e completado até 150  $\mu\text{L}$  com solução de NaCl 0,9% para injetáveis. Por fim, nos animais controle foi repetido o volume de injeção dos outros grupos (150  $\mu\text{L}$ ), só que com a solução salina para injetáveis apenas.

### Estudos de Toxicidade Aguda

A toxicidade aguda é definida como a medida e avaliação dos efeitos adversos que ocorrem dentro de um período curto, 14 dias, após a administração de uma dose única (SILVEIRA *et al.*, 2016).

Todos os procedimentos foram realizados em conformidade com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório e aprovados pelo Comitê de Ética Local de Cuidados e Uso de Animais de processo de número 23076.027569/2017-91.

No 1º dia de experimento, o grupo controle recebeu apenas solução salina e os grupos de 100 vezes e 1000 vezes foram administrados com  $^{18}\text{F}$ -FDG após total decaimento radioativo e os animais foram observados durante os 14 dias seguintes após a injeção.

#### Protocolo da Toxicidade Aguda

- **ANIMAIS:** 18 roedores saudáveis: 9 fêmeas e 9 machos; Espécie *Mus musculus*; linhagem: Swiss Peso em torno de 30

ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO  $^{18}\text{F}$ -  
FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO

g a 40 g; Idade de 7-8 semanas de vida; Retirados do biotério com 5 dias de antecedência ao teste, para ambientação; Mantidos sob condições de umidade (60%) e temperatura ( $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ ) controladas, segundo normas internacionais; Dieta específica e água filtrada foram oferecidas *ad libitum*.

- **GRUPOS: Grupo Controle, n = 6 (3 fêmeas e 3 machos):** Injetados com salina, com os mesmos volumes do grupo de 100 x e de 1000 x; **Grupo com Radiofármaco Decaído dose 100 x, n = 6 (3 fêmeas e 3 machos):** injetados com o  $^{18}\text{F}$ -FDG após o decaimento. **Grupo com Radiofármaco Decaído dose 1000 x, n = 6 (3 fêmeas e 3 machos):** injetados com o  $^{18}\text{F}$ -FDG após o decaimento.
- **DOSE:** Foram injetadas duas doses intravenosamente, uma de **100 x** e outra de **1000 x** a mais a massa do radiofármaco frio, padronizada para diagnóstico em humanos.
- **PARÂMETROS AVALIADOS:** Peso corpóreo; Consumo de água; Sinais clínicos; Sinais de toxicidade; As observações foram constantes para evitar perdas por canibalismo e autólise. Animais com sintomas severos de dor e sofrimento devem ser sacrificados imediatamente.

Os parâmetros clínicos observados nos diferentes grupos de camundongos machos e fêmeas estão contidos na tabela 1 a seguir.

**Tabela 1.** Parâmetros clínicos usados como referência para qualificação da toxicidade sistêmica.

<b>Observação Clínica</b>	<b>Sintomas</b>
1. Respiratória	Dispnéia, apnéia, cianose, taquipnéia, descarga nasal
2. Atividade motora	Aumento/diminuição sonolência, perda da postura, anestesia, catalepsia, ataxia, locomoção anormal, prostração, tremores, fasciculação
3. Convulsão	Clônica, tônica, tônico-clônica, opstótono, asfíxia
4. Reflexos	Corneal, postural, miotático, luz, reflexo de startle (susto)
5. Sinais oculares	Lacrimação, miose, midríase, exoftalmia, ptose, opacidade, irite, conjuntivite, cromodraciorréia, relaxamento da membrana nictante
6. Sinais cardiovasculares	Bradycardia, taquicardia, arritmia, vasodilatação, vasoconstrição
7. Salivação	Excessiva
8. Piloereção	Pêlo arrepiado
9. Analgesia	Reação diminuída
10. Tônus muscular	Hipotonia, hipertonia
11. Gastrointestinal	Fezes moles, emese, diurese, rinorréia
12. Pele	Edema, eritema
13. Stress	Gritos, agitação, sangramento nasal, agressividade

\* SNC = Sistema Nervoso Central.

### **Análise dos parâmetros dos testes de toxicidade aguda**

*Peso* – A perda e ganho de peso foi avaliada durante o período de 15 dias de experimento. As pesagens foram realizadas antes do início do experimento, no 1º dia de experimento, após a administração e depois nos dias 3º, 8º, 10º,

15<sup>o</sup> de experimento.

*Consumo de água e ração* – O consumo de água e ração foi avaliado e mensurado nos mesmos dias da pesagem, no 1<sup>o</sup>, 3<sup>o</sup>, 8<sup>o</sup>, 10<sup>o</sup>, 15<sup>o</sup> de experimento. O consumo de água era observado por caixa com 3 animais. Cada caixa apresentava um bebedouro com 450 mL de água, e após a medição o bebedouro era completado com água novamente, para a próxima medição.

*Sinais de Toxicidade* – As observações dos sinais de toxicidade foram realizadas todos os dias. Os principais sinais clínicos observados, de acordo com a droga administrada, foram: respiratório, gastrointestinal, atividade motora, convulsão, sinais oculares, salivação, piloereção e pele.

Todos os parâmetros avaliados foram tabulados para a realização de comparações entre os diferentes grupos de animais, como também comparações com referências bibliográficas.

Os dados dos parâmetros como peso e consumo de água dos grupos foram avaliados por suas médias e erro padrão.

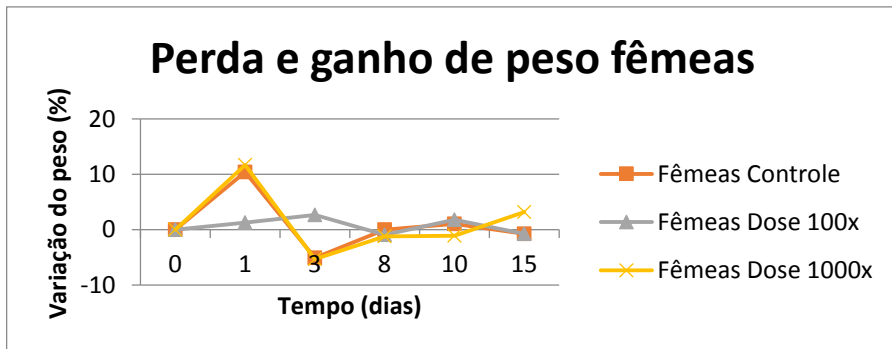
## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Peso Corpóreo**

A partir dos resultados das pesagens dos camundongos nos dias programados, construiu-se o gráfico representado pela figura 1 que apresenta a variação de peso nos grupos de fêmeas no decorrer dos 15 dias de experimento, porém esta variação está de acordo com a literatura, e se deve à diferença natural entre ambos os sexos.



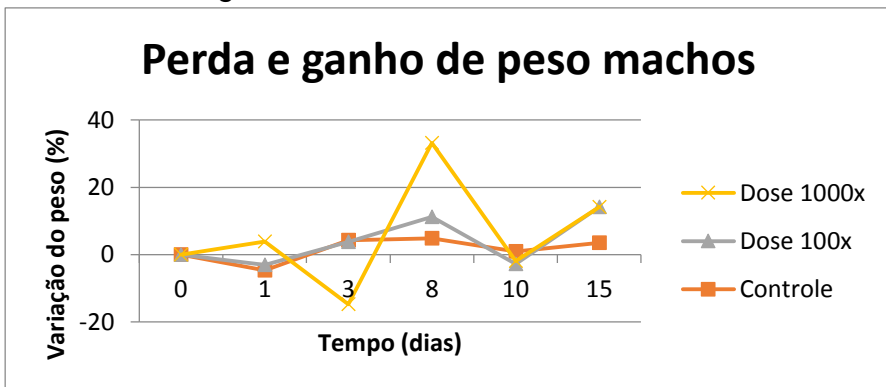
**Figura 1.** Variação de peso em porcentagem entre as fêmeas dos grupos controle, 100x e 1000x, após a injeção do  $^{18}\text{F}$ -FDG, na toxicidade aguda.



Pode-se observar que a variação de peso ocorreu de forma mais acentuada nos grupos de fêmeas controle e dose 1000 vezes após o dia da administração e no 3º dia, onde ocorreu uma redução de até 5% para os mesmos grupos.

Foi observado que o grupo de fêmeas de dose 100 vezes mantiveram o peso próximo ao inicial até o fim do experimento. Apenas as fêmeas do grupo de 1000 vezes não conseguiram recuperar o peso inicial, com ganho de peso não ultrapassando 4% do valor inicial. Com base nos resultados, não é possível afirmar alguma toxicidade provinda da administração do FDG, quando os grupos de 100 vezes e o grupo de 1000 vezes foram comparados com o grupo controle (figura 3). Na figura 2 está demonstrada a variação de peso em porcentagem entre os machos.

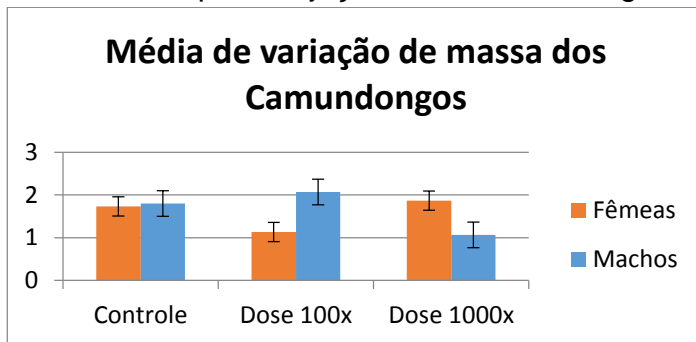
**Figura 2.** Variação de peso em porcentagem entre os machos dos grupos controle, 100x e 1000x, após a injeção do  $^{18}\text{F}$ -FDG, na toxicidade aguda.



Como pode-se observar na figura 2, praticamente não houve variação de peso dos grupos no dia após a administração do radiofármaco e isso repercutiu até o fim do experimento para o grupo controle. Após o 3º dia de injeção, todos os grupos de machos ganharam peso até o décimo dia de experimento. O ganho de peso dos grupos 100 vezes e 1000 vezes passou de 10% do valor do peso inicial no último dia de observação.

A maior variação de peso foi observada no grupo de machos de dose 100 vezes maior. Com base no valor médio de variação de peso dos camundongos, constata-se que o consumo de alimentos não foi afetado pelo tratamento, sugerindo que o radiofármaco não induziu a supressão do apetite e não teve efeitos deletérios no estado de saúde, crescimento ou desenvolvimento dos animais.

**figura 3.** Média de variação de peso + Desvio Padrão entre as fêmeas e machos, após a injeção, na toxicidade aguda.



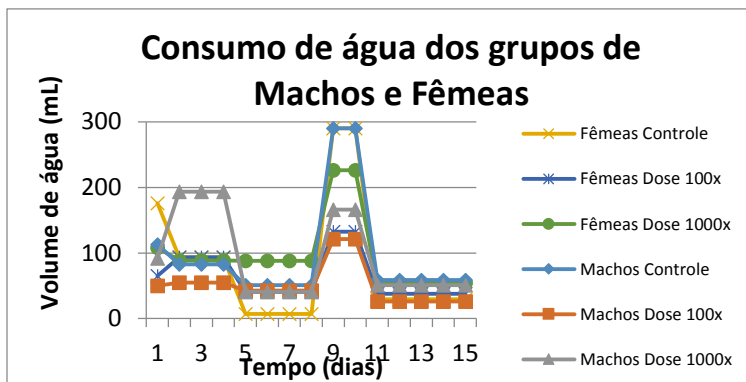
### Consumo de água

Os resultados do consumo de água para as caixas dos grupos de fêmeas podem ser vistos na figura 4. A média de consumo de água diário foi obtida através do valor de água consumido da medição programa, menos o valor inicial do bebedouro 450 mL, após obter o valor do consumo de água, este valor era dividido pela quantidade de dias após a última medição.

A média de consumo diário de água ao final do experimento para as fêmeas do grupo controle ficou em 30 mL, para as fêmeas do grupo de 100 vezes ficou em 38 mL e para as fêmeas do grupo de 1000 vezes foi 54 mL.

A média de consumo diário de água ao final do experimento para as fêmeas do grupo controle ficou em 30 mL, para as fêmeas do grupo de 100 vezes ficou em 38 mL e para as fêmeas do grupo de 1000 vezes foi 54 mL.

**Figura 4.** Média do consumo diário de água em mL por caixas, da população de animais, após a injeção do  $^{18}\text{F}$ -FDG.



Quando os grupos foram comparados, observou-se um perfil de consumo de água semelhante entre eles. Estes dados de consumo de água não evidenciam alguma relação de toxicidade com a administração de  $^{18}\text{F}$ -FDG. No caso dos machos as médias de consumo diário de água por caixa ficaram em 59 mL para o grupo controle, 26 mL para o grupo de 100 vezes e de 41 mL para os machos de 1000 vezes.

Algumas discrepâncias nos valores de consumo de água podem ter relação com o defeito de bebedouros que estavam vazando água, sendo estes rapidamente substituídos, ou mesmo um consumo acima da média, mas nada que implique com a administração de  $^{18}\text{F}$ -FDG, pelo fato do consumo de água ser uma análise inicial e que tem por finalidade complementar outros estudos mais precisos, como necropsia e histopatológico.

## Sinais Clínicos

Não foram observados sinais clínicos de toxicidade nos grupos controle de fêmeas e machos que receberam injeção apenas de solução salina. Após administração do radiofármaco no grupo de fêmeas de dose 100 vezes, foi observado, inicialmente, sinais de leve piloereção, respiração ofegante, inquietude e, após o terceiro dia de observação, elas ficaram aparentemente estáveis. Em relação ao grupo de fêmeas de dose 1000 vezes, constatou-se nos primeiros três dias sinais de respiração ofegante e abdominal, inquietude e, pelo oitavo dia de observação clínica, frênilo vocal, lambida da pata e, em seguida, normalidade nos dois últimos dias de experimento. Os machos do grupo de dose 100 vezes apresentaram, inicialmente, piloereção, inquietude, respiração ofegante, reação de fuga e coceira. Após o nono dia, verificou-se a continuidade da piloereção, porém de forma mais leve, lambida da pata, queda de pêlo e coceira até o décimo terceiro dia de observação. Já os sinais clínicos de toxicidade notados no grupo de machos de dose 1000 vezes (caixa 6) foram mais severos, como, após o dia da injeção, piloereção acentuada, respiração abdominal e ofegante, queda de pêlo, coceira, atônito e lambida da pata. No quinto dia foi observado tremor em um dos camundongos, piloereção, continuidade da queda de pêlo, respiração ofegante e sinais de agressividade até o último dia de observação.

Além dos sinais de estresse, nenhum animal apresentou algum sinal clínico que poderia evidenciar alguma toxicidade causada pelo radiofármaco. É importante ressaltar que tais

doses administradas a esses animais são muito superiores às injetadas na rotina clínica de exames PET com  $^{18}\text{F}$ -FDG.

## 4 CONCLUSÕES

O consumo de ração e água não foi afetado pelo tratamento do  $^{18}\text{F}$ -FDG, nem nas concentrações mais elevadas, sugerindo que o radiofármaco não induziu a perda de apetite ou sede, além disso não teve efeito sobre o desenvolvimento dos animais, não evidenciando efeitos tóxicos relacionados à administração das doses de 100 vezes e 1000x a mais a dose padrão do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG contendo ácido ascórbico em camundongos saudáveis. Nenhuma morte ocorreu durante o experimento porém, alguns sinais clínicos de toxicidade aguda foram constatados no grupo de fêmeas de dose 1000x, no decorrer dos primeiros dias. Para os grupos de machos correspondente à dose 100x foram observadas mudanças comportamentais durante boa parte do ensaio e, de forma mais severa, no grupo de machos de dose 1000x maior que a dose convencional durante todo período de acompanhamento de 14 dias. Apesar disto, faz-se necessário a realização de exames hematológicos e bioquímicos, além de estudos histopatológicos em órgãos alvos como, coração, fígado, rins, baço e pulmões que são os principais órgãos afetados pela reação metabólica causada por substâncias tóxicas para comprovação dos efeitos tóxicos. Vale ressaltar, que estes resultados não invalidam o estudo, por tratar-se da fase inicial dos estudos não clínicos para radiofármaco PET.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos.**

Versão 2. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. 48p  
CHINEDU, E.; AROME, D.; AMEH, F.S. A new method for determining acute toxicity in animals model. **Toxicology International**. v.20(3). p.224-226. 2013.

DANTAS, N. M.; NASCIMENTO, J. E.; MAGALHÃES, N. S. S.; OLIVEIRA, M. L. Radiolysis of 2-[<sup>18</sup>F] Fluoro-2-deoxy-d-glucose ([<sup>18</sup>F]-FDG) and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage. **Applied Radioation and Isotopes**, v. 72, n. 158, 2013.

ELGAZZAR, Abdelhamid H. **The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine**. Third ed.: Springer, 2015.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Center for drugs Evaluation and Research Guidance – PET Drugs (CDER). PET Drugs – Current Good Manufacturing Practice (CGMP), dezembro de 2009.

FDA. Guidance for Industry - Nonclinical Evaluation of Late Radiation Toxicity of Therapeutic Radiopharmaceuticals, 2011.

HOIGEBAZAR, L.; JEONG, J.M. Hypoxia imaging agents labeled with positron emitters. **Recent Results cancer Res**, Seoul, v. 194, p. 285 – 299, 2013.

PLANALTO (Brasil). **Emenda constitucional nº 49, de 8 de fevereiro de 2006**: Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea c ao inciso XXIII do caput do art. 21 e altera a redação do inciso V do caput do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais. Brasília: 2006. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/emendas/emc/emc49.htm?TSPD\\_101\\_R0=89e6a7f529f2da431a4650d8de7277c0d23000000000000000000000000000005aa533b90096cd266a](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc49.htm?TSPD_101_R0=89e6a7f529f2da431a4650d8de7277c0d2300000000000000000e32cc8affff000000000000000000000000000005aa533b90096cd266a)>. Acesso em 10 de novembro 2018.

PLANALTO (Brasil). **Portaria nº 7 de 22 de abril de 2014 e Portaria nº 8 de 14 de abril de 2014**. Diário Oficial da União seção 1, nº 76, quarta-feira, 23 de abril de 2014.

ENSAIOS PRELIMINARES DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO <sup>18</sup>F-FDG ESTABILIZADO COM ÁCIDO ASCÓRBICO

SANTOS, E. V., Estabilidade de radiofármacos sob a influência de variações de umidade relativa - Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, 2015. Recife. 55fls.

SILVEIRA, M. B.; FERREIRA, S.M.Z.M.D.; NASCIMENTO, L.T.C.; COSTA, F.M.; MENDES, B.M.; FERREIRA, A.V.; MALAMUT, C.; SILVA, J.B.; MAMEDE, M. Preclinical acute toxicity, biodistribution, pharmacokinetics, radiation dosimetry and microPET imaging studies of [<sup>18</sup>F]fluorocholine in mice. **Applied Radiation and Isotopes**. v.116 p. 92-101. 2016.

SLOMKA, P. J.; PAN, T.; GERMANO, G. – Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation. **Semin Nucl Med**. 2016;46(1):5-19.

SONNI, I.; BARATTO, L.; PARK, S.; HATAMI, N.; SRINIVAS, S.; DAVIDSON, G.; GAMBHIR, S. S.; IAGARU, A. Initial experience with SiPM-based PET/CT scanner: influence of acquisition time on image quality. **EJNMMI Physics**. 5:9. 2018.

WELCH, M.J. Radiopharmaceuticals and Other Compounds Labeled with Short-Lived Radionuclides. v. 28. **Ed. Pergamum Press**. 2013.

ZIESSMAN, H A *et al.* **Medicina Nuclear**. 4. ed. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.



## CAPÍTULO 38

# ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*

Humberto de Carvalho ARAGÃO NETO<sup>1</sup>

Diogo Vilar da FONSÊCA<sup>2</sup>

Renan Marinho BRAGA<sup>3</sup>

*Humberto Hugo* Nunes de ANDRADE<sup>4</sup>

Reinaldo Nobrega de ALMEIDA<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup>Docente de Medicina/UNIVASF; <sup>3</sup>Doutorando em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/UFPB; <sup>4</sup>Mestrando em Neurociência Cognitiva e Comportamento/UFPB; <sup>5</sup> Orientador/Docente do DFP/UFPB  
netohumberto@outlook.com

**RESUMO:** A epilepsia é um distúrbio ao qual suas principais manifestações clínicas são a ocorrência de convulsões. Estudos prévios evidenciaram que os monoterpenos apresentaram atividade anticonvulsivante em diferentes modelos animais. O  $\delta$ -3-careno é um monoterpeno encontrado no óleo essencial da raiz de *Angelica archangelica* (L), que serviu como referência para a síntese do seu isômero, o (+)-3-careno. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito anticonvulsivante do (+)-3-careno em modelos *in vivo*. Foram utilizados camundongos machos (n=8), da espécie *Mus musculus* de linhagem *Swiss*. As convulsões foram induzidas por pentilenotetrazol (PTZ) e eletrochoque auricular máximo (EAM), sendo o efeito do (+)-3-careno comparado com o de agentes anticonvulsivantes padrão, diazepam e fenitoína, respectivamente. No teste de convulsões induzidas por PTZ, dos cinco grupos tratados com o (+)-3-careno (25, 50 e 75 mg/kg, i.p.) apenas os animais tratados nas doses de 50 e 75 mg/kg apresentaram aumento na latência para o surgimento das convulsões. No teste do EAM, todas as doses testadas do

(+)-3-careno foram capazes de reduzir de forma estatisticamente significativa o tempo no qual os animais apresentaram flexões e/ou extensões das patas posteriores. Neste estudo o (+)-3-careno demonstrou ação anticonvulsivante, tanto na metodologia envolvendo estímulo químico, como na que envolve estímulo elétrico, evidenciando a importância dos produtos naturais no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para a epilepsia.

**Palavras-chave:** Atividade anticonvulsivante. Monoterpeno. (+)-3-careno.

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos de origem natural são classificados como produtos naturais, ou seja, produtos derivados semi-sinteticamente a partir de compostos naturais, ou derivados de compostos sintéticos baseados em modelos naturais. Sua importância é evidenciada pelo fato de que cerca de metade da venda de produtos farmacêuticos nos últimos anos foram de produtos naturais ou de seus derivados (CRAGG et al., 2013).

A epilepsia é um distúrbio relativamente comum, com prevalência em cerca de 1% da população mundial. Este termo determina um grupo de condições crônicas em que suas principais manifestações clínicas são a ocorrência de convulsões. Apesar dos pacientes receberem o tratamento com drogas antiepilépticas, cerca de 25% não consegue obter controle adequado de suas crises convulsivas ou apresenta algum tipo de efeito colateral significativo. Além disso, um grande número de pacientes com epilepsia sofre mais danos em decorrência do tratamento do que da própria condição epiléptica (SALGADO et al., 2016).

A elevada toxicidade, como também os vários tipos de efeitos colaterais das drogas antiepiléticas têm motivado a contínua busca por alternativas medicamentosas mais efetivas (QUINTANS-JÚNIOR et al., 2002).

As convulsões resultam de descargas anormais de grupos de neurônios no cérebro, normalmente em um ponto focal, que pode resultar no recrutamento de grandes regiões cerebrais em atividade epiléptica. Já foi provado por uma série de estudos que os canais iônicos estão envolvidos na epileptogênese, e existem evidências que suportam a noção de que o comportamento de alguns tipos de canais iônicos pode ser alterado durante esses episódios (DE SOUSA et al., 2006).

Neurotransmissores excitatórios e inibitórios participam de processos patológicos a exemplo da epilepsia. Um importante neurotransmissor de aminoácido, o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) produz uma resposta inibitória. Ele é capaz de abrir canais de  $K^+$  ou de  $Cl^-$ , promovendo efluxo e influxo destes íons, respectivamente. Este movimento iônico resulta em uma hiperpolarização, reduzindo as chances de correntes internas despolarizarem a membrana (GOLAN et al., 2012).

Os aminoácidos cíclicos desempenham uma função importante no desenvolvimento de novas drogas. Eles também podem ser considerados como sendo análogos estruturais de neurotransmissores como por exemplo o GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro humano. A deficiência deste neurotransmissor está associada à uma série de distúrbios neurológicos, como por exemplo Parkinson, Alzheimer e epilepsia. A presença das convulsões está associada à concentração reduzida deste neurotransmissor no cérebro. Uma série de compostos com estrutura similar ao

GABA apresentaram atividade anticonvulsivante. O (+)-3-careno serviu como material de partida para a síntese de novos aminoácidos cíclicos, considerados como sendo análogos do GABA (GAJCY et al., 2010).

O GABA promove seus efeitos neurofisiológicos principalmente pela ligação aos receptores ionotrópicos GABA<sub>A</sub>. Estes receptores contém vários sítios moduladores, onde podem também ocorrer ligações de outros ligantes endógenos e/ou fármacos (GOLAN et al., 2012).

Também conhecidos como óleos voláteis, os óleos essenciais são produtos naturais extraídos de plantas, e possuem misturas altamente concentradas de compostos químicos tanto voláteis como hidrofóbicos. Estas misturas de compostos orgânicos voláteis, principalmente monoterpenos e sesquiterpenos, dispõem de diferentes atividades biológicas nos seres humanos, animais e até mesmo em outras plantas. São populares como ingredientes para perfumes, cosméticos, limpeza doméstica, como também são utilizados para aromatizar alimentos e bebidas. Além disso, os óleos essenciais são úteis no tratamento de diferentes doenças e sua aplicação medicinal tornou-se bastante comum, isto também se aplica aos seus diversos constituintes que podem ser extraídos e isolados (ADORJAN et al., 2010).

Os óleos essenciais despertaram a curiosidade de pesquisadores de diversas áreas. Por serem produtos naturais, eles possuem interessantes características físico-químicas e demonstram um potencial bastante promissor. Por causa da sua composição química complexa, muitas vezes constituída por mais de 100 compostos diferentes, os óleos essenciais possuem uma ampla atividade biológica, dentre elas, as mais

conhecidas são as atividades antibacterianas, antivirais e antifúngicas (ASBAHANI et al., 2015).

Diante da análise química dos óleos essenciais, foi revelada a presença majoritária de monoterpenos, sesquiterpenos e arilpropanóides. Dentre estes, os monoterpenos foram escolhidos para ser objeto deste estudo, mais especificamente o (+)-3-careno, que possui estrutura química semelhante à de outros compostos com potencial antinociceptivo já comprovado (LIMA et al., 2011).

O  $\delta$ -3-careno é um hidrocarboneto bicíclico encontrado no óleo de terebintina presente em quatro subpopulações de *Pinus merkusii*, uma planta nativa do norte da Sumatra. Estudos relatam que este composto químico também pode ser encontrado no óleo de terebintina proveniente de óleo resinas da *Pinus sylvestris* (L). Este óleo possui como constituinte químico majoritário o  $\alpha$ -Pineno, entretanto, contém quantidades significativas do  $\delta$ -3-careno (SUKARNO et al., 2015).

Estudos químicos demonstraram que o óleo essencial encontrado na raiz de *Angelicaarchangelica*(L), uma planta nativa da Índia e conhecida por apresentar várias atividades biológicas, tais como antimutagênica, antiulcerogênica, hepatoprotetora e antitumoral, é constituído por uma série de monoterpenos, dentre seus componentes majoritários estão o  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -pineno,  $\delta$ -3-careno, limoneno,  $\alpha$ -felandreno,  $\beta$ -felandreno e p-cimeno. Já foi relatado que alguns análogos do pineno são capazes de prevenir convulsões. Também existem estudos que comprovam o efeito protetor dos monoterpenos contra convulsões induzidas por pentilenotetrazol, picrotoxina e N-metil-D-aspartato (PATHAK et al., 2010).

## ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*

O estudo voltado aos produtos naturais, que são a principal fonte de substâncias com atividade farmacológica, tem mostrado resultados promissores com base em plantas e produtos delas obtidos. Diversos óleos já foram estudados e muitos deles demonstraram possuir atividade no sistema nervoso central. Devido à necessidade de um aprofundamento em relação ao estudo dos efeitos dos monoterpênicos, houve interesse em pesquisar a respeito das possíveis atividades biológicas do (+)-3-careno.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do (+)-3-careno sob o sistema nervoso central e sua possível atividade anticonvulsivante através de dois modelos experimentais utilizando camundongos, são eles: o teste de convulsões induzidas quimicamente por pentilenotetrazol (PTZ) e o teste do eletrochoque auricular máximo (EAM).

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Foram utilizados camundongos machos, da espécie *Mus musculus* de linhagem *Swiss*, pesando de 25-35 g, com aproximadamente três meses de idade, provenientes da Unidade de Produção Animal (UPA) do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos (IPEFarM), associado ao programa de pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPgPNSB) da Universidade Federal da Paraíba. Esses animais foram mantidos até os dias dos respectivos experimentos em gaiolas de polietileno, com temperatura ambiente de  $(21 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C})$  e ciclo de claro/escuro de 12 horas cada, tendo livre acesso a uma ração do tipo *pellets* (Purina®) e água disponível em garrafas de polietileno. Este projeto foi

ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*

previamente aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UFPB sob a certidão de número 1208/14.

(+)-3-careno, diazepam (DZP), fenobarbital e pentilenotetrazol foram comprados à Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Todas as drogas foram diluídas em solução salina e/ou solução de tween 80 a 5%.

No teste de convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol, os animais foram divididos em cinco grupos ( $n = 8$ ), sendo o primeiro denominado controle, o qual recebeu uma dose do veículo (Tween 80 5%, i.p.). O segundo grupo, denominado padrão, foi tratado com diazepam (4 mg/kg, i.p.). Os grupos seguintes foram tratados com (+)-3-careno (25, 50 e 75 mg/kg, i.p.). Trinta minutos após a administração das substâncias, os animais receberam uma injeção de pentilenotetrazol (75 mg/kg, i.p.) e foram observados durante 15 minutos para se detectar a ocorrência de convulsões clônicas e/ou tônicas, assim como mensurar a latência da primeira convulsão.

No teste do EAM os animais foram divididos em cinco grupos ( $n = 8$ ), sendo o primeiro grupo denominado controle, o qual recebeu por via intraperitoneal o veículo (Tween 80 5%). O segundo grupo, denominado padrão, foi tratado pela mesma via com fenobarbital (25 mg/kg). Os grupos seguintes foram tratados com (+)-3-careno (25, 50 e 75 mg/kg, i.p.). Trinta minutos após a administração das substâncias, os animais foram expostos ao choque auricular com corrente de 0,5 miliamperes de intensidade, frequência de 150 pulsos/segundo e duração de 0,5 segundo. Foram registrados o número de animais que apresentaram convulsões tônicas, caracterizadas pela extensão tônica dos membros posteriores, como também o número de animais que apresentaram êxito letal (SWINYARD et al., 1952).

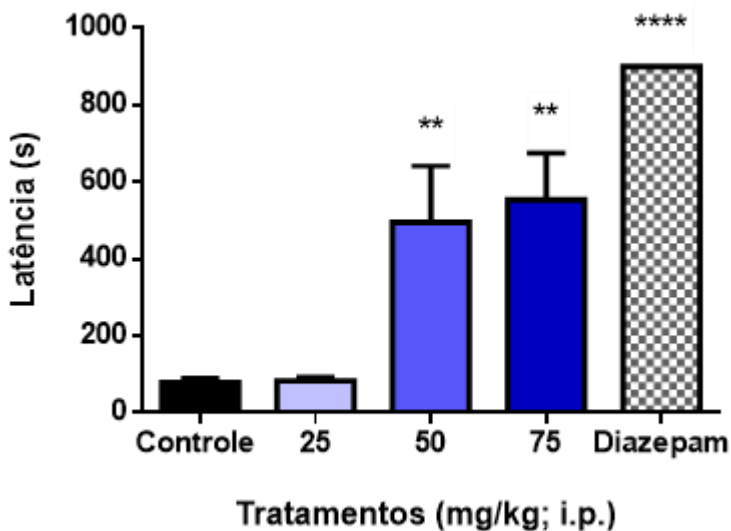
Os dados obtidos foram avaliados estatisticamente através do software GraphPadPrism 6. Os testes matemáticos utilizados foram definidos de acordo com a característica dos experimentos, podendo ser analisados através de ANOVA, seguido do teste de Dunnet (para medidas paramétricas), e o teste de Fisher para análises de contingência 2x2. Os valores obtidos estão expressos em média  $\pm$  erro padrão da média (e.p.m.), sendo os resultados considerados significativos quando apresentam um valor de  $p < 0,05$ .

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No teste agudo das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol, das cinco doses testadas do (+)-3-careno, apenas duas foram capazes de reduzir significativamente a latência para o surgimento da primeira convulsão (figuras 1 e 2). Este teste foi dividido em duas etapas, os dados da primeira etapa são os seguintes: 25 mg/kg ( $83,3 \pm 9,2s$ ); 50 mg/kg ( $495,6 \pm 148,2s$ ); 75 mg/kg ( $553,9 \pm 122,2s$ ), comparados com o grupo controle que recebeu o veículo ( $78,63 \pm 10,13s$ ). Na segunda parte do teste, os resultados obtidos foram: 100 mg/kg ( $253,4 \pm 104,3s$ ); 125 mg/kg ( $277,5 \pm 107s$ ), comparados com o grupo controle ( $168,6 \pm 104,3s$ ). As respostas apresentadas pelos grupos tratados com as doses de 50 e 75 mg/kg do (+)-3-careno foram as que mais se aproximaram à do grupo que recebeu a substância padrão diazepam, na dose de 4 mg/kg ( $900,0 \pm 0,0s$ ).



**Figura 1.** Efeito do (+)-3-careno nas doses de 25, 50 e 75 mg/kg sobre a latência para início das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol em camundongos (n=8/grupo). Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da média. ANOVA oneway seguido do teste de Dunnet. \*\* $p < 0,01$  e \*\*\*\* $p < 0,0001$ , comparado com o grupo controle (veículo).



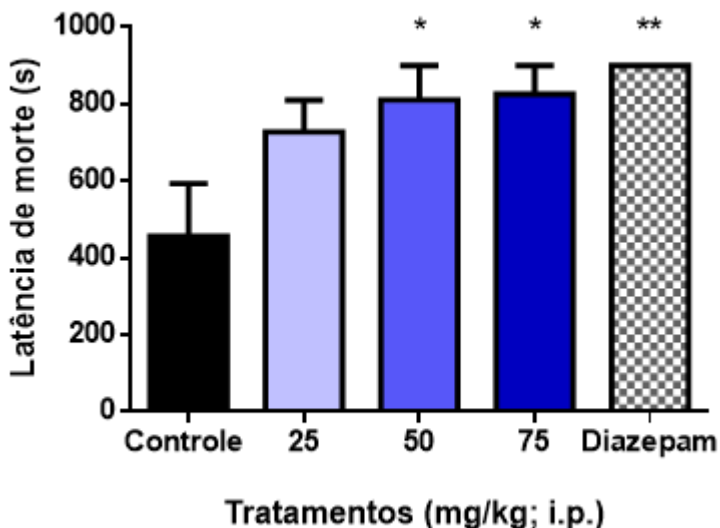
Fonte: Elaborado pelo autor.

O teste de convulsões induzidas por PTZ é uma metodologia amplamente utilizada na triagem de novas drogas anticonvulsivantes. O mecanismo responsável pela ação convulsivante do PTZ acontece pela inibição de receptores ionotrópicos GABA<sub>A</sub> para cloreto, que tem o GABA como neurotransmissor inibitório. Esta excitação neuronal também pode ocorrer pela abertura de canais de sódio, provocando um influxo deste íon e consequente despolarização (SALGADO et al., 2016).

ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*

Na primeira etapa deste experimento, não foi observado um aumento significativo no grupo tratado com o (+)-3-careno na dose de 25 mg/kg, porém nas doses de 50 e 75 mg/kg foi possível constatar um aumento relevante na latência para o surgimento das convulsões (figura 1). Estas mesmas doses também foram capazes de aumentar de forma estatisticamente significativa a latência de morte (figura 2). Entretanto, nenhuma das doses apresentou uma melhora expressiva na taxa de mortalidade (tabela 1).

**Figura 2.** Efeito do (+)-3-careno nas doses de 25, 50 e 75 mg/kg sobre a latência de morte no teste de convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol em camundongos (n=8/grupo). Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da média. ANOVA oneway seguido do teste de Dunnet. \* $p < 0,05$  e \*\* $p < 0,01$ , comparado com o grupo controle (veículo).



Fonte: Elaborado pelo autor.

ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*

Neste primeiro teste, à medida que as doses foram aumentando, também os animais apresentaram uma melhor resposta em relação aos parâmetros observados, levando a acreditar que o (+)-3-careno age de forma dose dependente. A taxa de mortalidade permaneceu inexpressiva (tabela 1).

**Tabela 1.** Efeito do (+)-3-careno nas doses de 25, 50 e 75 mg/kg e do diazepam sobre a porcentagem de mortalidade após o teste das convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol em camundongos (n=8/grupo). Teste exato de Fisher, \*p<0,05, comparado com o grupo controle (veículo).

<b>Grupos</b>	<b>Dose mg/kg</b>	<b>Mortalidade (%)</b>
Controle (Tween 5%)	-	62,5
Diazepam (padrão)	4 (i.p.)	0*
(+)-3-careno	25 (i.p.)	50
(+)-3-careno	50 (i.p.)	12,5
(+)-3-careno	75 (i.p.)	12,5

Fonte: Elaborado pelo autor.

A função molecular dos receptores GABA<sub>A</sub> nos neurônios condiz com suas funções fisiológicas em doenças que afetam o sistema nervoso central. Fármacos capazes de inibir os receptores GABA<sub>A</sub> geram convulsões em animais, no entanto, substâncias endógenas ou exógenas, como fármacos, que são capazes de intensificar a ativação dos receptores GABA<sub>A</sub>, reduzem a excitabilidade neuronal, reduzindo o aparecimento de convulsões. (GOLAN et al., 2012).

Também foi realizado o teste das convulsões induzidas pelo eletrochoque auricular máximo, que assim como o PTZ, é um modelo extensivamente utilizado para avaliar agentes anticonvulsivantes. Este teste é baseado no emprego de cargas

elétricas por um período de tempo muito breve, essa descarga é capaz abrir canais iônicos dependentes de voltagem, gerando uma despolarização neuronal e promovendo convulsões do tipo tônico-clônicas, que são caracterizadas pela extensão tônica dos membros posteriores. (SALGADO et al., 2016).

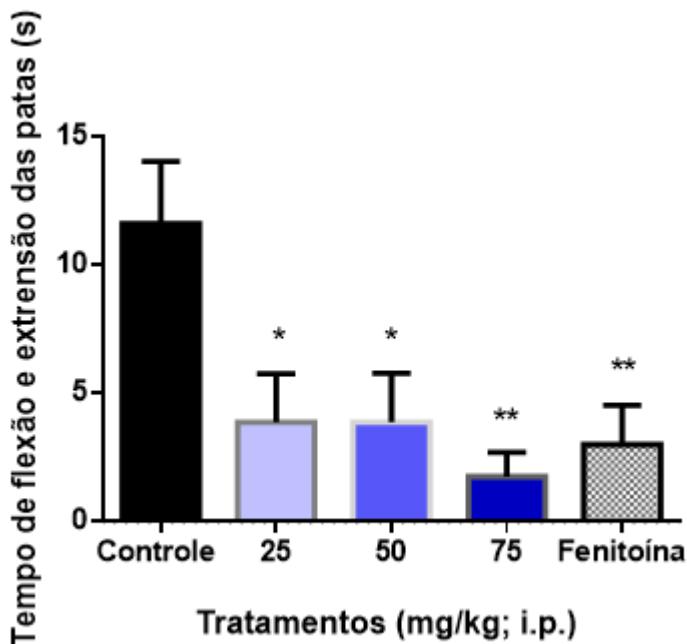
No teste de convulsões induzidas pelo EAM foi observado uma diminuição na duração das convulsões induzidas pelo eletrochoque auricular máximo (figura 3) nos grupos tratados com o (+)-3-careno nas doses de 25 mg/kg ( $3,88 \pm 1,8s$ ); 50 mg/kg ( $3,88 \pm 1,9s$ ) e 75 mg/kg ( $1,75 \pm 1,0s$ ), quando comparados ao grupo controle ( $11,63 \pm 2,4s$ ). Como já era previsto, os animais tratados com a droga padrão fenitoína (25mg/kg; i.p.) também apresentaram inibição das convulsões ( $3,0 \pm 1,5s$ ). Na tabela 3, o percentual de convulsões foi alto no grupo tratado com o (+)-3-careno na dose de 25 mg/kg (50%). Já os grupos que receberam as doses de 50 mg/kg (37,5%) e 75 mg/kg (37,5%), apresentaram uma diminuição no número de convulsões. O grupo controle tratado com o veículo (100%) e o padrão (37,5%) apresentaram respostas esperadas.

No teste do eletrochoque auricular máximo, todas as doses testadas do (+)-3-careno foram capazes de reduzir de forma estatisticamente significativa o tempo no qual os animais apresentaram flexões e/ou extensões das patas posteriores, uma característica típica das convulsões tônico-clônicas. No entanto, a dose de 75 mg/kg se destacou dentre as demais, apresentando um efeito ainda mais acentuado, semelhante ao da substância padrão fenitoína (figura3). Similarmente foi constatado que as doses de 50 e 75 mg/kg do (+)-3-careno também tiveram a proteção estendida ao segundo parâmetro, sendo capazes de reduzir significativamente o aparecimento de

ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*

convulsões, o que não pôde ser observado na dose de 25 mg/kg (tabela 2).

**Figura 3.** Efeito do (+)-3-careno nas doses de 25, 50 e 75 mg/kg na duração das convulsões no teste de convulsões induzidas pelo eletrochoque auricular máximo em camundongos (n=8/grupo). Os valores representam a média  $\pm$  erro padrão da média. ANOVA oneway seguido do teste de Dunnet. \*p<0,05 e \*\*p<0,01, comparado com o grupo controle (veículo).



Fonte: Elaborado pelo autor.

**Tabela 2.** Efeito do (+)-3-careno nas doses 25, 50 e 75 mg/kg no teste das convulsões induzidas pelo eletrochoque auricular máximo. Teste exato de Fisher, \* $p < 0,05$ , comparado com o grupo controle (veículo).

<b>Grupos</b>	<b>Dose mg/kg</b>	<b>Presença de convulsões (%)</b>
Controle (Tween 5%)	-	100
Fenitoína (padrão)	25 (i.p.)	37,5*
(+)-3-careno	25 (i.p.)	50
(+)-3-careno	50 (i.p.)	37,5*
(+)-3-careno	75 (i.p.)	37,5*

Fonte: Elaborado pelo autor.

Uma característica comum da epilepsia envolve a hiperexcitabilidade neuronal, que promove uma descarga de forma bastante sincronizada para produzir a convulsão. Isso sugere que a atividade convulsivante é consequência de um desequilíbrio entre a neurotransmissão inibitória e excitatória. As drogas anti-epilépticas podem ser divididas em três grupos, baseado em seus respectivos mecanismos de ação, que podem incluir a modulação de canais iônicos dependentes de voltagem, a atenuação da neurotransmissão excitatória e o aprimoramento da neurotransmissão inibitória (MADSEN et al., 2010).

O relevante efeito anticonvulsivante promovido pelo (+)-3-careno no teste das convulsões induzidas pelo eletrochoque auricular máximo, fortalece os resultados desta pesquisa. As doses de 50 e 75 mg/kg do (+)-3-careno apresentaram um controle notável das convulsões, tanto no teste do PTZ, como no teste do EAM, destacando o potencial anticonvulsivante dessa substância nestas específicas doses, tendo em vista que este efeito por elas produzido não foi observado nas outras

doses testadas, reforçando o potencial anticonvulsivante das mesmas e sugerindo a realização de mais estudos para avaliar a possível participação das vias envolvendo o receptor GABA<sub>A</sub>, assim como outros canais iônicos relacionados a vias inibitórias e excitatórias.

## 4 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos no estudo anticonvulsivante do (+)-3-careno, pode-se constatar que as doses de 50 e 75 mg/kg do (+)-3-careno possuem ação anticonvulsivante, tanto na metodologia envolvendo estímulo químico, como na que envolve estímulo elétrico, porém, a dose de 75 mg/kg se destacou em comparação com as demais.

O mecanismo de ação anticonvulsivante do (+)-3-careno ainda é passível de estudos mais detalhados, podendo este agir tanto modulando canais iônicos dependentes de voltagem como aperfeiçoando a transmissão inibitória através da possível afinidade pelo receptor GABA<sub>A</sub>.

Este estudo demonstrou a importância dos produtos naturais, mais especificamente dos monoterpenos, que possuem uma notória capacidade de promover atividades biológicas, podendo contribuir para outras pesquisas neste foco.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADORJAN, B. & BUCHBAUER, G. Biological properties of essential oils: an updated review. **Flavour and Fragrance Journal**, 25: 407-226, 2010.
- ALMEIDA, F.R.C. Antinociceptive activity of the monoterpene  $\alpha$ -phellandrene in rodents: possible mechanisms of action. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 64:83-292, 2011.

ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*

ALMEIDA, R.N.; MOTTA, S.C.; LEITE, J.R. Óleos essenciais com propriedades anticonvulsivantes. **Latin American and Caribbean Bulletin of Medicinal and**

**Aromatic Plants**, v.2, p.3-6, 2003.

ALMEIDA, R.N.; AGRA, M.F.; SOUTO MAIOR, F.N.; DE SOUSA, D.P. Essential oils and their constituents: anticonvulsant activity. **Molecules**, v.16, p.2726-2742, 2011.

ASBAHANI, A.E.; MILADI, K.; BADRI, W.; SALA, M.; AÏT ADDI, E.H.; CASABIANCA, H.; MOUSADIK, A.E.; HARTMANN, D.; JILALE, A.; RENAUD, F.N.R.; ELAISSARI, A. Essential oils: From extraction to encapsulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v.483, p.220–243, 2015.

CRAGG, G.M. & NEWMAN, D.J. Natural products: a continuing source of novel drug leads. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1830, p.3670–3695, 2013.

DE SOUSA, D.P.; GONÇALVES, J.C.R.; QUINTANS-JÚNIOR, L.; CRUZ, J.S.; ARAÚJO, D.A.M.; ALMEIDA, R.N. Study of anticonvulsant effect of citronellol, a monoterpene alcohol, in rodents. **Neuroscience Letters**, v.401, p.231-235, 2006.

GAJCY, K.; PEKALA, J.; FRACKOWIAK-WOJTASEK, B.; LIBROWSKI, T.; LOCHYNSKI, S. Stereochemistry of terpene derivatives. Part 7: Novel rigidified amino acids from (+)-3-carene designed as chiral GABA analogues. **Elsevier, Tetrahedron: Asymmetry**, 21: 2015-2020, 2010.

GAJCY, K.; LOCHYNSKI, S.; LIBROWSKI, T. A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases. **Current Medicinal Chemistry**, 17: 2338-2347, 2010.

GOLAN, D.E., TASHJIAN, A.H., ARMSTRONG, E.J., ARMSTRONG, A.W. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2014.

LIMA, D.F.; BRANDÃO, M.S.; MOURA, J.B.; LEITÃO, J.M.R.S.; CARVALHO, F.A.A.; MIÚRA, L.M.C.V.; LEITE, J.R.S.A.; SOUSA, D.P.; MADSEN, K.K.; WHITE, H.S.; SCHOUSBOE, A. Neuronal and non-neuronal GABA transporters as targets for antiepileptic drugs. **Elsevier, Pharmacology & Therapeutics**, 125: 394-401, 2010.

PATHAK, S.; WANJARI, M.M.; JAIN, S.K.; TRIPATHI, M. Evaluation of antiseizure activity of essential oil from roots of *Angelica archangelica* Linn. in mice. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 72: 371-5, 2010.



ESTUDO NÃO CLÍNICO DA ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE DO (+)-3-CARENO EM MODELOS *IN VIVO*  
QUINTANS-JÚNIOR, L.J.; ALMEIDA, R.N.; FALCÃO, A.C.G.M.; AGRA, M.F.V.S.; BARBOSA-FILHO, J.M. Avaliação da atividade anticonvulsivante de plantas do nordeste brasileiro. **Acta Farm. Bonaerense** 21 (3): 179-84, 2002.

SALGADO, P.R.R. **Estereoisômeros da epóxi-carvona com atividade anticonvulsivante: um estudo comparativo**. 2016. 155p. **Tese** (Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) -UFPB/CCS/ João Pessoa – PB.

SARMENTO NETO, J.F.; NASCIMENTO, L.G.; FELIPE, C.F.B.; SOUSA, D.P. Analgesic potential of essential oils. **Molecules**, 2016, 21, 20.

SUKARNO, A.; HARDIYANTO, E.B.; MARSOEM, S.N.; NAIEM, M. Oleoresin production, turpentine yield and components of *Pinus merkusii* from various Indonesian provenances. **Journal of Tropical Forest Science**, 27: 136-141, 2015.

SWINYARD, E.A.; BROWN, W.C.; GOODMAN, L.S. Comparative Assays of anti-epileptic drug in Mice and rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, 106: 319-330, 1952.

TUMEN, I. & REUNANEN, M. A comparative study on turpentine oils of oleoresins of *Pinus sylvestris* L. from three districts of Denizli. **Records of natural products**, 4: 224-229, 2010.

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

## CAPÍTULO 39

# ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-FLUORO- DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE ESTABILIZANTE

Raquel OLIVEIRA<sup>1</sup>

IVONE SOUZA<sup>2</sup>

Gabrielli OLIVEIRA<sup>1</sup>

Gabriell BASTOS<sup>4</sup>

Natalia NASCIMENTO<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pós graduandos em Tecnologias Energéticas e Nucleares, UFPE; <sup>2</sup>Professora do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFPE; <sup>3</sup> Professora do Programa de Pós Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares, UFPE; <sup>4</sup>Técnico PCI do CRCN/CNEN; <sup>5</sup>

Colaboradora

da Divisão de Produção de Radiofármacos do CRCN/CNEN.

raquel\_cordeiro\_@hotmail.com

**RESUMO:** Radiofármacos são preparações farmacêuticas compostas por um fármaco e um radionuclídeo são utilizados na medicina nuclear para diagnóstico e terapia de diversas patologias, principalmente os cânceres. Atualmente em diagnóstico são conhecidos e utilizados diversos radiofármacos, dentre estes podemos citar o 18-Fluorodesoxitimidina ( $^{18}\text{F}$ -FLT), específico para detecção de cânceres com alta taxa de proliferação. Um parâmetro importante de todos radiofármacos é sua pureza radioquímica, que define o prazo de validade. Por ser um radionuclídeo marcado com flúor-18, o prazo de validade do  $^{18}\text{F}$ -FLT é de cerca de 8-10 horas. Após este tempo, terá ocorrido o decaimento radioativo da formulação e processos como a radiólise podem dissociar o fármaco do radionuclídeo. Uma forma de controlar a radiólise e aumentar a validade do

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

radiofármaco é a adição de agentes estabilizantes como o etanol e o ácido ascórbico. Porém, a adição de estabilizantes leva a alterações na composição química da formulação final do radiofármaco, e possivelmente também pode alterar o perfil de toxicidade já conhecido do radiofármaco. Assim, o objetivo desse trabalho foi investigar, *in vivo*, a toxicidade aguda de amostras de  $^{18}\text{F}$ -FLT acrescido de agente estabilizante ácido ascórbico, segundo preconizado pela ANVISA. Para isto, camundongos saudáveis foram injetados com solução de radiofármaco mais estabilizante e observados ao longo de 15 dias. Segundo parâmetros como peso corpóreo, consumo de alimento e sinais clínicos, não foi concluído que houve toxicidade aguda apresentada pelo composto

**Palavras-chave:** Radiofarmácia. Toxicidade aguda.  $^{18}\text{F}$ -FLT.

## 1 INTRODUÇÃO

Radiofármacos são compostos aplicados *in vivo* na medicina nuclear para tratamento e diagnóstico de patologias. Os radiofármacos podem ser utilizados em PET (tomografia por emissão de pósitrons). Atualmente o radiofármaco mais utilizado no mundo para exames PET é o  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglicose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), análogo da glicose (AFSHAR-OROMIEH et al, 2014; BOELLAARD et al, 2015; MILLAR et al, 2013; MORIGI et al, 2015).

Porém,  $^{18}\text{F}$ -FDG apresenta muitas limitações e constantemente novos radiofármacos mais específicos para o diagnóstico e acompanhamento do câncer são desenvolvidos, como exemplo o radiotraçador 3'-fluoro-desoxitimidina ( $^{18}\text{F}$ -FLT) (FATIMA; ZAMAN, 2018; GRAF et al, 2013; HOH et al, 2014; MCKINLEY et al, 201; RENDL et al, 2015; TEHRANI et al, 2013; WARDAK et al, 2014;).

Para que possa ser utilizado por pacientes em PET, o  $^{18}\text{F}$ -FLT bem como todos radiofármacos deverão passar por testes de pureza radioquímica, onde é possível determinar o

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

tempo útil da formulação radiofarmacêutica. O teste de pureza radioquímica busca ainda avaliar a presença de impurezas radioativas nas amostras de  $^{18}\text{F}$ -FLT, sendo estas mais comumente representadas pelo próprio íon fluoreto originado na síntese, indesejáveis e tendo limites máximos estabelecidos (EP, 2013).

Diversos fatores podem vir a alterar a pureza radioquímica ou química dos fármacos na forma farmacêutica líquida, sendo ressaltada a radiólise (FAWDROY, 2007).

A radiólise é um processo que ocorre em meios aquosos contendo radiação e que influencia diretamente a pureza radioquímica dos radiofármacos, reduzindo o prazo de validade destes. Neste caso, a radiação emitida pelos pósitrons de flúor pode iniciar uma reação química, levando à alteração e decomposição na estrutura do radiofármaco. A decomposição induzida pela radiação ocorre normalmente através da geração de radicais livres originados da interação entre a radiação ionizante e a água (DANTAS et al, 2013; FAWDRY, 2007; OH et al, 2004).

Um importante agente estabilizante de pureza radioquímica que é conhecido por frear a radiólise nas formulações radiofarmacêuticas é o etanol. Diversos estudos mostram que pequenas concentrações de etanol são suficientes para frear a radiólise e prolongar o tempo útil de formulações contendo  $^{18}\text{F}$ -FDG. Entretanto, os estudos encontrados na literatura diferem quanto à concentração ideal de etanol para a estabilidade do produto final (JACOBSON et al, 2009; EPPARD et al, 2014). Além disso, não se pode deliberadamente adicionar etanol as amostras de radiofármaco devido à toxicidade que este poderá apresentar ao paciente. Assim, formulações contendo no máximo 10% de etanol são o limite para uso humano (EP, 2013).

Outra forma de vencer a radiólise e a degradação do radiofármaco é o uso de estabilizantes redutores como o ácido ascórbico, que podem retardar a taxa de decomposição, por

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

meio da captação dos radiações livres formados pela radiólise, e melhorar a vida útil dos radiofármacos (FAWDROY et al., 2007).

Para que possa ser utilizado na medicina nuclear, todo radiofármaco deve passar por testes de toxicidade e segurança, de forma que sejam seguros para uso humano. É preconizada pela ANVISA, a comprovação da segurança dos radiofármacos. Esta comprovação deve apresentar relatórios pré-clínicos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, toxicidade reprodutiva, atividade mutagênica e potencial carcinogênico de acordo com a legislação (BRASIL, 2010).

Em relação à formulação convencional de  $^{18}\text{F}$ -FLT, até o momento nenhum estudo mostra presença de efeitos agudos tóxicos nas doses utilizadas em diagnóstico. Porém, excluindo-se o caso do etanol, ainda não existem dados de toxicidade acerca de formulações de  $^{18}\text{F}$ -FLT acrescido de agente estabilizante ácido ascórbico, sendo importante sua investigação.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar investigação da toxicidade aguda de formulações de  $^{18}\text{F}$ -FLT contendo o agente estabilizante ácido ascórbico, a fim de determinar a possível influência deste agente adicional na segurança da formulação.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Os procedimentos foram realizados nos laboratórios da Divisão de Produção de Radiofármacos (DIPRA) no Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste (CRCN-NE) e no biotério do Departamento de Antibióticos, situado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Para síntese do  $^{18}\text{F}$ -FLT com 0,1 mg/mL de ácido ascórbico (escolhido como agente estabilizante) foram utilizados kits para síntese automatizada adaptados de  $^{18}\text{F}$ FDG, precursor Boc-Nosyl, todos da ABX Chemicals (Alemanha), solução de cloreto de sódio e solução de hidróxido de sódio, bem como colunas de purificação por Extração por Fase Sólida (EFS).

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

Os íons fluoreto utilizados para marcar o FLT foram obtidos por meio da reação nuclear de substituição nucleofílica  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ , por meio do bombardeamento de água enriquecida ( $\text{H}_2\text{O}^{18}$ ) fornecida pela Center of Molecular Research – CMR (Moscou, Rússia). Após a produção no ciclotron, o  $^{18}\text{F}$  foi transferido até a célula quente onde ocorreu o processo de síntese e a purificação, a primeira por meio do módulo Synthera versão (IBA, Bélgica). Após a síntese, foi adicionada q.s.p. para que a formulação de  $^{18}\text{F}$ -FLT apresentasse concentração de 0,1 mg/mL de ácido ascórbico.

Em relação aos ensaios *in vivo*, 18 camundongos saudáveis de espécie *Mus musculus*, linhagem Balb/c, com idade entre 7 e 12 semanas de vida, foram utilizados. A solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% foi utilizada como controle negativo. Os ensaios foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco, por meio do processo nº 23076.027569/2017-91

Após a separação dos grupos a serem analisados, teve início o estudo de toxicidade aguda, que seguiu o guia do *FDA-Single dose acute toxicity testing for pharmaceuticals* está descrito na Tabela 1, bem como a resolução de 2010 da ANVISA acerca do tema (BRASIL, 2010; FDA, 1996, 1997).

As doses administradas nos animais foram extrapoladas com base na dose de atividade máxima de  $^{18}\text{F}$ FDG que um paciente de 70 kg pode receber em um exame, que é cerca de 555 MBq (15 mCi). Esta dose foi calculada e convertida para o peso dos camundongos. Assim foram estabelecidas duas doses para atividade do radiofármaco frio (uma de 100 vezes a dose convencional, outra de 1000 vezes).

No 1º dia de experimento, injetou-se intravenosamente, na cauda dos animais, doses de 100X e 1000X à clinicamente administrada de  $^{18}\text{F}$ -FLT agora com ácido ascórbico, sem atividade radioativa, e os animais foram observados durante os 14 dias seguintes após a injeção, sendo que no 15º dia e sofreram eutanásia (Tabela 1).

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

**TABELA 1:** Protocolo da Toxicidade Aguda. Modificado de Dantas, 2013.

As observações dos sinais de toxicidade foram realizadas

<b>Toxicidade Aguda</b>	
Animais	<p>18 roedores saudáveis: 9 fêmeas e 9 machos Espécie <i>Mus musculus</i>; linhagem: Balb/c; Peso em torno de 28 g a 42g; Idade de 7-12 semanas de vida; Retirados do biotério com 5 dias de antecedência ao teste, para ambientação; Dieta específica e água filtrada foram oferecidas <i>ad libitum</i>, exceto 24h antes da administração do radiofármaco; O ciclo de luz de claro/escuro foi de 12hs.</p>
Grupos	<p><b>Grupo Controle, n = 6 (3 fêmeas e 3 machos):</b> Injetados com salina, com os mesmos volumes do grupo de 100X e de 1000X; <b>Grupo com Radiofármaco Frio dose 100X, n = 6 (3 fêmeas e 3 machos):</b> injetados com o <sup>18</sup>F-FLT após o decaimento. <b>Grupo com Radiofármaco Frio dose 1000X, n = 6 (3 fêmeas e 3 machos):</b> injetados com o <sup>18</sup>F-FLT após o decaimento.</p>
Dose	<p>Foram injetadas duas doses intravenosamente, uma de <b>100 vezes</b> e outra de <b>1000 vezes</b> a mais a massa do radiofármaco frio, padronizada para diagnóstico em humanos. O valor da dose relativa a 10.000 vezes não foi testado, pois conferia convulsão aos camundongos, segundo Dantas (2013).</p>
Parâmetros Avaliados	<p>Peso corpóreo; Consumo de água e ração; Sinais clínicos (Tabela 2);</p>

todos os dias. Os principais sinais clínicos observados foram: respiratório, gastrointestinal, atividade motora, convulsão, sinais oculares, salivação, piloereção e pele (Tabela 2).

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

**TABELA 2:** Parâmetros clínicos usados como referência para qualificação da toxicidade sistêmica. Retirado de Dantas, 2013.

<b>Observação Clínica</b>	<b>Sintomas</b>	<b>Sistemas (órgãos) envolvidos</b>
Respiratória	Dispnéia (respiração abdominal, ofegar), apnéia, cianose, taquipnéia, descarga nasal	SNC*, pulmão e coração
Atividade motora	Aumento/diminuição sonolência, perda da postura, anestesia, catalepsia, ataxia, locomoção anormal, prostração, tremores, fasciculação	SNC, somatomotor, sensorial, neuromuscular, autonômico
Convulsão	Clônica, tônica, tônico-clônica, opstótono, asfíxia	SNC, neuromuscular, autonômico, respiratório
Reflexos	Corneal, postural, miotático, luz, reflexo de startle (susto)	SNC, sensorial, autonômico, neuromuscular
Sinais oculares	Lacrimação, miose, midríase, exoftalmia, ptose, opacidade, irite, conjuntivite, cromodaciorréia, relaxamento da membrana nictante	Autonômico, irritação
Sinais cardiovasculares	Bradicardia, taquicardia, arritmia, vasodilatação, vasoconstrição	SNC, autonômico, cardíaco, pulmonar
Salivação	Excessiva	Autonômico
Piloereção	Pêlo arrepiado	Autonômico
Analgesia	Reação diminuída	SNC, sensorial



ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

Tônus muscular	Hipotonia, hipertonia	Autônômico
Gastrointestinal	Fezes moles, emêse, diurese, rinorréia	SNC, autonômico, sensorial, motilidade GI, renal
Pele	Edema, eritema	Lesão tecidual, irritação
Stress	Gritos, agitação, sangramento nasal, agressividade	SNC

Além da observação dos sinais clínicos, também é de extrema importância a avaliação do consumo de água e ração pelos animais, bem como de seu peso. Estes parâmetros foram avaliados no 1º dia de experimento, após a administração e depois nos dias 3º, 8º, 10º, 15º de experimento.

Todos os parâmetros avaliados foram tabulados para a realização de comparações entre os diferentes grupos de animais, como também comparações com referências bibliográficas.

Os dados dos parâmetros como peso e consumo de água dos grupos foram avaliados por suas médias e erro padrão.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Determinação da dose de <sup>18</sup>F-FLT

No diagnóstico de imagem com <sup>18</sup>F-FDG, a dose padrão injetada nos em pacientesfoicalculadapara camundongos de 32±5g, sendo o radiofármaco em questão o <sup>18</sup>F-FLT acrescido de ácido ascórbico. A quantidade necessária de radiofármaco, de acordo com a dose a ser atingida,foidiluída em um volume deentre88-150 µL de solução salina. Antes da injeção, foi esperado o decaimento total do <sup>18</sup>F para a administração do radiofármaco nos animais.

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

## Peso corpóreo

Foram realizadas cinco pesagens, a primeira no 1º dia após a administração e as outras pesagens no 3º, 8º, 10º e 15º dia de experimento. A figura 1 mostra a variação média de peso nos grupos de fêmeas no decorrer dos 15 dias de experimento.

Pode-se observar que a variação de peso mais significativa ocorreu para o grupo de 100X a dose padrão, onde a média do grupo subiu de 33 para 37 gramas, no primeiro dia após a injeção do radiofármaco.

**Figura 1.** Variação de peso, em gramas, *versus* dias entre as fêmeas dos grupos controle, 100X e 1000X, após a injeção do  $^{18}\text{F}$ -FLT com ácido ascórbico.

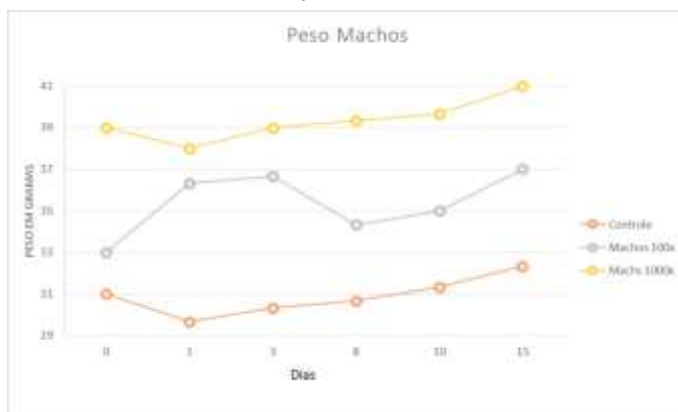


Pode-se observar ainda que a variação de peso ocorreu para todos os grupos de fêmeas após o primeiro dia da administração. Entretanto, nenhuma destas variações passou de 5% do peso corporal dos grupos estudados, seja para mais ou para menos. Estatisticamente a variação de peso das fêmeas não foi significativa para afirmar alguma toxicidade provinda da administração do  $^{18}\text{F}$ -FLT com ácido ascórbico, quando os grupos de 100X e o grupo de 1000X foram comparados com o grupo controle.

Em relação aos grupos de camundongos machos, a variação no peso corpóreo pode ser vista na Figura 2.

## ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE ESTABILIZANTE

**Figura 2.** Variação de peso, em gramas, entre os machos dos grupos controle, 100X e 1000X, após a injeção do  $^{18}\text{F}$ -FLT com ácido ascórbico.



Igual às fêmeas, a variação de peso dos machos também não foi significativa, quando os grupos foram comparados com o grupo controle. Após o 8º dia de injeção, todos os grupos de machos ganharam peso até o final do experimento, onde esse ganho não passou de 5% do valor do peso inicial. Logo, em relação ao peso, não é possível afirmar a possível ação tóxica da formulação.

### Consumo de água

Os resultados do consumo de água para as caixas dos grupos de fêmeas podem ser vistos na Figura 3. A média de consumo de água diário foi obtida através do volume de água consumida da medição diária, menos o valor inicial do bebedouro (580 mL). Após obter o valor do consumo de água, este valor era dividido pela quantidade de dias após a última medição.

A média de consumo diário de água ao final do experimento para as fêmeas do grupo controle ficou em 93,4mL, para as fêmeas do grupo de 100X ficou em 131,8mL e para as fêmeas do grupo de 1000X foi 136,8mL.

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

Pode-se observar que o consumo de água dos grupos 100x e 1000x aumentou no terceiro dia, reduziu no oitavo dia de contagem, voltando a aumentar e diminuir respectivamente nos dias seguintes. Entretanto, este mesmo comportamento foi observado no grupo controle, concluindo que o consumo de água dos grupos analisados não inferiu toxicidade da formulação analisada.

**Figura 3.** Variação no consumo de água, em mililitros, entre as fêmeas dos grupos controle, 100X e 1000X, após a injeção do  $^{18}\text{F}$ -FLT com ácido ascórbico.

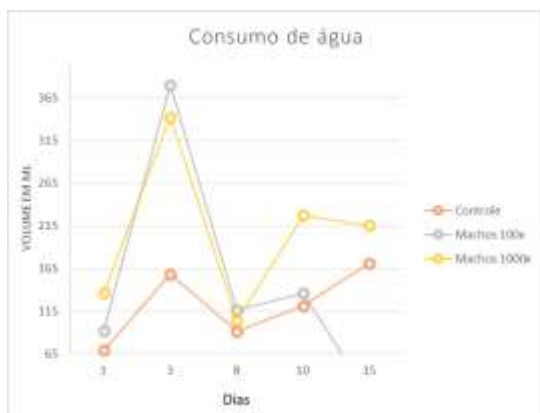


No caso dos machos (Figura 4), as médias de consumo diário de água por gaiola foram em 122mL para o grupo controle, 147mL para o grupo de 100X e de 204mL para os machos de 1000X.

Ainda na Figura 4, pode-se observar aumento significativo do consumo de água nos grupos 100x e 1000x no terceiro dia após administração. No oitavo dia de análise, o volume de água consumido diminuiu, voltando a aumentar nos dias subsequentes.

## ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-FLUORO-DESOXITIMIDINA ( $^{18}\text{F}$ -FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE ESTABILIZANTE

**Figura 4.** Variação do consumo de água, em mililitros, entre os machos dos grupos controle, 100X e 1000X, após a injeção do  $^{18}\text{F}$ -FLT com ácido ascórbico.



Comparando o consumo de água dos grupos em estudo, pode-se verificar que as variações no consumo de água foram menores no grupo controle. Essa variação foi maior nos grupos de 100 e 1000X a dose usual de radiofármaco, apontando a possível ação da formulação na necessidade de ingestão de água pelos animais, esta sendo uma forma de eliminar o composto do organismo e barrar sua toxicidade.

### Consumo de ração

Em relação ao consumo de ração pelos grupos estudados, os resultados podem ser vistos na Tabela 1. No caso das fêmeas, pode-se notar diferença de consumo médio de ração entre o grupo controle e os demais. Além disso, o desvio-padrão entre os grupos também variou muito, não podendo haver conclusão de que o radiofármaco influi na ingestão da ração nos grupos.

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

**Tabela 1.** Consumo médio de ração mais desvio-padrão dos grupos estudados, ao longo de 15 dias de estudos.

<b>Consumo em mg</b>	
Controle Fêmeas	41,8± 20,3
100X Fêmeas	30,2± 17,1
1000X Fêmeas	34,8 ± 24,2
Controle Machos	29,2 ± 11,8
100X Machos	22 ± 13,9
1000X Machos	29 ± 21,9

No caso dos machos, pode-se observar que o grupo 100X apresentou diminuição do consumo médio de ração, quando comparado aos demais grupos. Porém, comparando estes dados com o de peso dos animais, percebe-se que não houve influência do menor consumo de ração no peso dos animais, excluindo possível toxicidade.

Nossos resultados se assemelham aos mostrados por Pires e colaboradores (2004), observando ensaios de toxicidade para extrato de *Schinusterebinthifolius*. Os autores constataram que, mesmo em doses 2.500 vezes superior ao consumo diário, nenhum efeito foi observado no peso, consumo de água ou de ração pelos animais estudados, excluindo sua toxicidade aguda (PIRES et al, 2004). Assim, a possível toxicidade do composto pode ser eliminada, com base nos parâmetros até aqui analisados.

### **Sinais Clínicos**

Os sinais clínicos mais comuns demonstrados pelos animais machos durante o estudo foi o de stress e piloereção, principalmente nos animais machos do grupo de 1000X. Neste mesmo grupo foi observada queda de pelos severa, agitação

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

ea agressividade de um dos animais, resultando em ferimento noutra animal da mesma gaiola/grupo. Ainda nos machos, o grupo de 100X a dose usual apresentou piloerção e leve queda de pelos. Estes sinais podem indicar a toxicidade do composto estudado e confrontam os resultados obtidos por meio das análises de consumo de água e ração, bem como peso corporal, as quais não indicaram toxicidade. Estudos futuros são sugeridos pelos autores para confirmação dos sinais clínicos, como exemplo o de toxicidade crônica.

Nos grupos de animais fêmeas, somente foi observado efeito adverso no grupo de 1000X a dose, sendo este efeito uma leve piloerção que também é causada pelo estresse aos animais devido seu manuseio. Neste caso, não se concluiu que houve ação tóxica do composto, resultados que corroboram com os demais parâmetros analisados (peso, consumo de água e ração).

#### 4 CONCLUSÕES

Foi investigada a possível toxicidade do radiofármaco <sup>18</sup>F-FLT acrescido de agente estabilizante ácido ascórbico. Com base nos nossos resultados, não foi concluído que houve toxicidade aguda apresentada pelo composto.

Nossos estudos sugerem que o uso <sup>18</sup>F-FLT acrescido de ácido ascórbico, além de possibilitar a otimização do tempo de validade do composto, não apresentará toxicidade quando aplicado em humanos, podendo o composto ser utilizado clinicamente.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFSHAR-OROMIEH, A. et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. v. 42, n. 2, p. 197–209, 2015.

ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

- BOELLAARD, R. et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. v. 42, n. 2, p. 328–354, 2015.
- BOLLINENI, V.R. et al. A systematic review on [<sup>18</sup>F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients. **European Journal of Cancer**. v 55, p. 81-97, 2016.
- BRASIL - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para a condução de estudos não clínicos de segurança necessários para desenvolvimento de medicamentos**. Brasil, Mar. 01, 2010.
- BROSSARD, D.; LEGROS, V.C.; MANCIET, S.C.; SOUVERAIN, S.F.; LAGARCE, F.; ODOU, P.; ROY, S.; SADEHIPOUR, F.; SOUTOU, V. **Methodological guidelines for stability studies pharmaceutical preparations** – Part 1: liquid preparations. 1º Edição, Paris: Société Française de Pharmacie Clinique, 2013.
- DANTAS, N.M.; NASCIMENTO, J.E.; MAGALHÃES, N.S.S.; OLIVEIRA, M.L. Radiolysis of 2-[<sup>18</sup>F] Fluoro-2-deoxy-d-glucose ([<sup>18</sup>F]-FDG) and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage. **Applied Radioation and Isotopes**, v. 72, n. 158, 2013
- DANTAS, D.M. **Toxicidade aguda e subaguda do radiofármaco 18F-FDG**. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Curso de Ciências na Área de Tecnologia Nuclear. 166fl. São Paulo –SP, 2013.
- EPPARD, E. et al. Ethanol-Based Post-processing of Generator-Derived <sup>68</sup>Ga Toward Kit-Type Preparation of <sup>68</sup>Ga-Radiopharmaceuticals. **J Nucl Med**. v. 55, p. 1023-1028, 2014.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA, “**Alovudine[<sup>18</sup>F] Injection**”. 8th Edition, Vol I, General monograph 1045; 2013.
- FATIMA, N.; ZAMAN, M. Role of 18 FDG PET/CT in breast cancer. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**. v. 28, n. 3, p. 177-179, 2018.
- FAWDRY, R.M. 2007. Radiolysis of 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the role of reductant stabilisers. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 65, n. 11, p. 1193–1201, 26 June 2007.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Guidance for Industry: Single dose acute toxicity testing for pharmaceuticals**. Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/FDA. USA, August 1996.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Guidance for Industry: ICH S6- Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals**. Center for Drug Evaluation and Research (CDER)/FDA. USA, July 1997.
- GRAF, N. et al. [<sup>18</sup>F]FLT is superior to [<sup>18</sup>F]FDG for predicting early response to antiproliferative treatment in high-grade lymphoma in a dose-



ESTUDO PRELIMINAR DE TOXICIDADE AGUDA DO RADIOFÁRMACO 3'-  
FLUORO-DESOXITIMIDINA (<sup>18</sup>F-FLT) EM PRESENÇA DE AGENTE  
ESTABILIZANTE

- dependent manner. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. v. 40, n. 1, p. 34–43, 2013.
- HOH, C.K. et al. Intermittent dosing of axitinib combined with chemotherapy is supported by 18FLT-PET in gastrointestinal tumours. **British Journal of Cancer**. v. 110, p. 875–881, 2014.
- MCKINLEY, E.T. et al. Limits of [<sup>18</sup>F]-FLT PET as a Biomarker of Proliferation in Oncology. **PLoS ONE**. v. 8, n. 3, 2013.
- MILLAR, B.C. et al. <sup>18</sup>FDG-positron emission tomography (PET) has a role to play in the diagnosis and therapy of infective endocarditis and cardiac device infection. **International Journal of Cardiology**. v. 167, n. 5, p. 1724-1736, 2013.
- MORIGI, J. J. et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. **J Nucl Med**. v. 56, p. 1185–1190, 2015.
- PIRES, O.C. et al. Análise preliminar da toxicidade aguda e dose letal mediana (DL50) comparativa entre os frutos de Pimenta-do-Reino do Brasil (*Schinusterebinthifolius*Raddi) e Pimenta do Reino (*Piper nigrum* L.). **Acta Farm. Bonaerense**. v. 23. n. 2, p. 176-182, 2004.
- RENDL, G. et al. Assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy with F-18 FLT and F-18 FDG PET/CT in patients with rectal cancer. **Annals of Nuclear Medicine**. v. 29, n. 3, p. 284–294, 2015.
- TEHRANI, O.S.; SHIELDS, A.F. PET Imaging of Proliferation with Pyrimidines. **J Nucl Med**. v 54, p. 903–912, 2013.
- [http://link.galegroup.com/apps/doc/A379640350/AONE?u=ufpe\\_br&sid=AO NE&xid=f1426c84](http://link.galegroup.com/apps/doc/A379640350/AONE?u=ufpe_br&sid=AO NE&xid=f1426c84). Acessado 20 Nov. 2018.
- WARDAK, M. et al. 18F-FLT and 18F-FDOPA PET kinetics in recurrent brain tumors. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**. v. 41, n. 6, p. 1199–1209, 2014.

## CAPÍTULO 40

# FARMACOTERAPIA ATUAL, PROSPECÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS E TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ASMA BRÔNQUICA

Iana Vitória de Souza OLIVEIRA <sup>1</sup>

Francisco Fernandes Lacerda JÚNIOR <sup>1</sup>

Viviane Alvino da GUIA <sup>1</sup>

Anderson Felyp Avelino DINIZ <sup>2</sup>

Luiz Henrique César VASCONCELOS <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Mestrando do PPgPNSB/CCS//UFPB;

<sup>3</sup> Orientador/Professor do DFP/ UFPB.

iana\_vitoria@hotmail.com.br

henrique.luiz89@lff.ufpb.br

**RESUMO:** A asma é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo, cuja fisiopatologia consiste numa resposta inflamatória mediada pelo sistema imune mediante a exposição a um alérgeno nas vias respiratórias. A fisiopatologia envolve o infiltrado de células inflamatórias na camada subepitelial, formação de imunoglobulina E (IgE), espessamento da camada de músculo liso e obstrução do lúmen aéreo. Sintomas como sibilos e dispneia são bem comuns em pacientes asmáticos, além do comprometimento da qualidade de vida, limitando o paciente a realizar atividades, como exercícios físicos. Portanto, é necessário um diagnóstico precoce por meio de uma avaliação clínica para avaliar o grau e introduzir a farmacoterapia adequada. O tratamento farmacológico atual dispõe de medicamentos, sendo os mais comuns: agonistas  $\beta$  adrenérgicos (como salbutamol e fenoterol), antagonistas colinérgicos (ipatrópio e tiotrópio), glicocorticoides

(beclometasona e budesonida), inibidores de fosfodiesterase (roflumilaste e aminofilina) e antileucotrienos (zileutona, montelucaste e pranlucaste). Terapias antiasmáticas mais recentes incluem anticorpos monoclonais anti-IgE (omalizumabe), anti-citocinas (reslizumabe e mepolizumabe, ainda em fase II de estudos clínicos) e tecnologias farmacêuticas, como inibidores triplos inalatórios, constituídos de agonista adrenérgico  $\beta$ , antagonista muscarínico e corticosteróide. Assim, apesar de ser uma doença já bem estudada, ainda há muito a se desvendar sobre seu processo fisiopatológico, possibilitando o desenvolvimento de novos fármacos para o controle da doença, bem como tecnologias farmacêuticas que possibilitem melhor eficácia e adesão ao tratamento.

**Palavras-chave:** Asma. Fisiopatologia da asma. Farmacoterapia antiasmática. Novas terapias antiasmáticas.

## 1 INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns no mundo, baseado em dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) que estimou, no ano de 2017, em aproximadamente 235 milhões de indivíduos asmáticos no mundo, sendo as crianças as mais acometidas (OMS, 2017). A asma é resultante de uma resposta inflamatória do sistema imune que acomete as vias respiratórias mediante a exposição a um alérgeno, ocasionando inflamação dos brônquios. (OBER, YAO, 2011). Ela desencadeia uma elevação dos níveis de imunoglobulina E (IgE) e também a degranulação eosinofílica, que libera proteínas básicas, como neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN) e a proteína catiônica eosinofílica (ECP), citocinas e quimiocinas que são capazes de produzir leucotrienos e

prostaglandinas. Esses produtos de degranulação são tóxicos para o epitélio, podem induzir degranulação de mastócitos, ativar neutrófilos, induzir broncoespamos e lesionar o tecido. Estabelecendo assim uma inflamação eosinofílica (LODIN et. al., 2017; PALMA-CARLOS, 2015).

Os sintomas mais comuns dos pacientes asmáticos são chiado no peito (sibilância) e falta de ar (dispneia), decorrentes da obstrução das vias aéreas, tosse produtiva ou não e aperto no peito, onde esses sintomas comumente ocorrem ou se agravam durante a noite ou ao amanhecer e tanto a ocorrência como a intensidade dos quadros asmáticos podem acontecer mediante condições em que o paciente asmático for submetido, como a prática de exercícios, mudanças climáticas, contato com alérgenos/irritantes inalatórios, risos ou choros intensos e estresse (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Os quadros de crise asmática podem se solucionar naturalmente ou após intervenção farmacológica, onde o paciente pode se apresentar estável e assintomático durante semanas ou meses. Vale salientar que exacerbações da asma, que são situações mais graves da doença, podem levar o paciente a óbito e isso estabelece um peso relevante para os acometidos, familiares e a população de modo geral (GINA, 2017).

A realização do diagnóstico da asma ocorre por meio da avaliação clínica, como sinais de obstruções das vias aéreas que resulta na presença de sibilos e dispneias, tosse e aperto no peito. Avaliações funcionais são realizadas sempre que possível, através de exames físicos e espirometria, sendo esta bastante vantajosa tanto para o diagnóstico como para a avaliação da gravidade, monitorização e avaliação da resposta ao tratamento. Contudo, a espirometria é indicada apenas para

crianças a partir dos cinco anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A espirometria é considerada um exame confirmatório da asma, porém ela só possui esse caráter confirmatório quando o indivíduo asmático apresenta uma boa dilatação dos brônquios após ser administrada uma substância broncodilatadora, em outras palavras a espirometria avalia o valor do volume de ar expirado forçadamente no primeiro segundo (FEV1) antes e após a inalação de um broncodilatador. Porém se o paciente asmático estiver estável, sem quadros de constrição significativa nos brônquios, a diferença do ar expirado antes e depois do broncodilatador será irrelevante, logo, não haverá alterações significativas no teste de função pulmonar (GILLIS et al., 2017).

A asma apresenta-se como uma doença possível de ser tratada que acomete indivíduos de todas as faixas etárias e tem apresentado alta prevalência e mortalidade mundialmente. Apesar dos tratamentos disponíveis, muitos pacientes apresentam quadros de asma não controlada, de modo que ela possui um alto impacto nas pessoas acometidas por essa doença, bem como aos sistemas de saúde e a economia, devido às morbidades, maior demanda de consultas médicas, levando a uma redução da qualidade de vida dos indivíduos acometidos (CARDOSO et al., 2017; CHAPMAN et al., 2017).

Com base ao exposto, é notório que a asma é uma doença que possui aspectos fisiopatológicos e farmacoterapia bastante elucidados e em contínua investigação, contudo é grande o número de indivíduos asmáticos que enfrentam complicações graves e até fatais, mesmo essas sendo possíveis de serem evitadas. Estudos apontam que os

elevados casos de exacerbações ocorrem possivelmente desde a irregularidade do tratamento dos indivíduos asmáticos até a má execução da técnica de inalação decorrente de uma demonstração de uso incorreta ou até mesmo a sua ausência (THOMAS, 2015).

Desse modo, o presente trabalho objetiva apresentar, a partir de uma revisão bibliográfica, as alternativas farmacológicas que vêm sendo empregadas para controle da asma, bem como as inovações terapêuticas que foram lançadas no mercado. Para tanto, será demonstrada a classificação farmacológica, o mecanismo geral de ação de cada classe, bem como serão explorados novos fármacos ainda em desenvolvimento e as novas tecnologias farmacêuticas empregadas para o tratamento da doença.

## **2 MATERIAL E MÉTODO**

O presente trabalho foi de revisão bibliográfica, realizado entre julho de 2018 e novembro de 2018, cujo critério de inclusão foi fontes bibliográficas que incluíam trabalhos publicados ao longo de um período de 5 anos (2013 a 2018), utilizando as bases de dados PubMed, Periódicos CAPES e Google acadêmico. Sendo utilizados ainda artigos de anos anteriores a 2013, de alta relevância de maneira a completar os artigos previamente selecionados.

Para tal, foram utilizadas diferentes palavras-chaves que se seguem o idioma português e sua correspondente tradução para o inglês: (1) asma; (2) doenças do sistema respiratório; (3) agonista adrenérgicos  $\beta$ ; (4) antagonistas colinérgicos; (5) glicocorticoides; (6) inibidores de fosfodiesterase; (7) xantinas;

(8) antileucotrienos; (9) anticorpo monoclonal anti-IgE; (10) anti-citocinas; (11) tecnologia farmacêutica; (12) tecnologia antiasmática; (13) inaladores triplos.

Dentre os critérios de seleção dos artigos, elegem-se os seguintes critérios de inclusão: artigos com palavra-chave no título, data de publicação, resumo e/ou texto integral e relevância da revista.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **3.1 FARMACOTERAPIA USUAL**

##### **3.1.1 Agonistas adrenérgicos $\beta$**

O tratamento da asma, tradicionalmente consiste na utilização de medicamentos que promovem relaxamento da musculatura lisa (MEIRELES; LIMA; SPÓSITO, 2013), assim, a farmacoterapia para a asma baseado nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma de 2012, se dá com uso de controladores ou de alívio dos sintomas, como os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, que podem ser de curta ação (SABA) como: salbutamol, fenoterol e terbutalina, ou de longa duração (LABA), como por exemplo: formoterol e salmeterol. O efeito primário dos  $\beta_2$ -adrenérgicos na asma, é promover uma dilatação dos brônquios pela ação direta sobre os receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos da musculatura lisa (RANGE & DALE, 2016).

O mecanismo de ação pelo qual há realização dos efeitos promovidos por esta classe de medicamentos, ocorre através da estimulação dos receptores  $\beta_2$  que se encontram

localizados na musculatura lisa brônquica. Promovendo um aumento dos níveis de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) este aumento dos níveis de cAMP nos pulmões desencadeará uma redução das concentrações intracelular dos íons cálcio, decorrente da ativação da proteína-cinase dependente de AMPC (PKA), que promoverá a fosforilação de alvos resultando na extrusão de  $\text{Ca}^{2+}$  e a ligação intracelular destes íons, assim tendo como finalidade a redução dos níveis de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular. Estes agonistas promovem ainda ao estimularem os receptores  $\beta_2$ , a abertura dos canais de  $\text{K}^+$  e isto resulta em hiperpolarização da musculatura lisa dos bronquíolos, conseqüentemente resultando em relaxamento (RANG & DALE, 2016).

Os broncodilatores betas-2 adrenérgicos do tipo de ação curta, são definidos pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma de 2012 como os fármacos de escolha para a reversão de broncoespasmo em crises de asma e adultos e crianças, tendo em vista que estes medicamentos ação rápida quando administrados em vias inalatórias, possuindo um início rápido de sua ação em torno de 1-5 minutos com efeito de duração de até 6 horas.

De acordo com a portaria nº 1.317 de 25 de novembro de 2013 do ministério da saúde os broncodilatadores de ação longa, são utilizados de forma eficaz para o tratamento dos sintomas da asma, e o seu uso também pode estar associado com outros medicamentos como, corticosteroides (SANO, 2014). Em pacientes que vem apresentando crises é preconizado o uso um agonista  $\beta_2$  de ação, não se reduzindo seu efeito, caso tenha sido realizado uso prévio de um fármaco



agonista B<sub>2</sub> de ação prolongada. Entretanto, há evidências de que o formoterol induza melhor controle da asma que os β<sub>2</sub> de curta ação, podendo ser também utilizado como droga de resgate, podendo ser esse efeito esperado devido a sua potente inibição da liberação de agentes mediadores derivados dos mastócitos do pulmão humano, destacando-se: histaminas, leucotrienos e prostaglandina D<sub>2</sub> (BRUNTON, 2012).

### 3.1.2 Antagonistas colinérgicos

Os estímulos parassimpáticos estão intimamente relacionados aos processos fisiopatológicos da asma (KERSTJENS, 2016). A acetilcolina é um neurotransmissor que é liberado pelos neurônios parassimpáticos, que pode agir nos receptores M<sub>3</sub> que estão expressos na musculatura lisa dos pulmões, este receptor está acoplado a proteína G<sub>q/11</sub>, desenvolvendo assim processos contráteis no músculo liso das vias aéreas (GUYTON et al., 2017). Dessa forma os usos de antagonistas colinérgicos se fazem úteis para à farmacoterapia da asma, tendo em vista as ações promovidas pela ACh no músculo liso das vias aéreas.

Atualmente antagonistas muscarínicos vem sendo utilizados como broncodilatadores para o tratamento de doenças obstrutivas das vias aéreas (RODRIGUES, 2016), o seu mecanismo de ação consiste no bloqueio das ações da acetilcolina sobre os receptores muscarínicos (Kruse et al., 2014).

De forma geral os antagonistas colinérgicos podem ser divididos quanto ao tempo de duração do seu efeito, em: (1) De curta duração, como por exemplo: atropina, brometo de

oxitrópio e brometo de ipratrópio, e em (2) De longa duração, como por exemplo: brometo de tiotrópio e brometo de glicopirrônio (RODRIGUES, 2016). De acordo com o que estabelece as diretrizes brasileiras para o tratamento da asma, relata a utilização do brometo de tiotrópio como uma droga alternativa, este medicamento é administrado por via inalatória, como por exemplo em casos de exacerbações mais graves, seus benefícios clínicos, parecem ser mais eficazes em exacerbações iniciais (ADAMS et al., 2005).

Atualmente vem sendo descobertos novos antagonistas dos receptores muscarínicos de acetilcolina, como: Brometo de aclidinium, que possui uma ação mais rápida e curta e o brometo de umeclidinium, que apresenta uma ação mais prolongada (COHEN et al., 2016; RESTREPO et al, 2007).

### **3.1.3 Glicocorticoides**

Os glicocorticoides segundo as diretrizes brasileiras para o manejo da asma de 2012, são principalmente utilizados para o tratamento das exacerbações do quadro clínico da doença. Estes medicamentos fazem parte da terapia de controle dos sintomas asmáticos, são hormônios esteroides derivados do metabolismo do colesterol (PANERARI et al, 2018).

Seu mecanismo de ação para produzir atividade anti-inflamatória se dá devido a diversas modificações produzidas nas células que participam do processo inflamatório (FERNANDES, 2008). Estas modificações irão ocorrer em nível celular, pela ligação destes medicamentos aos receptores de alta afinidade existente no citoplasma em tecidos-alvos, ao formar o complexo hormônio-receptor vão ser translocados

para o núcleo da célula, onde agem promovendo a ativação ou inibição da transcrição gênica (GOODMAN & GILMAN, 2012).

O uso de corticosteroides na farmacoterapia da asma, vem sendo utilizados na prática clínica há muito tempo, no que se refere a forma grave de apresentação da doença, recomendando-se o uso imediato de corticosteroides sistêmicos (PANERARI et al, 2018). Entretanto, o uso de corticosteroides inalatórios (ICS) vem sendo amplamente aplicados, também de forma imediata, e em alguns casos faz-se necessários a associação das duas formas farmacêuticas, para o controle imediato e como profilaxia da doença (ALVIM et al., 2011).

A forma inalatória dos corticosteroides é de fato o tratamento estabelecido e preconizado como droga de primeira linha no tratamento da asma, tendo em vista a redução do uso prolongado de corticosteroides sistêmicos, visando facilitar a retirada do uso de corticoides oral (OCS), promovendo dessa forma, uma redução dos efeitos colaterais (CHONG-NETO, 2010). Os principais corticosteroides usados para o tratamento da asma que estão no mercado do Brasil são: Dipropionato de beclometasona; Budesonida; Fluticasona e Flunisolida (PANERARI et al, 2018).

Estudos demonstram que apesar de haver pesquisas para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da asma, os anti-inflamatórios esteroidais ainda vêm se mostrando como principal classe de drogas utilizadas para o tratamento da doença (BERAIR; BRIGHTLING, 2014).

### **3.1.4 Inibidores de fosfodiesterase**

Tendo em vista o componente inflamatório da asma e o envolvimento de citocinas na fisiopatologia, é importante ressaltar a participação dos nucleotídeos cíclicos, monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), com propriedades imunomodulatórias. Esses nucleotídeos são hidrolizados pelas fosfodiesterases (PDEs), que compreende uma família de 11 isoenzimas que diferem em propriedades cinéticas, localização tecidual e celular, afinidade por substratos, bem como na sensibilidade a drogas e mediadores. Dentre essas enzimas, a família da PDE4 (PDE4A-D) que hidrolisa cAMP, é responsável por regular funções pulmonares desempenhadas por nervos sensoriais, pelo epitélio e pelo músculo liso das vias aéreas (CAMPOS et al., 2003; CHUNG, 2006).

A inibição desta PDE culmina no efeito anti-inflamatório no pulmão por meio do impedimento da ativação de mediadores da inflamação, como citocinas dos mastócitos, macrófagos, células epiteliais e eosinófilos; além de ter uma eficácia maior que os corticosteroides frente a inflamação neutrofílica. Assim como a PDE4, a PDE3 também relaxa a musculatura lisa das artérias pulmonares e dos brônquios; no entanto, esta fosfodiesterase não é utilizada na prática clínica por estar associada a efeitos cardiovasculares, como por exemplo as arritmias. Na terapêutica atual, o Roflumilaste (inibidor seletivo de PDE4) é utilizado para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica e há evidências de melhoras clínicas em pacientes asmáticos. Porém, a dose é bastante limitada devido sua janela terapêutica estreita e por apresentar efeitos colaterais como por exemplo, náusea, diarreia e perda de peso (GROSS; BARNES, 2016; FILHO, 2018).

A teofilina pode inibir a broncoconstrição induzida por vários estímulos, incluindo exercício, metacolina, histamina e antígenos (MAGNUSSEN et al., 1987, 1988; MCWILLIAMS et al., 1984; PAUWELS et al., 1985). Para muitos desses estímulos, os efeitos broncoprotetores da teofilina são realizados em baixos níveis séricos (4-10 mg/mL) e não se correlacionam com o grau de broncodilatação aguda. Estas observações sugerem que a broncodilatação e a broncoproteção proporcionadas pela teofilina podem ocorrer por mecanismos independentes.

A aminofilina é uma opção secundária de broncodilatador para alívio imediato dos sintomas da asma, sendo considerada como adjuvante em crises muito graves de pacientes em uso de terapia máxima (RODRIGO; RODRIGO, 1994). Seu uso como medicamento de alívio deve restringir-se a pacientes hospitalizados, de preferência em infusão contínua.

A margem terapêutica das xantinas é muito estreita, isto é, a dose tóxica é próxima da dose terapêutica. Por outro lado, seus níveis séricos, devido ao seu metabolismo hepático, podem ser marcadamente afetados por diversos fatores, incluindo idade, dieta, doenças e interações com outras drogas, tudo contribuindo para a complexidade no uso seguro destas medicações (WEINBERG; HENDELES 1996).

Dentre as drogas utilizadas para tratamento da asma, as xantinas têm o maior potencial para toxicidade grave. Sintomas gastrointestinais podem ser intoleráveis para alguns pacientes, mesmo nas doses terapêuticas usuais. No início do tratamento os efeitos colaterais podem ser reduzidos por elevação gradual das doses. Náuseas, diarreia, vômitos, cefaleia, irritabilidade e insônia são comuns quando a concentração sérica excede

20mcg/ml, e convulsões, encefalopatia tóxica, hipertermia, dano cerebral e morte podem ocorrer em concentrações séricas maiores. Hiperglicemia, hipocalcemia, hipotensão e arritmias cardíacas podem também ocorrer, especialmente após superdosagem aguda. Pacientes idosos e lactentes têm maior risco de toxicidade (SALVI; KRISHNA, 2001).

Tendo em vista as limitações do uso das terapias já existentes, por meio da inibição dessas enzimas, estão sendo desenvolvidas novas moléculas que apresentam resultados bastantes relevantes no tocante a sua redução de efeitos colaterais e potência. Como é o caso do CHF6001, também inibidor de PDE4, cuja projeção molecular foi voltada para alta retenção pulmonar e baixos níveis plasmáticos, sendo necessário sua administração via inalação, onde estudos in vitro ainda demonstraram que este composto quando administrado por via intratraqueal inibia a neutrofilia pulmonar e infiltração de leucócitos (SOUTHWORTH, 2018).

### **3.1.5 Antilecotrienos**

Os leucotrienos (LTs) são os principais agentes mediadores pró-inflamatórios relacionados com a formação e desenvolvimento de doenças aguda e inflamatória crônica como por exemplo, a asma. Essas moléculas são geradas a partir do ácido araquidônico proveniente de membranas fosfolipídicas devido a ação da fosfolipase A2 após sua ativação. Os LTs se dividem em: leucotrieno B4 (LTB4) e cisteínicos (CysLTs), sendo estes de vários subtipos como o leucotrieno C4, leucotrieno D4 e leucotrieno E4 (SINGH, 2013; GÜR; ÇALIŞKAN; BANOGLU, 2018).

As drogas antileucotrienas são divididas em dois grupos: inibidores da síntese de leucotrienos como Zileuton, Bay X 10005, MK-0591 e ZD2138; e antagonista do receptor CysLT, como a Zafirlucaste, Pranlucaste e Montelukaste. Onde foi possível observar que esses receptores estão relacionados a atividades importantes quanto aos efeitos pró-inflamatórios e profibróticos envolvidos na asma, na rinosinusite e polipose nasal (CINGI et al., 2015).

## **3.2 Novas terapias**

### **3.2.1 Anticorpo monoclonal anti-IgE**

É sabido que as citocinas e os anticorpos da imunoglobulina E (IgE) envolvidas no processo Th2, tem uma participação significativa no desenvolvimento de inflamação das vias aéreas, pois níveis séricos altos dessa imunoglobulina é um componente chave para a patogênese da asma. Portanto, os anticorpos IgE são alvos imunológicos para o tratamento da dessa doença (D'AMATO et al., 2014).

O mecanismo de ação dos anticorpos anti-IgE consiste em reduzir o níveis dessa imunoglobulina, impedindo a ligação de IgE ao seu receptor FcεRI, de modo que não haja ativação de mastócitos e basófilos. Isso acarreta na não degranulação dessas duas células, impedindo que histamina seja liberada para desencadear todo processo inflamatório. Como representante da classe tem o Omalizumabe; e o MEDI4212 ainda em fase de desenvolvimento (SHANKAR; PETROV, 2013; SHELDON et al., 2016).

### 3.2.2 Anti-citocinas

Tendo em vista a busca por futuros tratamentos para a asma, diversos estudos acerca das citocinas vem sendo realizados, visto que estas estão envolvidas com a resposta imune inata, dessa forma a sua inibição vem se mostrando como uma possível estratégia terapêutica. A principal função destes agentes se trata da proteção do hospedeiro e reparo tecidual, mas estes mediadores estão envolvidos na fisiopatologia de diversas doenças, como a asma (DINARELLO, 2010). O bloqueio de IL-4, IL-5, e a IL-13 tem demonstrado efeito terapêutico em doenças como asma (OSTROV, 2015).

Os agentes anti-citocinas vem se mostrando potentes em reduzir a inflamação das vias aéreas. Alguns destes medicamentos que vem sendo desenvolvidos estão na fase II dos estudos clínicos, dentre estes os anti-IL-5 (reslizumab e mepolizumab) e anti-IL-13 (lebrikizumab) que apresentaram melhora da função pulmonar e melhor controle da asma além da redução do risco de exacerbação quando comparado com o placebo (CASTRO et al., 2011; PAVORD et al., 2012).

Essas terapias vêm ganhando destaque pelo uso de biomarcadores (eosinófilos ou periostina), assim atribuindo a estas a capacidade para prever a resposta. Dupilumab, que está na fase III de estudos clínicos, este é um anticorpo monoclonal para o receptor  $\alpha$  da IL-4, que apresentou resposta positiva em reduzir as exacerbações da asma e melhorou a função pulmonar em pacientes com asma eosinofílica, sendo capaz de inibir as interleucinas, IL-4 e IL-13 (CORREN et al., 2011; WENZEL et al., 2013).



### 3.2.3 Inaladores triplos

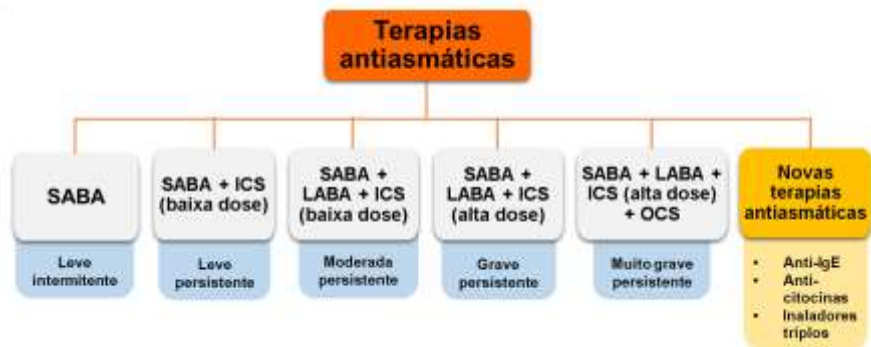
Além dessas terapias antiasmáticas novas no mercado, outras tecnologias farmacêuticas estão em fase de desenvolvimento, como por exemplo os inaladores triplos. Utilizados tanto para doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) quanto para a asma, a vantagem dessa formulação é reduzir a necessidade de inaladores separados (na maioria das vezes de tipos diferentes) trazendo mais comodidade ao paciente (BARNES, 2011).

A combinação consiste na mistura de: ICS, LABA e antagonista muscarínico de ação prolongada (LAMA), com a associação de furoato de mometasona, indacaterol e glicopirrônio em desenvolvimento clínico na fase III para asma. O mecanismo de ação resulta na broncodilatação induzido por LAMA, principalmente por antagonismo dos receptores muscarínicos  $M_3$  cujo sistema efetor é  $G_{q/11}$ - $PLC\beta_1$ ; LABA causando inibição da atividade do músculo liso das vias aéreas via fosforilação pela proteína cinase A e, por fim, a modulação da inflamação pelos ICS, reduzindo os efeitos inflamatórios em mastócitos brônquicos (MONTUSCHI et. al, 2016).

Ademais, um outro inalador em processo de desenvolvimento é o Trelegy Ellipta<sup>®</sup>, composto por: furoato de fluticasona, umeclidínio e vilanterol (esteroide inalatório, LAMA e LABA, respectivamente), cuja administração será feita uma vez ao dia como inalador de pó seco (KHADAVI, 2017).

Um mapa conceitual da atual terapia antiasmática encontra-se ilustrada abaixo na figura 1.

**Figura 1.** Terapias antiasmáticas



ICS: corticosteroide inalatório; LABA: agonistas  $\beta$  de ação prolongada;  
OCS: corticosteroide oral; SABA: agonistas  $\beta$  de ação curta.

## 4 CONCLUSÕES

Como visto, a asma é uma doença que afeta uma boa parte da população mundial e é responsável por gerar custos para o sistema de saúde e para famílias. Tendo em vista seus diferentes mecanismos patológicos, sendo um deles pelo componente inflamatório, a asma se apresenta de diferentes maneiras de acordo com o perfil de cada paciente. E por conta dessa diversidade de manifestações, o arsenal terapêutico disponível é vasto e suficiente para o controle da doença de acordo com o grau de cada paciente.

Ademais, novas terapias vêm sendo estudadas e lançadas no mercado com a perspectiva de aumentar a seletividade em alvos específicos, para que haja uma melhora no tratamento e uma diminuição dos efeitos colaterais observados nos tratamentos já existentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, N.P.; BESTALL, J. B.; MALOUF, R.; LASSERSON, T.J.; JONES, P. W. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma.

**Cochrane Database Syst Ver**, v. 4, 2000.

BARNES, P. J. Drugs for asthma. **British journal of pharmacology**, v. 147, n. S1, p. S297-S303, 2006.

BARNES, P. J. Triple inhalers for obstructive airways disease: will they be useful?. **Expert review of respiratory medicine**, v. 5, n. 3, p. 297-300, 2011.

BERAIR, R.; BRIGHTLING, C. E. Asthma therapy and its effect on airway remodelling. **Drugs**, v. 74, n. 12, p. 1345-1369, 2014.

BIMESTRAL, Publicação. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. **J. Bras.**

**Pneumol.**, v. 38, n. Suplemento 1, 2012. Disponível em:

<[http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM\\_ASMA/SBPT\\_DIRETRIZ\\_DI\\_MANEJO\\_ASMA\\_SBPT\\_2012.pdf](http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/COM_ASMA/SBPT_DIRETRIZ_DI_MANEJO_ASMA_SBPT_2012.pdf)> Acessado 11 de agosto de 2018.

BRUNTON, LAURENCE L.; CHABNER, BRUCE A.; KNOLLMANN, BJÖRN C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12**. AMGH Editora, 2012.

CARDOSO, T. A. et al. Impacto da asma no Brasil: análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. **J Bras Pneumol**. 2017;43(3):163-168

CASTRO, M.; MATHUR, S.; HARGREAVE, F.; BOULET, L. P.; XIE, F.; YOUNG, J.; WILKINS, H. J. HENKEL, T.; NAIR, P. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 184, n. 10, p. 1125-1132, 2011.

CHAPMAN, S.; DALE, P.; SVEDSATER, H.; STYNES, G.; VYAS, N.; PRICE, D.; HORNE, R. Modelling the effect of beliefs about asthma medication and treatment intrusiveness on adherence and preference for once-daily vs. twice-daily medication. **NPJ primary care respiratory medicine**, v. 27, n. 1, p. 61, 2017.

COHEN, J. S.; MILES, M. C.; DONOHUE, J. F.; OHAR, J. A. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA +

FARMACOTERAPIA ATUAL, PROSPECÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS E  
TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ASMA  
BRÔNQUICA

LABA. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, v. 11, p. 785, 2016.

CORREN, J.; LEMANSKE, R. F.; HANANIA, N. A.; KORENBLAT, P, E.; PARSEY, M. V; ARRON, J. R.; HARRIS, J. M.; SCHEERENS, H.; WU, L. C.; SU, Z.; MOSESOVA, S.; EISNER, M. D.; BOHEN, S. P.; MATTHES, J. G. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 12, p. 1088-1098, 2011.

D'AMATO, G.; STANZIOLA, A.; SANDUZZI, A.; LICCARDI, G.; SALZILLO, A.; VITALE, C.; MOLINO, A.; VATRELLA, A.; D'AMATO, M. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. **Multidisciplinary respiratory medicine**, v. 9, n. 1, p. 23, 2014.

FERNANDES, A. M.; VALERA, F. C. P.; ANSELMO-LIMA, W. T. Mecanismos de ação dos corticosteróides na polipose rinossinusal. **Rev. Bras. Otorrinolaringol**, v. 74, n. 2, 2008.

FREDHOLM, Bertil B. **Methylxanthines**. Springer Science & Business Media, 2010.

GILLIS, R. M. E.; LITSENBURG, W.; BALKOM, R. H.; MURIS, J. W.; SMEENK, F. W. The contribution of an asthma diagnostic consultation service in obtaining an accurate asthma diagnosis for primary care patients: results of a real-life study. **NPJ primary care respiratory medicine**, v. 27, n. 1, p. 35, 2017.

GINA. **Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention**. Updated 2017. Vancouver, USA, 2017.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**, 2018.

GONÇALVES ALVIM, C.; NUNES, S.; FERNANDES, S.; CAMARGOS, P.; FONTES, M. J. Corticoide oral e inalatório para tratamento de sibilância no primeiro ano de vida. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 4, 2011.

HALL, J. E.; GUYTON, ARTHUR, C. **Guyton E Hall Perguntas E Respostas Em Fisiologia**. Elsevier Brasil, 2017.

Jornal Brasileiro de Pneumologia. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma 2012**. Abril de 2012. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Brasília-DF.

KERSTJENS, H. A.; MORONI-ZENTGRAF, P.; TASHKIN, D. P.; DAHL, R.; PAGGIARO, P.; VANDEWALKER, M; SCHMIDT, H.; ENGEL, M.; BATEMAN, E. D. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and

FARMACOTERAPIA ATUAL, PROSPECÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS E  
TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ASMA  
BRÔNQUICA

asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. **Respiratory medicine**, v. 117, p. 198-206, 2016.

KHADAVI, A. **Trelegy, ne asthma triple therapy to be released by GSK.** Allergy and Asthma, 2017. Disponível em:

<<https://allergylosangeles.com/allergy-blog/trelegy-new-asthma-triple-therapy-to-be-released/>>. Acesso em: 13 de novembro de 2018.

KRUSE, A.C.; HU, J.; KOBILKA, B. K.; WESS, J. Muscarinic acetylcholine receptor X-ray structures: potential implications for drug development. **Curr Opin Pharmacol**, v. 16, p. 24-30, 2014.

LODIN, K.; LEKANDER, M.; SYK, J.; ALVING, K.; ANDREASSON, A. Associations between self-rated health, sickness behaviour and inflammatory markers in primary care patients with allergic asthma: a longitudinal study. **NPJ primary care respiratory medicine**, v. 27, n. 1, p. 67, 2017.

MAGNUSSEN, H.; REUSS, G.; JO, R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 81, n. 3, p. 531-537, 1988.

MAGNUSSEN, H.; REUSS, G.; JORRES, R. U. D. O. L. F. Theophylline has a dose-related effect on the airway response to inhaled histamine and methacholine in asthmatics. **Am Rev Respir Dis**, v. 136, n. 5, p. 1163-1167, 1987.

MCWILLIAMS, B. C.; MENENDEZ, R.; KELLY, H. W.; HOWICK, J. Effects of theophylline on inhaled methacholine and histamine in asthmatic children. **American Review of Respiratory Disease**, v. 130, n. 2, p. 193-197, 1984.

MEIRELES, C. G.; LIMA, J. T. S.; SPÓSITO, P. A. Tratamento medicamentoso da asma em crianças e suas principais reações adversas. **Rev bras farm**, v. 94, n. 2, p. 102-08, 2013.

MONTUSCHI, P.; MALERBA, M.; MACIS, G.; MORES, N.; SANTINI, G. Triple inhaled therapy for chronic obstructive pulmonary disease. **Drug discovery today**, v. 21, n. 11, p. 1820-1827, 2016.

NETO, H. J. C.; ROSÁRIO, C. S.; ROSÁRIO, N. A. Corticosteroides intranasais. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, v. 33, p. 51-57, 2010

FARMACOTERAPIA ATUAL, PROSPECÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS E  
TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ASMA  
BRÔNQUICA

OBER, C.; YAO, T-C. **A genética da doença de asma e alérgica: A 21 st perspectiva do século.** *Immunol Rev.* v. 242, n.1, p. 10-30, 2011.

OMS. **Organização Mundial de Saúde.** Asthma, 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>>. Acesso em: 21 de setembro de 2018.

PALMA-CARLOS A. G., Doenças alérgicas e eosinófilos. **Revista Portuguesa Imunoalergologia**, v. 23, n. 1, p. 7-9, 2015.

PANERARI, J.; GALENDE, S. B. Corticosteroides utilizados no tratamento da asma brônquica. **Revista UNINGÁ Review**, v. 24, n. 1, 2018.

PAUWELS, R. A.; BUIST, A. S.; CALVERLEY, P. M.; JENKINS, C.R.; HURD, S. S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 163, n. 5, p. 1256-1276, 2001.

PAUWELS, R.; VAN, R. D.; VAN, D. S. M.; JOHANNESSEN, N.; PERSSON, C. G. The effect of theophylline and enprofylline on allergen-induced bronchoconstriction. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 76, n. 4, p. 583-590, 1985.

PAVORD, I. D.; KORN, S.; HOWARTH, P.; BLEECKER, E.; BUHL, R.; KEENE, O. N.; ORTEGA, H.; CHANEZ, P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 380, n. 9842, p. 651-659, 2012.

**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.** Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013.

RANG MP, DALE MM, RITTER JM, MOORE PK 2004. Farmacologia. 5.ed. USA: **Elsevier**, 2004.

REED, C. E.; OFFORD, K. P.; NELSON, H. S.; LI, J. T.; TINKELMAN, D. G. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 101, n. 1, p. 14-23, 1998.

RESTREPO, R. D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. **Respiratory care**, v. 52, n. 7, p. 833-851, 2007.

RODRIGO, C.; RODRIGO G. Treatment of acute asthma lack of therapeutic benefit and increase of the toxicity from aminophylline given in

FARMACOTERAPIA ATUAL, PROSPECÇÃO DE NOVOS FÁRMACOS E  
TECNOLOGIAS FARMACÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DA ASMA  
BRÔNQUICA

addition to high doses of salbutamol delivered by metered-dose inhaler with a spacer. **Chest**, v. 106, n. 4, p. 1071-1076, 1994.

RODRIGUES, L. U.; SOARES, C. T.; VENUTO, D. B.; SANTANA, R. G.; XAVIER, A. R.; DA SILVA JUNIOR, C. T.; DE ARAUJO, E. G. Receptores muscarínicos na doença pulmonar obstrutiva crônica: o que é importante saber da Biologia à prática clínica? **Revista de Medicina**, v. 95, n. 3, p. 128-132, 2016.

SALVI, S. S.; KRISHNA, M. T.; SAMPSON, A. P.; HOLTGATE, S. T. The anti-inflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. **Chest**, v. 119, n. 5, p. 1533-1546, 2001.

SANO, F.; SOLÉ, D.; NASPITZ, C. K. Intervenção precoce com corticoterapia inalatória no tratamento da Asma. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 23, n. 3, p. 124-9, 2000.

SHANKAR, T.; PETROV, A. A. Omalizumab and hypersensitivity reactions. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 13, n. 1, p. 19-24, 2013.

SHELDON, E.; SCHWICKART, M.; LI, J.; KIM, K.; CROUCH, S.; PARVEEN, S.; KELL, C.; BIRRELL, C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of MEDI4212, an anti-IgE monoclonal antibody, in subjects with atopy: a phase I study. **Advances in therapy**, v. 33, n. 2, p. 225-251, 2016.

THOMAS, M. Why aren't we doing better in asthma: time for personalised medicine? **NPJ primary care respiratory medicine**, v. 25, p. 15004, 2015.

WEINBERGER, M.; HENDELES, L. Drug therapy: theophylline in asthma. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 21, p. 1380-1388, 1996.

WENZEL, S.; FORD, L.; PEARLMAN, D.; SPECTOR, S. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 26, p. 2455-2466, 2013.

## CAPÍTULO 41

# FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Débora Raquel Sales BARBOSA <sup>1</sup>

Mariana Plácido BRANDÃO <sup>2</sup>

Marina Suênia de Araújo VILAR <sup>3</sup>

Daniela de Araújo VILAR <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Fisioterapia, FCM; <sup>2</sup> Graduanda do curso de Farmácia, FCM; <sup>3</sup> Docente da FCM; <sup>4</sup> Orientadora/Professora da FCM.  
deboracvrfd@gmail.com.br

**RESUMO:** A ansiedade é considerada o transtorno mental mais comum nos dias atuais, em relação às pessoas afetadas com ansiedade a OMS coloca o Brasil, em um grau elevado com 18,6 milhões de pessoas acometidas, na qual representa cerca de 9,3% da população. Devido aos efeitos adversos e colaterais causados pela grande maioria dos medicamentos alopáticos utilizados para o tratamento da ansiedade, existe a necessidade de estudos que busquem a descoberta de novos medicamentos que minimizem esses efeitos, especialmente aqueles sobre os fitoterápicos e plantas medicinais, uma vez que são soluções viáveis e de fácil acesso para toda a população. Objetivou-se com esse estudo discorrer sobre as plantas medicinais mais utilizadas no tratamento complementar da ansiedade. A pesquisa trata-se de uma revisão sistemática desenvolvida a partir da análise de artigos científicos pesquisados nas bases de dados Scielo, LILACS e PubMed, nos anos de 2009 à 2018. Inicialmente foram selecionadas 79 publicações que possuíam relação com a ansiedade e a fitoterapia, e após uma leitura mais aprofundada, foram selecionados 11 artigos de interesse. Os fitoterápicos demonstram ter um efeito ansiolítico favorável a utilização no tratamento complementar da ansiedade.

**Palavras-chave:** Ansiedade, Fitoterapia, Ansiolítico.



## 1 INTRODUÇÃO

A fitoterapia é uma prática bastante antiga onde a maioria das culturas mundiais utilizavam as plantas como propriedade curativa (SOUZA, 2015; PAGANI et al., 2016). Essa prática milenar era utilizada de forma empírica, sem nenhum respaldo científico, tendo origem no conhecimento popular, nas religiões, na alimentação, nos enfeites das casas, nas tradições culturais dos povos milenares entre outras utilizações culturais, com o passar dos anos a ciência foi comprovando as atividades terapêuticas das plantas e sua importância clínica através das pesquisas científicas, ou seja, o conhecimento etnofarmacológico (MIRANDA et al., 2015).

Compreende-se por planta medicinal qualquer erva com determinada ação terapêutica que é utilizada pelo homem para tratar diversas enfermidades (LIMA et al., 2015). Os fitoterápicos são medicamentos elaborados pela indústria farmacêutica apenas com ingredientes vegetais de forma não isolada (ÂNGELO & RIBEIRO, 2014). Segundo DINIZ (2011), o mecanismo de ação do medicamento fitoterápico é semelhante ao do medicamento sintético, pois é fundamentado em princípios ativos que agem em uma determinada disfunção.

É notório que as plantas medicinais foram e continuarão sendo o principal remédio acessível a população para o tratamento das doenças, tendo em vista seu baixo custo e fácil acesso para a população, do mesmo modo é utilizada como base para o desenvolvimento de novos medicamentos na indústria farmacêutica (FLOR et al., 2015 & FERNANDES., 2014).

Sabemos que existe uma grande diversidade vegetal, na qual a população brasileira se beneficia com o uso de plantas medicinais, as quais são reconhecidas pela Organização

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA Mundial da Saúde (OMS), mantendo assim a tradição e apresentando elas como uma alternativa complementar ao processo terapêutico do paciente (OMS, 2015). A comunidade procura nas plantas medicinais meios alternativos para tratar suas patologias, além de fazer o uso com o intuito de prevenir doenças. Segundo os dados da OMS, o uso de plantas medicinais como uma forma de tratamento para várias enfermidades vem crescendo constantemente, principalmente pelo incentivo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que determina o uso de plantas medicinais na Estratégia de Saúde da Família (REIS et al., 2015 & MACEDO, 2016).

As diversas e potentes propriedades curativas e preventivas das plantas medicinais foram usadas em vários sistemas terapêuticos ao longo da história, e essa prática vem se evidenciando na contemporaneidade. Nos dias atuais muitas das utilizações empíricas vem sendo ratificadas pelos estudos realizados “*in vitro*” e “*in vivo*” (SOUZA, 2015).

A eficiência e tolerabilidade aos tratamentos com plantas medicinais em inúmeras enfermidades tem favorecido a busca pela Fitoterapia na atualidade. Os medicamentos alopáticos apresentam muitos efeitos colaterais, podem causar dependência, apresentam altos custos dificultando assim o acesso da população, fazendo assim com que as pessoas considerem a fitoterapia como alternativa “natural” e de fácil acesso para o alívio dos sintomas de várias doenças (PRATTE et al., 2014; MCINTYRE et al., 2015).

Duas políticas extremamente relevantes foram determinantes para disseminar a implementação do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde, a Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC), que visa garantir a prevenção, como também a promoção da saúde e

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA sua recuperação. Já a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos (PNPMF), tem como objetivo o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil, evitando assim riscos que os mesmos possam trazer para o indivíduo, além de desenvolvimento de tecnologias e inovações, da mesma forma o fortalecimento das cadeias e dos arranjos produtivos, por conseguinte trazendo assim o uso sustentável da biodiversidade brasileira e ao desenvolvimento do Complexo Produtivo da Saúde.

Um outro marco da fitoterapia foi a criação do Comitê Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos pelo Ministério da Saúde, que através da portaria Interministerial nº 2.960 tem o intuito de fiscalizar e classificar o PNPMF (SANTANA et al., 2015; SAÚDE, 2006 & BRASIL, 2008).

Dispondo de uma alternativa terapêutica a efetivação das plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde tem por objetivo resgatar saberes empíricos, populares, a fim de preservar a biodiversidade, além de ampliar conhecimentos ainda inespecíficos e pouco estudados. Ademais, protegendo e resgatando os saberes populares mais primitivos (MACEDO, 2016).

Em Maio de 2014 foi publicada a Instrução Normativa nº 02 tendo como título “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro”, na qual explana os medicamentos fitoterápicos citados: *Aesculus hippocastanum* L., *Allium sativum* L., *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) *Mikania glomerata* Spreng., *Centella asiática* (L.), *Actaea racemosa* L., *Cynaras colymus* L., *Echinacea purpúrea* (L.), *Ginkgo biloba* L., *Glycinemax* (L.) Merr., *Glycyrrhiza glabra* L., *Hypericum perforatum* L., *Mentha x piperita* L., *Panax ginseng* C. A. Mey., *Valeriana officinales* L., *Calendula officinales* L., entre outras

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA plantas que também estão incluídas na lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro, sendo estes algumas plantas que estão incluídas na ANVISA para comercialização e produção dos mesmos (BRASIL, 2014).

As indicações de uso mais frequentes dos fitoterápicos relacionam-se ao uso como terapêutico de analgésicos, calmantes, antiinflamatórios, cicatrizantes, além dos digestivos, diuréticos, antiflatulantes e entre outras doenças recorrentes a alternativa da fitoterapia (ROSA et al., 2011; MARMITT et al., 2015).

A ansiedade é definida pelos sintomas cognitivos e somáticos que englobam a preocupação crônica em excesso, sendo assim, considerada o transtorno mental mais comum nos dias atuais, além de motivos demasiados, especificamente distúrbios do sono, agitação, nervosismo, além de irritabilidade, fadiga, dificuldades de concentração e até tensão muscular. Comumente manifesta precocemente e em alta prevalência dos transtornos em comorbidade, sucedendo o mais frequente a depressão e como também as doenças cardiovasculares, sendo estas mais aparentes em idosos (KADER et al., 2015; SAVAGE et al., 2015; MACHADO et al., 2016).

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde pressupõem que haverá um aumento de 14,9% do ano 2005 a 2015, perfazendo aproximadamente 264 milhões de pessoas. Em relação às pessoas afetadas com ansiedade a mesma coloca o Brasil, em um grau elevado com 18,6 milhões de pessoas acometidas, na qual representa cerca de 9,3% da população (OMS, 2017).

Entre os medicamentos alopáticos da classe dos ansiolíticos mais utilizados no tratamento da ansiedade destacam-se os benzodiazepínicos (BDZs) e a buspirona. Os BZD agem inibindo o neurotransmissor GABA, tendo uma ação

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA altamente seletiva do Ácido Gama Aminobutírico e, tendo por consequência a hiperpolarização celular pelo aumento do influxo de Cl<sup>-</sup>. Pode-se observar que tal medicamento causa diversas reações e efeitos adversos, sendo um deles a confusão mental, amnésia, falta de coordenação motora, entre outros que podem inclusive causar acidentes, principalmente em idosos onde está correlacionada com quedas e fraturas, além disso, o uso prolongado pode causar tolerância e dependência ao paciente, sendo este um dos fatores que mais atrapalha a retirada do medicamento (NUNES & BASTOS, 2016).

Já a buspirona age no disparo de neurônios serotoninérgicos do núcleo da rafe em função de sua ação como agonista de receptores pré-sinápticos, diferentemente dos BZD ela não tem interação com o GABA, como também não age com o canal de cloro. Um dos efeitos adversos mais comuns no uso desse medicamento está associado às tonturas, cefaléia, náusea, fadiga, inquietude e sudorese, geralmente leves (CORDIOLI, 2005).

Devido aos efeitos adversos e colaterais causados pela grande maioria dos medicamentos alopáticos utilizados para o tratamento da ansiedade existe a necessidade de estudos que busquem a descoberta de novos medicamentos que causem em menor escala esses efeitos, especialmente aqueles mais aprofundados sobre os fitoterápicos e plantas medicinais, uma vez que são soluções viáveis e de fácil acesso para toda a população, sendo assim de extrema necessidade pesquisas que analisem a eficácia e segurança destes recursos.

Tendo em vista que as plantas medicinais possuem constituintes químicos elas podem provocar também reações adversas, porém é notório que a toxicidade dos fitoterápicos quando equiparado com os protocolos terapêuticos

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA  
convencionais parece mínimo, no entanto é preciso ter uma atenção por ser um problema grave de saúde pública, pois as pessoas acham que por ser natural não faz mal, podendo assim gerar riscos ao paciente (BALBINO & DIAS, 2010).

Tendo como foco principal a avaliação e o diagnóstico dos transtornos de ansiedade e que sejam alcançadas soluções terapêuticas convenientes, os sistemas de saúde veem buscado novas alternativas, tendo em vista que os medicamentos alopáticos são bastantes desagradáveis, podendo causar diversas reações adversas no paciente, além da dependência (BORCARD et al., 2015).

As plantas com atividades ansiolíticas apresentam uma variedade de princípios ativos, tais como: diversos ácidos, como o ácido rosmarínico, triterpenóides, ácido oleanólico e ácido ursólico, que inibem a transaminase do ácido gama-aminobutírico, além de taninos, ácido benzóico, ácido cinâmico, bornil-cinamato, estigmasterol, flavocavaiínas, mucilagens, pironas, entre outros; sendo as cavalactonas ou cavapironas os principais componentes químicos responsáveis pela sua atividade ansiolítica, auxiliando assim de forma eficaz o tratamento (ARGENTA et al., 2011; MARTINAZZO et al., 2015; GONÇALVES et al., 2017).

Neste contexto, podemos considerar que as plantas medicinais tem um vasto potencial como uma alternativa terapêutica para o tratamento de diversas patologias, considerando que não causam tantos desconfortos para o indivíduo (BARBOSA et al., 2013; ROBERGE et al., 2015).

Devido aos efeitos da ansiedade, estudos que busquem meios de auxiliar o tratamento desta doença são necessários. Especialmente aqueles mais aprofundados sobre os fitoterápicos e plantas medicinais, uma vez que, são soluções viáveis e de fácil acesso para toda a população, sendo, assim,

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA de extrema necessidade pesquisas que analisem a eficácia destes recursos. Desse modo, o presente trabalho objetiva discorrer sobre as plantas medicinais utilizadas como auxiliares no tratamento da ansiedade.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Esta pesquisa bibliográfica foi desenvolvida por meio de uma revisão sistemática a cerca da fitoterapia no tratamento da ansiedade. Para tanto, foram analisados artigos científicos publicados de 2009 a 2018, nas bases de dados LILACS, Scielo e PubMed.

A análise dos artigos foi realizada em duas etapas. A primeira ação foi avaliar os textos quanto ao título, em que foram selecionadas apenas as publicações que apresentavam termos relacionados com a fitoterapia.

Na segunda etapa foi lido o Abstract e o conteúdo completo dos artigos selecionados na primeira fase da avaliação, dentre os quais foram selecionados os que mencionavam algum tipo de tratamento para ansiedade a partir do uso de fitoterápicos.

O critério de seleção dos artigos de interesse foi incluir pesquisas clínicas, realizadas a partir de experimentos *in vivo*, as quais avaliassem o uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade.

Na pesquisa, foram consideradas todas as publicações disponibilizadas como texto completo e gratuito nas bases de pesquisa, independente do idioma e do fator de impacto da Revista.

Os descritores utilizados na consulta foram os nomes científicos das plantas medicinais cujas ações são conhecidas popularmente, como, *Passiflora incarnata*, *Panax ginseng*,

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA  
*Matricaria recutita*, *Ducrosia anethifolia*, *Citrus aurantium*,  
*Cananga odorata*, *Romarinus officinalis*, assim como “anxiety”,  
“phytotherapy”, “ansiedade”, “fitoterapia”, “medicinal plants” e  
“chinese herbal”.

Foram descartados artigos de revisão e dissertações, assim como artigos que mencionavam somente o uso das plantas medicinais ou abordavam somente a ansiedade.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na busca pelos estudos foram localizados cerca de 902 publicações. Após a avaliação dos títulos dos artigos, foram selecionadas 79 publicações que possuíam relação com a ansiedade e a fitoterapia. A partir da análise do Abstract e do conteúdo completo das publicações, a pesquisa concentrou-se em 11 artigos de interesse (tabela 1).

Diante dos achados, quatro (36,3%) dos artigos são do ano de 2016, dois (18,2%) artigos são do ano de 2014 e os outros cinco (9,1% cada um) do ano de 2018, 2012, 2011, 2010 e 2009.

Amsterdã e colaboradores (2009) propuseram um ensaio clínico randomizado com duração de 8 semanas, composto por 57 pacientes ambulatoriais divididos em dois grupos, um recebeu placebo (n=29) e o outro o extrato de camomila (*Matricaria recutita*) (n=28), para observar seus efeitos no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Os resultados do experimento sugerem que essa planta pode ter modesta atividade ansiolítica em pacientes com TAG leve a moderado. Os autores afirmam que estudos futuros são necessários para replicar essas observações.



**Tabela 1:** Artigos de interesse divididos por características.

<b>Título</b>	<b>Planta</b>	<b>Ensaio</b>	<b>Ano</b>	<b>País</b>	<b>Referência</b>
<b>A Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral <i>Matricaria Recutita</i> (Chamomille) extract therapy of generalized anxiety disorder</b>	<i>Matricaria Recutita</i> (Chamomille)	In vivo Humanos	2009	USA	Amsterdam et. al., 2009
<b>Evaluation of antianxiety and sedative effects of essential oil of <i>Ducrosia anethifolia</i> in mice</b>	<i>Drucosia anethifolia</i> (Apiaceae)	In vivo Animais	2010	Iran	Hajhashemi et. al., 2010
<b><i>Citrus aurantium</i> Blossom and Preoperative Anxiety</b>	<i>Citrus aurantium</i>	In vivo Humanos	2011	Iran	Akhalaghi et. al., 2011
<b><i>Passiflora incarnata</i> Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia</b>	<i>Passiflora incarnata</i> Linneanus	In vivo Humanos	2012	Turquia	Aslanargun et. al., 2012
<b>Aromatherapy with <i>ylang ylang</i> for anxiety and self-esteem: a pilot study</b>	<i>Cananga odorata</i> (Ylang Ylang)	In vivo Humanos	2014	Brasil	Gnatta et. al., 2014
<b>Korean <i>Red Ginseng</i> attenuates anxiety-like behavior during ethanol withdrawal in rats</b>	<i>Panax ginseng</i> (Korean <i>Red Ginseng</i> )	In vivo Animais	2014	Korea	Zhao et. al., 2014

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA

<b>Long-term Chamomille(<i>Matricaria Chamomilla</i> L.) treatment for generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial</b>	<i>Matricaria Chamomilla</i> L. ( <i>Chamomille</i> )	In vivo Humanos	2016	USA	Mao et. al., 2016
<b>Chinese phytotherapy to reduce stress, anxiety and improve quality of life: randomized controlled trial</b>	<i>Composto fitoterápico Gan Mai Da Zao</i>	In vivo Humanos	2016	Brasil	Kurebayashi et. al., 2016
<b>Effects of <i>Passiflora incarnata</i> and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction</b>	<i>Passiflora incarnata</i>	In vivo Humanos	2016	Brasil	Dantas et. al., 2016
<b>Short-term open-label Chamomille (<i>Matricaria Chamomilla</i> L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder</b>	<i>Matricaria Chamomilla</i> L. ( <i>Chamomille</i> )	In vivo Humanos	2016	USA	Keefe et. al., 2016
<b>Effects of <i>Rosmarinus officinalis</i> L. on memory performance, anxiety, depression, and sleep quality in university students: A randomized clinical trial</b>	<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	In vivo Humanos	2018	Iran	Nematollahi et. al., 2018

Fonte: Dados da pesquisa.

Em um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado por Mao e colaboradores em 2016, com 93 participantes e duração de 38 semanas se propõe a analisar o uso da camomila (*Matricaria recutita*) para prevenção da recaída dos sintomas do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), foi verificada uma eficácia da planta em estudo no controlado tempo de recidiva entre os grupos da camomila e placebo, como também se mostrou efetiva no controle de sintomas específicos do TAG e proporcionou um melhor bem-estar psicológico aos pacientes tratados.

Num outro estudo realizado durante 8 semanas com a camomila (*Matricaria recutita*) foi observado uma redução significativa dos sintomas relacionados ao TAG logo nas duas primeiras semanas do início do tratamento e demonstrou um perfil de eventos adversos e tolerabilidade extremamente favorável, comprovando assim seu efeito benéfico. Nesse estudo Keefe e seus colaboradores (2016), realizaram um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado de duas fases de camomila versus placebo, realizado com um total de 179 indivíduos.

Num estudo proposto por Hajhashemi e colaboradores (2010), ocorreu a investigação dos potenciais efeitos ansiolíticos e sedativos do óleo essencial de *Ducrosia anethifolia* em camundongos, utilizando de testes como o de labirinto em cruz elevado, atividade motora espontânea e indução de sono. Os resultados dos ensaios realizados indicam que o óleo essencial dessa planta demonstra efeito ansiolítico satisfatório sem efeito sedativo. Os autores relatam que são necessários mais estudos para determinar o possível mecanismo de ação do mesmo, assim como determinar o seu potencial para uso clínico em humanos.

No estudo de Akhlaghi e colaboradores (2011), foi proposto um experimento do tipo randomizado, duplo-cego, com dois grupos de 30 pacientes submetidos a uma cirurgia de pequeno porte para analisar o efeito ansiolítico da flor de *Citrus aurantium* sobre a ansiedade pré-operatória. Os resultados do estudo constataam que o uso dessa planta reduz a ansiedade pré-operatória em cirurgias de pequeno porte.

Aslanargun e colaboradores (2011) realizaram um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, composto por 60 pacientes, para observar o efeito da administração oral pré-operativa de *Passiflora incarnata linneanus* na ansiedade, assim como seus efeitos sobre as funções psicomotoras e hemodinâmicas dos indivíduos. Os resultados obtidos no estudo evidenciaram que a administração da passiflora pré-operativa suprime o aumento da ansiedade antes da raquianestesia sem causar alterações nos níveis de função psicomotora, sedação ou hemodinâmica.

Já no estudo de Dantas e colaboradores (2016), que tinha como objetivo comparar o efeito da *Passiflora incarnata* e do midazolam para o controle da ansiedade em pacientes submetidos à extração de terceiros molares mandibulares, em um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e cruzado, composto por 40 voluntários, que receberam passiflora ou midazolam 30 minutos antes da cirurgia. A planta em estudo apresentou atividade ansiolítica semelhante ao midazolam, com boa tolerabilidade, tendo como variável para preferência apenas a incapacidade de interferência com a memória provocada pelo midazolam.

No estudo proposto por Gnatta e colaboradores (2014), composto por três grupos, no qual foi analisado um total de 34 profissionais de um grupo de enfermagem em um estudo piloto de campo, experimental e controlado, visando observar se o

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA  
uso do óleo essencial de ylang ylang (*Cananga odorata*) por aplicação cutânea ou inalatória alteraria a percepção da ansiedade e autoestima e parâmetros fisiológicos como pressão arterial e temperatura. A análise final do estudo mostrou que houve diferenças em relação à autoestima, mas não houve diferença entre os grupos para ansiedade ou parâmetros fisiológicos.

Zhao e colaboradores (2014), conduziram um estudo em laboratório com camundongos tratados com etanol por 28 dias e submetidos a retirada do mesmo por 3 dias, para investigar os efeitos ansiolíticos do extrato de ginseng vermelho coreano (*Panax ginseng*) sobre os sintomas semelhantes à ansiedade gerados durante a retirada do etanol e o envolvimento do sistema de dopamina mesoamigdaloide na mesma. Após a administração do extrato do ginseng exibiram uma atenuação desse comportamento, assim como inibição da secreção aumentada de corticosterona e uma reversão da diminuição dos níveis de dopamina e outras substâncias na amígdala. Os resultados sugerem que o extrato do ginseng vermelho coreano exerce efeitos ansiolíticos durante a retirada do etanol através de melhorias no sistema dopamina mesoamigdaloico.

Num estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado em 2016 por Kurebauashi e colaboradores, avaliou o efeito da fitoterapia chinesa para reduzir os níveis de estresse, ansiedade e melhorar a qualidade de vida, em um grupo de voluntários composto por 89 indivíduos. Apesar dos resultados obtidos não demonstrarem diferenças nos níveis de ansiedade e qualidade de vida, os autores sugerem que os níveis de estresse foram reduzidos com o uso do composto fitoterápico chinês Gan Mai Da Zao.

Já no estudo de Nematollahi e colaboradores (2018), que tinham como objetivo avaliar os efeitos do *Rosmarinus officinalis L.* oral no desempenho da memória, ansiedade, depressão e qualidade do sono em estudantes universitários, em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado, composto por 68 estudantes que receberam rosmarinus ou placebo duas vezes ao dia durante um mês. Os resultados obtidos com o estudo sugerem que a utilização do fitoterápico é benéfica para os estudantes universitários de modo a aumentar a memória prospectiva e retrospectiva, reduzir a ansiedade e a depressão e melhorar a qualidade do sono.

#### **4 CONCLUSÕES**

A realização das pesquisas e dos estudos acerca dos princípios ativos das plantas empregadas pelo saber empírico/popular indicam que as plantas medicinais estudadas apresentam-se igualmente eficazes no tratamento dos sintomas da ansiedade quando comparado aos medicamentos alopáticos, comumente utilizados, além disso não apresentam a variedade de efeitos adversos que são tão prejudiciais ao indivíduo (PRATTE et al., 2014; MCINTYRE et al., 2015).

Podemos inferir com essa revisão sistemática que a maioria das plantas medicinais utilizadas nos estudos possuem efeito ansiolítico favorável no tratamento complementar da ansiedade, mas se mostra necessária a realização de estudos futuros de modo específico, para determinar dosagem e aplicação terapêutica de acordo com características específicas de cada planta em estudo.

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA  
**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- ÂNGELO, T.; RIBEIRO, C. C. Utilização de Plantas Medicinais e Medicamentos Fitoterápicos por Idosos. **Ciência & desenvolvimento**, v. 7, n. 1, p.18-31, 2014.
- AKHLAGHI, M. et al. *Citrus aurantium* blossom and preoperative anxiety. **Brazilian jornal of anesthesiology**, Brasil, v. 61, n. 6, p. 702-712, dezembro, 2011.
- AMSTERDAM, J. D. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *matricaria recutita* (chamomile) extract therapy of generalized anxiety disorder. **Journal of clinical psychopharmacology**, Philadelphia, v. 29, n. 4, p. 378-382, agosto, 2009.
- ARGENTA, S. C, ARGENTA, L. C, GIACOMELLI, S., CEZAROTTO, V. S. **Plantas Medicinais: Cultura popular versus ciência. Vivências**. 2011;7(12):51-60.
- ASLANARGUN, P. et al. *Passiflora incarnata linneaus* as ananxiolytic before spinal anesthesia, **Journal of Anesthesia**, Ankara, v. 26, n. 1, p. 39-44, fevereiro, 2012.
- BALBINO, E.E., DIAS, M. F. Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 20, n. 6, p. 992-1000, 2010.
- BARBOSA, D. R., LENARDON, L., PARTATA, A. K. Kava-Kava (*Piper methysticum*): uma revisão geral. **Ver Cient do ITPAC**. 2013.
- BORCARD, G. G., CONDE, B. E., ALVES, M. J. M., CHEDIER, L. M., PIMENTA, D. S. Estudo etnofarmacológico em entorno de floresta urbana como subsídio para a implantação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde. **Ver Bras PI Med**. 2015.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Práticas Integrativas e Complementares**. Brasília, 2008.
- SAÚDE, Ministério da. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília: Série B. Textos Básicos de Saúde, 2006. Pgs 7-13.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília: 2012.
- \_\_\_\_\_. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Jan de 2014.
- \_\_\_\_\_. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Secretaria dos Colaboradores. Comissão Assessora de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 2015, p. 69-76.

FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA  
CORDIOLI, A. V. Psicofármacos nos transtornos mentais. Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2005.

DANTAS, L. P. et al. Effects of *passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction, **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, Sergipe, v. 22, n. 1, p. 95-101, dezembro, 2016.

DINIZ, S. N. Além da Medicação: a contribuição da fitoterapia para a saúde pública. São Paulo. Universidade de São Paulo. 2011.

FERNANDES, P. **Plantas Medicinais: conhecimento e uso nos espaços rurais do planalto sul catarinense**. Lajes - SC, 2014.

FLOR, A.S.S.O.; BARBOSA, W.L.R. Sabedoria popular no uso de plantas medicinais pelos moradores do bairro do sossego no distrito de Marudá-PA. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.17, n.4, supl. I, p.757-768, 2015.

GNATTA, J. R. et al. Aromatherapy with ylang ylang for anxiety and self-esteem: a pilot study, **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 492-499, junho, 2014.

HAJHASHEMI, V. et al. **Evaluation of antianxiety and sedative effects of essential oil of Ducrosia anethifolia in mice**. Clinics, São Paulo, v. 65, n. 10, p. 1037-1042, julho, 2010.

KADER, M. S. F., MOHD, S. S., RAMPAL, L., MUKHTAR, F. Prevalence, associated factors and predictors of anxiety: a community survey in Selangor, Malaysia. **BMC Psychiatry**. 2015.

KEEFE, J. R. et al. Short-term open-label Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder, **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, Philadelphia, v. 23, n. 14, p. 1699-1705, outubro, 2016.

KUREBAYASHI, L. F. S. et al. Chinese phytotherapy to reduce stress, anxiety and improve quality of life: randomized controlled trial, **Rev Esc Enferm USP**, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 853-860, outubro, 2016.

LIMA, C. N. et al. Estudo da toxicidade do extrato metanólico das cascas do caule de *Licania macrophyll* abent. Sobre *artemia salina*. Fitoquímica de Produtos Naturais, Amapá, v. 2, n. 1, p.07-10, 2015.

MACEDO. J. A. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos na atenção primária à saúde: contribuição para profissionais prescritores**. Rio de Janeiro, 2016.

MACHADO, M. B., et al. Prevalência de transtornos ansiosos e algumas comorbidades em idosos: um estudo de base populacional. **J Bras Psiquiatr**. 2016.

MAO, J. J. et al. Long-term Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial, **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology**, Philadelphia, v. 23, n. 14, p. 1735-1742, outubro, 2016.



FITOTERAPIA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA  
MARMITT, D. J., REMPEL, C., GOETTERT, M. I., SILVA, A. C. Plantas medicinais da RENISUS com potencial antiinflamatório: revisão sistemática em três bases de dados científicas. **Revista Fitos**. 2015.

MARTINAZZO, A. P, FILHO, L. C. C, ROSA, D. A, TEODORO, C. E. S, TOMAZELLI, K. K. Perfil de utilização de fitoterápicos nos municípios de Volta Redonda e Barra Mansa/RJ. **Revista Fitos**. 2015;8(2):103-12

MCLNTYRE, E., SALIBA, A. J., MORAN, C. C. Herbal medicine use in adults who experience anxiety: a qualitative exploration. **Int J Qual Stud Health Well-being**. 2015.

MIRANDA, J. A. L.; et al. Atividade antibacteriana de extratos de folhas de Montrichardialinifera (Arruda) Schott (Araceae). In: **Rev. Brasileira de Plantas Medicinai**s.vol. 17, n. 4, p. 1142-1149. Campinas, 2015.

NEMATOLAH, P. et al. Effects of *Rosmarinus officinalis* L. on memory performance, anxiety, depression, and sleep quality in university students: A randomized clinical trial, **Complementary Therapies in Clinical Practice**, Iran, v. 30, p. 24-28, fevereiro, 2018.

NUNES, B. S., BASTOS, F. M. Efeitos colaterais atribuídos ao uso indevido e prolongado de benzodiazepínicos. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. v.3, n. 01: Agosto-Dezembro 2016

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). **Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional: 2014 – 2023**. Hong Kong, China, 2017.

PRATTE, M. A, NANAVATI, K. B, YOUNG, V., MORLEY, C. P. An alternative treatment for anxiety: a systematic review of human trial results reported for the ayurvedic herb ashwagandha (*Withania somnifera*). **J Altern Complement Med**. 2014;20(12):901-8.

REIS, A. C. A., MUDRIK, P. Perfil de utilização de plantas medicinais por moradores da zona rural do município de São Gonçalo de Sapucaí – MG. **Revista interação**. v. 18, n. 3, 2016. p. 154 – 171.

ROBERGE, P., et al., Generalized anxiety disorder in primary care: mental health services use and treatment adequacy. **BMC Fam Pract**. 2015

ROSA, C., CÂMARA, S. G., BÉRIA, J. U. **Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde**. Ciênc Saúde Colet. 2011.

SANTANA, G. S.; SILVA, A. M. **O uso de plantas medicinais no tratamento da ansiedade**. III Simpósio de Assistência Farmacêutica. São Paulo, 2015.

SAVAGE, K. M., et al., Fitoterápicos no tratamento de transtornos de ansiedade. **Eletronic Journal of Pharmacy**, vol. XII, Suplemento, p. 11-12, 2015.

TESCHKE, R., XING, C., SARRIS, J. **Kava for the treatment of 38 generalised anxiety disorder (K-GAD): study protocol for a randomised controlled trial**. *Trials*. 2015.

ZHAO, Z. et al. Korean Red Ginseng attenuates anxiety-like behavior during ethanol withdrawal in rats, **Journal of Ginseng Research**, Korea, v. 38, n. 4, p. 256-263, outubro, 2014.

## CAPÍTULO 42

# FLAVONOIDES COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL

Victor Augusto Guedes de CARVALHO<sup>1</sup>

Tays Amanda Felisberto GONÇALVES<sup>2</sup>

Priscilla Maria Pereira MACIEL<sup>2</sup>

Natália Tabosa Machado CALZERRA<sup>3</sup>

Fabíola Fialho Furtado GOUVÊA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Estudante do curso técnico de Análises Clínicas, Escola Técnica de Saúde CCS/UFPB;

<sup>2</sup> Doutoranda do Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos CCS/UFPB;

<sup>3</sup> Professora da Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE);

<sup>4</sup> Orientadora/Professora da Escola Técnica de Saúde CCS/UFPB.

victoraugustogc95@gmail.com

**RESUMO:** Os flavonoides são substâncias caracterizadas por possuírem capacidade antioxidante relatada em diversos estudos. Esta atividade deve-se a sua estrutura química que favorece a neutralização da cadeia de reação dos radicais livres e minimiza a produção destes. Atualmente, estes efeitos despertam a atenção da comunidade acadêmica, no sentido de buscar produtos antioxidantes de origem natural, uma vez que estes mostram-se como peça fundamental para o tratamento e prevenção das alterações causadas por radicais livres. Flavonoides e outros compostos como terpenos e saponinas são amplamente encontrados em plantas oriundas de diversos biomas. O nordeste do Brasil apresenta biomas com características únicas e organismos endêmicos, com grande potencial para a descoberta de novos antioxidantes nas plantas dessa região. O presente trabalho retrata uma revisão bibliográfica integrativa dos últimos cinco anos sobre flavonoides e polifenóis com poder antioxidante, oriundos de plantas do nordeste brasileiro. Após a aplicação dos critérios de

inclusão e exclusão, evidenciou-se 26 plantas que foram extraídos polifenóis e flavonoides com capacidade antioxidante comprovada. Foram identificadas diferentes atividades biológicas relacionadas à atividade antioxidante, tais como: atividade citoprotetora, neuroprotetora, pró-cognitiva, antifúngica, antileishmanial, gastroprotetora, e atividade promotora da regeneração tecidual. Esse compilado demonstra a importância da conservação da vegetação nativa da região nordeste do Brasil, assim como a necessidade de realizarem-se estudos acerca das plantas regionais, em especial as endêmicas.

**Palavras-chave:** Flavonoide. Antioxidante. Nordeste.

## 1 INTRODUÇÃO

Diversos estudos apontam que os radicais livres estão associados com doenças no ser humano, principalmente, as relacionadas ao envelhecimento, tais como: diabetes, artrite, doenças cardiovasculares, câncer e outras (TAN et al., 2018). A expectativa de vida da população mundial tem aumentado (World Health Organization, 2018), diante disso destacam-se na comunidade científica e médica estudos que minimizam o desenvolvimento de fatores associados ao processo de envelhecimento (TAN et al., 2018).

As espécies Reativas de Oxigênio (ROS) constituem um dos principais grupos de moléculas consideradas como radicais livres. As ROS são comumente geradas a partir de reações biológicas, casuais do processo metabólico, ou através de processos exógenos (DE VARGAS et al., 2016). As espécies reativas de oxigênio, tais como: superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxila ( $\cdot OH$ ), radical hidroperoxila ( $HOO\cdot$ ) e óxido nítrico

(NO<sup>\*</sup>), apresentam-se como radicais livres devido a um desbalanceamento de elétrons (GÜLÇİN. 2011). Os radicais livres interagem com outras moléculas, de forma rápida, gerando novos radicais instáveis, resultando na perda da função original da molécula e possivelmente da célula afetada (GÜLÇİN. 2011).

Há algumas moléculas com capacidade de minimizar os danos causados pelos radicais livres, como por exemplo, os antioxidantes. Conhecidos por reduzirem a propagação dos radicais livres e pela inibição da formação destes (TAN et al., 2018). Os agentes antioxidantes exercem seus efeitos por diversos mecanismos, dentre eles: promovem a doação de prótons, atuam como agentes redutores e possuem a capacidade de capturar radical livre. Desta forma, reduzem os danos causados pelas ROS (DOS SANTOS Catarina et al., 2018).

Dentre outros compostos fenólicos naturais com capacidade antioxidante, destacam-se os flavonoides, frequentemente encontrados em plantas, inclusive em vegetais que fazem parte da dieta humana (GÜLÇİN. 2011). Dada a sua importância em relação às doenças relacionadas a radicais livres, a procura por substâncias com alto poder antioxidante tem sido intensificada (DE VARGAS et al., 2016; TAN et al., 2018; DOS SANTOS Catarina et al., 2018).

A estrutura química básica de um flavonoide é caracterizada por um arranjo de três anéis (C6-C3-C6) identificados como anéis A, B e C (GÜLÇİN. 2011), portanto, são considerados um polifenol. Flavonoides e outros polifenóis são comumente produzidos por vegetais, como metabólitos secundários, e apresentam diversas (DE VARGAS et al., 2016). Em modelos animais, os polifenóis são moléculas conhecidas

por sua atividade antioxidante, principalmente pela sua capacidade de capturar ROS (TAGUCHI et al., 2015; DOS SANTOS Catarina et al., 2018).

O Brasil é conhecido por possuir em seu território a maior diversidade genética do mundo, entre os biomas que contribuem para essa biodiversidade, estão a Mata Atlântica e Caatinga (PEREIRA, J. et al., 2017). A Caatinga ocorre em uma área de aproximadamente 912.000 km<sup>2</sup>, tendo atualmente descritas mais de 1.000 espécies de plantas vasculares endêmicas (FERNANDES et al., 2018; FARIAS et al., 2013). A Caatinga é o domínio fitogeográfico mais prevalente na região nordeste do Brasil, estando presente em todos os estados dessa região, exceto no Maranhão (FERNANDES et al., 2018). Muitas plantas da Caatinga e outros biomas presentes no nordeste são utilizadas pela população local como forma de medicina alternativa ou tradicional (TAGUCHI et al., 2015; PEREIRA, J. et al., 2017), indicando ser uma região com potencial de descoberta de novas substâncias com atividades biológicas (FARIAS et al., 2013).

A Caatinga é bastante heterogênea em diversos aspectos, o solo, por exemplo, pode ser bastante pobre em nutrientes ou mais fértil dependendo da localidade. A sazonalidade da Caatinga também é reportada pelos seus longos períodos de seca e períodos chuvosos contrastantes (FERNANDES et al., 2018). A existência de áreas montanhosas na Caatinga por si só é considerada uma variável favorável à diversificação das plantas, devido ao isolamento espacial de populações de plantas e outros organismos, processo conhecido por especiação alopátrica (SILVA; SOUZA, 2018).

No processo evolutivo, as plantas cujas características favorecem a sua sobrevivência nesse ambiente tendem a

perpetuar. Um exemplo comumente utilizado de ajuste dessas plantas ao ambiente é a de plantas caducifólias, ou seja, plantas que perdem as folhas em determinada época do ano (FERNANDES et al., 2018). Sem as folhas, as plantas tendem a perder menos água para o meio e isso permite que muitas sobrevivam pelo período de seca. Além da perda das folhas, a composição de metabólitos secundários também pode ser correlacionada com as condições em que a planta vive, sendo assim, por habitarem uma região singular, as plantas da Caatinga podem apresentar metabólitos secundários singulares (CHAVES et al., 2013).

Dada a importância do estudo dos compostos extraídos de plantas da região nordeste do Brasil, devido à singularidade da vegetação regional, este trabalho tem por objetivo fazer um compilado de algumas das descobertas recentes sobre compostos fenólicos com atividade antioxidante das plantas da região nordeste do Brasil, com ênfase nos flavonoides.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica abrangendo artigos e periódicos disponíveis no banco de dados MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados foram: Flavonoid; Antioxidant; Brazil. Sendo utilizada a ferramenta de busca avançada para adicionar o último descritor. Os idiomas adicionados ao buscador foram: Espanhol, Inglês e Português. Também foi utilizado o portal do projeto Flora do Brasil 2020, para verificar as áreas de ocorrência e endemismo das plantas mencionadas nos artigos.

Os critérios de inclusão foram: Estudos de substâncias oriundas de plantas da região nordeste do Brasil; Estudos da

atividade antioxidante de flavonoides; Artigos dos últimos cinco anos (2013 a 2018); Apenas artigos disponíveis na íntegra. Já os critérios de exclusão foram: Artigos publicados antes de 2013; Estudos com substâncias de plantas que não ocorrem no nordeste do Brasil; Estudos com outros compostos que não sejam flavonoides; Estudos com flavonoides obtidos de organismos que não são endêmicos do Brasil.

Os artigos inicialmente selecionados foram submetidos aos critérios de inclusão e exclusão, em três etapas. Neste processo, foram lidos os títulos, resumos e o artigo, respectivamente. Artigos que apresentaram algum dos critérios de exclusão e/ou não apresentaram todos os critérios de inclusão, não foram selecionados para compor o estudo. Ao final da análise foram selecionados 26 trabalhos para esta revisão (figura 1).

Dos artigos obtidos ao final da triagem, foram analisadas as seguintes informações: 1) A planta produtora da substância objeto de estudo. 2) O flavonoide objeto de estudo. 3) O efeito antioxidante do flavonoide.

**Figura 1.** Organograma da seleção dos artigos.



Fonte: de Carvalho (2018)

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 26 estudos selecionados, um artigo trata-se de substância isolada, 25 artigos de extratos provenientes de plantas e dois de revisão, nos quais, 11 foram publicados entre os anos de 2013 e 2015 e 15 entre 2016 e 2018. Todos abordaram o estudo de flavonóides no nordeste brasileiro com atividade antioxidante, destes, quatro (15,38%) atribuíram a esta atividade a um flavonoide isolado, 11 (42,30%) ao flavonóides em geral, seis (23%) a compostos fenólicos e cinco (19,23%) não relacionaram ou não foi caracterizado o composto.

Alguns estudos destacam que a atividade antioxidante das substâncias pode estar relacionada a uma atividade biológica (Tabela 1).



Dos trabalhos selecionados, observa-se que 23 tiveram como objeto de estudo o extrato do vegetal e suas frações, sendo obtidos por diferentes métodos e analisados em diversos aspectos, tendo em comum à análise da atividade antioxidante. Apenas Taguchi et al. (2015) aborda um estudo de um flavonoide isolado, a sakuranetina (5,4'-dihydroxy-7-methoxyflavanone), isolado de *Baccharis retusa*, descrito na literatura por apresentar atividade antileishmanial, antitripanossoma e anti-inflamatória *in vitro*.

Taguchi et al. (2015), investigou a possível atividade antioxidante e anti-inflamatória da sakuranetina em modelo experimental (ratos C57BL6) de enfisema pulmonar. Os resultados sugerem que o tratamento a base de sakuranetina reduziu a inflamação no pulmão e a degeneração do tecido pulmonar. A redução do estresse oxidativo perceptível nas amostras analisadas por imunohistoquímica foi apontada como um dos prováveis responsáveis pelos efeitos observados.

Pereira, A. et al. (2017) trata da análise de resina de *Virola oleifera*. Através da análise fitoquímica foi quantificada um total de flavonoides correspondente a  $48.257 \pm 28.27$  mg equivalente de quercetina/100 g da resina. Além disso, estudos anteriores relataram atividade antioxidante de flavonoides identificados na resina, como quercetina (GOMES et al., 2014) e eriodictiol (LV et al., 2018). No decorrer do estudo, os flavonoides citados acima são propostos como possíveis responsáveis pela atividade antioxidante comprovada pelos métodos de captura do radical 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS+), 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) e Ferric Reducing Antioxidant (FRAP). Pereira, A. C. H. et al. (2017) ainda atribui a atividade

antioxidante de *Virola oleifera* à atividade gastroprotetora observada.

Cascaes et al. (2015) através de uma revisão bibliográfica fez um compilado das plantas da família *Myrtaceae* e suas substâncias com atividade biológica. Dentre as substâncias reportadas, o óleo essencial de *Myrcia amazonica* e *Myrcia splendens* são apontados como antioxidantes. Borges et al. (2014) também em um estudo de revisão, sobre plantas do gênero *Myrciaria*, aborda um trabalho que utilizou um produto obtido por liofilização do epicarpo de *Myrciaria cauliflora* (Jabuticaba) na alimentação de ratos e observou aumento da atividade antioxidante no plasma dos animais. Entretanto, foi observado que doses elevadas desse produto podem levar a redução da atividade antioxidante, desta forma, se faz necessário estabelecer um limite diário de dose.

Martins et al. (2018) preparou quatro extratos de *Trichilia catigua*: hexano, cloroformico, hidroalcoólico e aquoso. Nesse estudo, a atividade antioxidante foi analisada pela metodologia de captura do radical DPPH. Todos os extratos apresentaram atividade antioxidante, entretanto o extrato hidroalcoólico de *Trichilia catigua* apresentou um maior poder de captura do radical DPPH dentre os analisados. O artigo ainda associa a atividade antioxidante do extrato hidroalcoólico de *Trichilia catigua* à ação neuroprotetora e pró-cognitiva, relacionando estes efeitos aos polifenóis e flavonoides presentes em altas concentrações no extrato hidroalcoólico.

Dos Santos Cintia et al. (2017) associa a ação protetora de eritrócitos à atividade antioxidante, que foi comprovada pelos resultados dos ensaios de captura do radical DPPH e ABTS+ do extrato hidroalcoólico do geoprópolis de *Melipona*

*quadrifasciata anthidioides*. O extrato foi analisado por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), sendo caracterizados diversos compostos, dentre esses, polifenóis, flavonoides, bem como alguns compostos inéditos. A atividade antioxidante deste extrato foi atribuída aos flavonoides de forma geral. Apesar de o geoprópolis ser produzido por abelhas, é um produto a base de plantas (DOS SANTOS Cintia et al., 2017). A *Melipona quadrifasciata anthidioides* é uma abelha endêmica do território brasileiro que ocorre na região nordeste (TAVARES et al., 2013), sendo assim, esse trabalho foi adicionado a esta revisão.

Pereira, J. et al. (2017) preparou seis extratos de folhas de *Mansoa hirsuta*: extrato puro etanólico, fração hidroalcoólica, fração alcoólica, fração acetato de etila, fração hexânica, fração clorofórmica. A atividade antioxidante dos extratos e frações foi testada *in vitro* por meio do ensaio de captura do radical DPPH e ABTS+ e co-oxidação do  $\beta$ -caroteno/ácido linoléico, assim como em modelo celular com cultura de fibroblastos. Os melhores resultados encontrados, em relação a estes testes, foram evidenciados com o extrato etanólico e fração hidroalcoólica. Além disso, Pereira, J. et al. (2017) relata que a atividade antioxidante e citoprotetora observadas no estudo, estão possivelmente relacionadas. O estudo ainda aponta que os principais compostos associados à atividade antioxidante e citoprotetora são possivelmente o ácido ursólico e ácido oleanólico.

**Tabela 1.** Síntese dos dados coletados nos artigos. selecionados.

Theme	Planta	Autor	Composto analisado	Principais atividades biológicas	Substância bioativa
A Flavone from <i>Baccharis retusa</i> (Asteraceae) prevents estrogen-induced endometriosis in mice by regulating NF- $\kappa$ B, oxidative stress and metalloproteinases.	<i>Baccharis retusa</i>	Taguchi et al. 2015	Sakuranetina	Antioxidante	Sakuranetina
A high performance liquid chromatography with amperometric method for flonemopirone, flaves and their anti-inflammatory and antioxidant activities.	<i>Eschwendera nana</i>	Öztüki et al. 2015	Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante	Hiperosido; Rutina
Active compounds and medicinal properties of <i>Myrciaria</i> genus.	<i>Myrciaria cauliflora</i>	Borges et al. 2014	Epicarpo Liofilizado	Antioxidante	Antocianina
Analysis of bioactivities and chemical composition of <i>Ziziphium jazeiro</i> Jacq. using HPLC-DAD	<i>Ziziphium jazeiro</i>	Brito et al. 2015	Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante	Não relaciona
Antibacterial, antioxidant, and anticholinesterase activities of plant seed extracts from <i>Baccharis</i> seaboard region.	<i>Licania rigida</i> ; <i>Licania tomentosa</i>	Farias et al. 2013	Extrato Etanólico	Antioxidante	Fenóis; Taninos; Flavonóis; Flavonóides
Antimicrobial and antioxidant activity of essential oil and different plant extracts of <i>Psidium cattleianum</i> Sabine.	<i>Psidium cattleianum</i>	Scur et al. 2016	Extrato Aquoso; Extrato Etanólico	Antioxidante	Não relaciona
Antimicrobial and nitric oxide production inhibitory activities of <i>Ocotea natata</i> from Brazilian vegetation.	<i>Ocotea natata</i>	Costa et al. 2015	Extrato Etanólico; Fração Acetato de etila; Fração Butanólica; Fração Aquosa	Inibe a produção de Óxido Nítrico	Alzeim and Isoquerchitrina
Anticancer activity and pemetrexate inhibition of aromatase in plants extracts traditionally used as anti-inflammatory.	<i>Passiflora nitida</i>	de Vargas et al. 2016	Extrato Etanólico	Antioxidante	Não caracterizou
Anticancer, anticholinesterase and antitumor effects of <i>Trichilia organi</i> (Celastraceae)	<i>Trichilia catigua</i>	Martins et al. 2018	Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante; Neuroprotector; Pró-cognitivo	Flavonóides; Polifenóis
Antioxidative, Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Phenolic Compounds from <i>Myrcia</i> Species.	<i>Myrcia fallax</i>	dos Santos, Catarina et al. 2018	Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante	Ácidos Fenólicos

Continuação da Tabela 1.

Titulo	Planta	Autor	Composto analisado	Principais atividades biológicas	Substância bioativa
Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Flavonoid Compounds from <i>Thesia Myrsiina</i> Species.	<i>Myrcia fallax</i>	dos Santos, Catarina et al. 2018	Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante	Ácidos fenólicos
Chemical Composition and Pharmacological Effects of Geopropolis Produced by <i>Meigona pseudopiscata</i> antihidróides.	* <i>Geopropolis de Melipona quadrifasciata</i> antihidróides.	dos Santos, Cintia et al. 2017	Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante; Protege eritrócitos	Flavonóides
Constituents and Pharmacological Activities of Myrcia (Myrsaceae: A branch of an aromatic and Medicinal) Group of Plants	<i>Myrcia amazonica</i> ; <i>Myrcia splendens</i>	Cascões et al. 2015	Óleo essencial; Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante	Não relaciona
Evaluation of Antioxidant Activity, Total Flavonoids, Tannins and Phenolic Compounds in <i>Psychotria carthagenensis</i>	<i>Psychotria carthagenensis</i>	Formaggio et al. 2014	Extrato Metanólico	Antioxidante	Ácido p-cumárico
Evaluation of cytotoxicity, antioxidant and hypoglycemic activities of acetone compounds from <i>Mimosa tenuiflora</i> D. C. (Sapotaceae).	<i>Mimosa hirsuta</i>	Pereira, I. et al. 2017	Extrato Etanólico ; Fração Hidroalcoólica	Antioxidante; Citoprotetor	Ácido ursólico; Ácido oleainólico
Evaluation of the interaction between the Flavonoids <i>apigenin</i> and <i>quercetin</i> (Flav. Q) Quercetin and Antimicrobials Using Biological and Analytical Models.	<i>Poincianaella pyramidalis</i>	Chaves et al. 2016	Extrato Hidroalcoólico	Antioxidante	Compostos Fenólicos
Flavonoid Composition and Biological Activities of Essential Extracts of <i>Caryocar coriaceum</i> Winkl., a Native Plant from Catinga Biome.	<i>Caryocar coriaceum</i>	Alves et al. 2017	Extrato Etanólico	Antioxidante; Antifúngico; Antileishmanial	Quercetina; Rutina; Isoquercitrina
Antiproliferative activity of the resin from <i>Virella oleifera</i>	<i>Virella oleifera</i>	Pereira, A. et al. 2017	Resina	Antioxidante; Gastroprotetor	Eriodictiol; Quercetina
New Alcamide and Anti-oxidant Activity of <i>Platanus gongola</i> A. Weber ex K. Schum. Biv. ex Rowl. (Celastraceae).	<i>Platanus gongola</i>	Maciel, et al. 2015	Extrato Etanólico; Extrato Metanólico	Antioxidante	Compostos Fenólicos
Nutritional and bioactive potential of <i>Myrciaria cauliflora</i> ruemling.	<i>Myrciaria cauliflora</i>	Seraglio et al. 2017	Extrato	Antioxidante	Não relaciona

Continuação da Tabela 1.

Titulo	Planta	Autor	Composto analisado	Principais atividades biológicas	Substância bioativa
Phytochemical Compounds and Antioxidant Capacity of Tocim-Du-Cemba (Albizia lebbek Mart), Brazil's Native Fruit	<i>Bocchoris serotona</i>	Rosa et al. 2016	Extrato Etanólico; Extrato Metanólico	Antioxidante	Polifenóis
Polyphenolic Composition, Antioxidant Activity and Cytotoxicity of Seeds from Two Underexplored Wild Legume Species: <i>L. rigidus</i> e <i>L. tomentosa</i>	<i>L. rigidus</i> ; <i>L. tomentosa</i>	Pessoa et al. 2016	Extrato Etanólico; Fração Metanólica; Fração Acetato de etila; Fração Aquosa	Antioxidante	Quercetina; Quercitrina; Catequina
Polyphenolic Composition and Evaluation of Antioxidant Activity, Osmotic Fragility and Cytotoxic Effects of <i>Raphiodon echinus</i> ethanolic (Nees & Meyl) Mart.) Siliqua...	<i>Raphiodon echinus</i>	Duarte et al. 2016	Extrato Aquoso; Extrato Etanólico	Antioxidante; Inibição de peroxidação lipídica de neurônios e hepatócitos	Ácidos fenólicos; Flavonóides
<i>Spondias purpurea</i> L. (Anacardiaceae): Antioxidant and Anticancer Activities of the Leaf Venise Extract.	<i>Spondias purpurea</i>	de Almeida et al. 2017	Extrato Hexânico	Antioxidante	Galato de epigalocatequina
Typical Formulations containing <i>Azadirachta indica</i> and <i>Curcuma longa</i> extract: In vitro antioxidant activity and In vivo efficacy against UVB-induced oxidative stress.	Pimenta <i>pseudocarapophyllus</i>	Campanini et al. 2013	Extrato etanólico	Antioxidante	Rutina
Ulcer healing and mechanism of action involved in the gastroprotective activity of fractions obtained from <i>Syngonanthus atrocaulis</i> and <i>Syngonanthus bioculatus</i> .	<i>Syngonanthus bioculatus</i>	Batista et al. 2015	Extrato Etanólico; Fração rica em Flavonóides	Antioxidante; Gastroprotetor	Flavonóides
Wound Healing Activity and Chemical Standardization of <i>Eugenia pruriiformis</i> Cambess. (Myrtaceae: Myrtaceae)	<i>Eugenia pruriiformis</i>	de Albuquerque et al. 2016	Extrato Acetato de etila	Antioxidante; Promotor de regeneração tecidual	Flavonóides

Fonte: de Carvalho (2018)

\* Estudo realizado com Geopropolis; Não relaciona indica artigos que não associam a atividade antioxidante a alguma substância; Não caracterizou indica artigos que não caracterizaram quimicamente o composto analisado.

Além de Pereira, A. et al. (2017), Batista et al. (2015) relaciona a atividade antioxidante observada, com atividade gastroproterora. O artigo em questão tem como objeto de estudo, as plantas *Syngonanthus arthrotrichus* e *Syngonanthus bisulcatus*, mas apenas *S. bisulcatus* atendeu aos critérios de seleção dessa revisão. Dentre os extratos e frações testadas de *S. bisulcatus*, o extrato etanólico e a fração rica em flavonoides apresentaram os melhores resultados no ensaio do malondialdeído. O estudo não determinou, com precisão, os compostos do extrato e fração. Entretanto, devido à atividade antioxidante evidenciada na fração rica em flavonoides, os resultados foram associados aos flavonoides.

Alves et al. (2017) associou a atividade antifúngica e antileishmanial reportada do extrato etanólico de *Caryocar coriaceum* à sua atividade antioxidante. Nesse trabalho foram preparados extratos etanólico da casca e polpa de frutos maduros de *C. coriaceum*, uma planta da caatinga com ocorrência apenas no estado da Bahia e Ceará. A caracterização do extrato feita por CLAE revelou a presença de quercetina, rutina e isoquercitrina na polpa e rutina e isoquercitrina na casca do fruto. Através do ensaio de captura do radical DPPH, os extratos em estudo mostraram propriedade antioxidantes, sendo a casca mais eficiente em capturar o radical DPPH. O estudo ainda aponta a quercetina, rutina e isoquercitrina como prováveis agentes antioxidantes dos extratos.

A Inibição de peroxidação lipídica de neurônios e hepatócitos podem estar diretamente relacionadas com a atividade antioxidante do extrato aquoso e etanólico de *Raphiodon echinus* segundo Duarte et al. (2016). Nesse trabalho foi testado pela primeira vez o potencial antioxidante

do extrato de folhas de *R. echinus*. A caracterização polifenólica dos extratos etanólico e aquoso revelaram a presença de ácido gálico, ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido elágico, rutina, quercetina e quercitrina, sendo o último ausente no extrato aquoso. Os resultados do ensaio de captura do radical DPPH sugerem que o extrato etanólico é mais eficiente em capturar o radical em comparação ao extrato aquoso das folhas de *R. echinus*. Resultados do ensaio de peroxidação lipídica induzida por íons  $Fe^{2+}$  em homogenato de cérebro e fígado sugerem que ambos os extratos tem propriedade antioxidante. Mesmo tendo caracterizado os extratos, o artigo não atribui a uma ou mais substâncias em específico os resultados encontrados.

De Albuquerque et al. (2016) utilizou como metodologia o ensaio de *capacidade de absorção do radical oxigênio* (ORAC) e ensaio de captura do radical DPPH para avaliar a capacidade antioxidante dos extratos hidroetanólico e acetato de etila das folhas *Eugenia pruniformis*, assim como caracterizar quimicamente os extratos. Quercetina, kaempferol e hiperosídeo foram identificados como os compostos predominantes. Os resultados sugerem que o extrato acetato de etila de *E. pruniformis* apresenta atividade antioxidante nos ensaios de captura do radical DPPH e ORAC. O estudo associa a atividade antioxidante com o efeito promotor da regeneração tecidual observado em análise histopatológica, entretanto, não relaciona esses efeitos a algum composto, atribuindo esses efeitos aos flavonoides.

Farias et al. (2013) realizou um estudo da atividade antioxidante, antibacteriana e anticolinesterásica do extrato etanólico de 21 sementes de plantas do semiárido brasileiro. Entre as plantas, duas se enquadraram nos critérios de seleção estabelecidos nesse trabalho, *Licania rigida* e *Licania*



*tomentosa*. A atividade antioxidante dos extratos foi testada através da análise dos dados obtidos pelo ensaio de captura do radical DPPH. Dentre os 21 extratos testados, cinco apresentaram resultados sugestivos de substâncias antioxidantes, os extratos de *Licania rigida* e *Licania tomentosa* estão incluídos nesse grupo. O extrato de *L. tomentosa* foi o segundo mais potente ( $EC_{50}$  216.72  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), com maior capacidade antioxidante que o controle positivo vitamina C ( $EC_{50}$  260.27  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ).

Muitas plantas tropicais e em específico do nordeste do Brasil ainda não têm seus frutos e outros produtos fitoquimicamente caracterizados (SILVA; SOUZA, 2014), onde foram caracterizados e testados pela primeira vez em alguns dos artigos selecionados no presente trabalho. Possivelmente por serem estudos iniciais com esses produtos, em sua maioria, a atividade antioxidante detectada não é relacionada a um ou mais flavonoides em específico, sendo atribuída a uma família de moléculas.

Apesar das limitações referentes a informações sobre as plantas do nordeste brasileiro e seus produtos, observa-se que nessa região existem plantas cujos produtos apresentam grande potencial para a extração de moléculas antioxidantes e com outras atividades biológicas, uma vez que nos artigos selecionados, foi descrita atividade antioxidante em produtos de 26 plantas de diferentes espécies.

## 4 CONCLUSÕES

Apesar da maioria dos estudos com compostos extraídos de plantas da região Nordeste do Brasil ser iniciais, vê-se grande potencial nessas substâncias em relação à sua

capacidade antioxidante. Diversos polifenóis e flavonoides oriundos de plantas do nordeste do Brasil apresentaram capacidade antioxidante, sendo em algumas o poder antioxidante associado a um ou mais efeitos biológicos.

Além disso, pode-se observar que diversas plantas endêmicas do Brasil, que ocorrem na região nordeste, precisam ser estudadas com mais profundidade, visto que esses organismos são promissores produtores de metabólitos secundários de interesse para a indústria da saúde e alimentícia.

Uma vez que a Caatinga é um domínio fitogeográfico exclusivo do Brasil e predominante na região nordeste, o estabelecimento de mecanismos visando conservar esse domínio mostra-se de extrema importância e garantirão a busca por substâncias e outros produtos com alto potencial econômico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, D. R. et al. Flavonoid Composition and Biological Activities of Ethanol Extracts of *Caryocar coriaceum* Wittm., a Native Plant from Caatinga Biome. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2017, p.1-7, 2017.
- BATISTA, L. M. et al. Ulcer healing and mechanism(s) of action involved in the gastroprotective activity of fractions obtained from *Syngonanthus arthrotrichus* and *Syngonanthus bisulcatus*. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.2-9, 29 out. 2015.
- BRITO, S. M. O. et al. Analysis of bioactivities and chemical composition of *Ziziphus joazeiro* Mart. using HPLC–DAD. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 186, p.185-191, nov. 2015.
- CAMPANINI, M. Z. et al. Topical Formulations Containing *Pimenta pseudocaryophyllus* Extract: In Vitro Antioxidant Activity and In Vivo Efficacy Against UV-B-Induced Oxidative Stress. **Aaps Pharmscitech**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.86-95, 19 nov. 2013.
- CARDOSO, M. L. et al. A high performance liquid chromatography with ultraviolet method for *Eschweilera nana* leaves and their anti-inflammatory

and antioxidant activities. **Pharmacognosy Magazine**, [s.l.], v. 11, n. 43, p.619-626, 2015.

CASCAES, M. M. et al. Constituents and Pharmacological Activities of Myrcia (Myrtaceae): A Review of an Aromatic and Medicinal Group of Plants. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 16, n. 10, p.23881-23904, 9 out. 2015.

CHAVES, T. P. et al. Evaluation of the Interaction between the *Poincianella pyramidalis* (Tul.) LP Queiroz Extract and Antimicrobials Using Biological and Analytical Models. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 5, p.1-23, 18 maio 2016.

CHAVES, T. P. et al. Seasonal variation in the production of secondary metabolites and antimicrobial activity of two plant species used in Brazilian traditional medicine. **African Journal of Biotechnology**, v. 12, n. 8, 2013.

COSTA, I. F. B. et al. Antimycobacterial and Nitric Oxide Production Inhibitory Activities of *Ocotea notata* from Brazilian Restinga. **The Scientific World Journal**, [s.l.], v. 2015, p.1-9, 2015.

DE ALBUQUERQUE, R. D. et al. Wound healing activity and chemical standardization of *Eugenia pruniformis* Cambess. **Pharmacognosy magazine**, [s.l.], v. 12, n. 48, p. 288-294, dez 2016.

DE ALMEIDA, C. L. F. de et al. *Spondias purpurea* L. (Anacardiaceae): Antioxidant and Antiulcer Activities of the Leaf Hexane Extract. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2017, p.1-14, 2017.

DE VARGAS, F. S. et al. Antioxidant activity and peroxidase inhibition of Amazonian plants extracts traditionally used as anti-inflammatory. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.83-91, 27 fev. 2016.

DOS SANTOS, Catarina. et al. Antioxidative, Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Phenolic Compounds from Three Myrcia Species. **Molecules**, [s.l.], v. 23, n. 5, p.986-998, 24 abr. 2018.

DOS SANTOS, Cintia. M. et al. Chemical Composition and Pharmacological Effects of Geopropolis Produced by *Melipona quadrifasciata anthidioides*. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2017, p.1-13, 2017.

DUARTE, A. E. et al. Polyphenolic Composition and Evaluation of Antioxidant Activity, Osmotic Fragility and Cytotoxic Effects of *Raphiodon echinus* (Nees & Mart.) Schauer. **Molecules**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.2-15, 29 dez. 2015.

FARIAS, D. F. et al. Antibacterial, Antioxidant, and Anticholinesterase Activities of Plant Seed Extracts from Brazilian Semi-arid Region. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2013, p.1-9, 2013.

FERNANDES, M. F.; QUEIROZ, L. P. Vegetação e flora da Caatinga. **Ciência e Cultura**, v. 70, n. 4, p. 51-56, 2018.

FLAVONOIDES COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA REGIÃO NORDESTE DO  
BRASIL

- FORMAGIO A. S. et al. Evaluation of Antioxidant Activity, Total Flavonoids, Tannins and Phenolic Compounds in Psychotria Leaf Extracts. **Antioxidants**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.745-757, 10 nov. 2014.
- GOMES, I. B. et al. Renoprotective, anti-oxidative and anti-apoptotic effects of oral low-dose quercetin in the C57BL/6J model of diabetic nephropathy. **Lipids In Health And Disease**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.184-205, dez. 2014.
- GÜLÇİN, I. et al. Antioxidant activity of food constituents: an overview. **Archives Of Toxicology**, [s.l.], v. 86, n. 3, p.345-391, 20 nov. 2011.
- LV, P. et al. Eriodictyol inhibits high glucose-induced oxidative stress and inflammation in retinal ganglial cells. **Journal Of Cellular Biochemistry**, [s.l.], p.1-8, 14 out. 2018.
- MACIEL, J. K. et al. New Alcamide and Anti-oxidant Activity of *Pilosocereus gounellei* A. Weber ex K. Schum. Bly. ex Rowl. (Cactaceae). **Molecules**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.11-24, 22 dez. 2015.
- MARTINS, N. O. et al. Antioxidant, anticholinesterase and antifatigue effects of *Trichilia catigua* (catuaba). **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.172-185, 5 jun. 2018.
- PEREIRA, A. C. H. et al. Gastroprotective activity of the resin from *Virola oleifera*. **Pharmaceutical Biology**, [s.l.], v. 55, n. 1, p.472-480, 9 dez. 2017.
- PEREIRA, J. R. et al. Evaluation of cytogenotoxicity, antioxidant and hypoglycemiant activities of isolate compounds from *Mansoa hirsuta* D.C. (Bignoniaceae). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, [s.l.], v. 89, n. 1, p.317-331, mar. 2017.
- PESSOA, I. P. et al. Polyphenol Composition, Antioxidant Activity and Cytotoxicity of Seeds from Two Underexploited Wild Licania Species: *L. rigida* and *L. tomentosa*. **Molecules**, [s.l.], v. 21, n. 12, p.1755-1771, 21 dez. 2016.
- ROSA, F. R. et al. Phytochemical Compounds and Antioxidant Capacity of Tucum-Do-Cerrado (*Bactris setosa* Mart), Brazil's Native Fruit. **Nutrients**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.110-127, 23 fev. 2016.
- SCUR, M. C. et al. Antimicrobial and antioxidant activity of essential oil and different plant extracts of *Psidium cattleianum* Sabine. **Brazilian Journal Of Biology**, [s.l.], v. 76, n. 1, p.101-108, 12 fev. 2016.
- SERAGLIO, S. K. T. et al. Nutritional and bioactive potential of Myrtaceae fruits during ripening. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 239, p.649-656, jan. 2018.
- SILVA, A. C.; SOUZA, A. F.. Aridity drives plant biogeographical sub regions in the Caatinga, the largest tropical dry forest and woodland block in South America. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.1-22, 27 abr. 2018.
- TAGUCHI, L. et al. A flavanone from *Baccharis retusa* (Asteraceae) prevents elastase-induced emphysema in mice by regulating NF-κB, oxidative stress and metalloproteinases. **Respiratory Research**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-15, 30 jun. 2015.

FLAVONOIDES COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA REGIÃO NORDESTE DO  
BRASIL

TAN, B. L. et al. Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1166-1197, 16 out. 2018.

TAVARES, M. G. et al. Genetic divergence between *Melipona quadrifasciata* Lepeletier (Hymenoptera, Apidae) populations. **Genetics And Molecular Biology**, [s.l.], v. 36, n. 1, p.111-117, 2013.

World Health Organization. **Global Health Observatory (GHO) data**. Life expectancy. 2018. Disponível em: <[http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en/)>. Acesso em: 10 nov. 2018.

## CAPÍTULO 43

# FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO MUNICÍPIO DO PILAR- AL

Thiago José Matos ROCHA<sup>1,5</sup>

Thaynná Silva NERI<sup>2</sup>

Lucas Pedrosa Souto MAIOR<sup>3</sup>

Saskya Araujo FONSECA<sup>4</sup>

<sup>1,5</sup>Orientador/Professor Dr. do CESMAC/AL; <sup>2</sup> Graduada do curso de Farmácia, CESMAC/AL; <sup>3</sup>Ma.do laboratório de microbiologia, CESMAC/AL; <sup>4</sup> Professora Ma. Do CESMAC/AL.

thy\_rocha@hotmail.com

**RESUMO:** As enteroparasitoses representam um problema de saúde pública, acometendo grande número de pessoas e apresentando frequência associada a fatores como condições socioeconômicas e de saneamento básico. O objetivo deste trabalho foi estudar a frequência de parasitoses intestinais em pacientes de um laboratório particular no município do Pilar-AL, por intermédio de uma avaliação comparativa entre os anos de 2013 e 2014. Foram analisados 2.194 coproparasitológicos, com método de Hoffmann, Pons e Janer, verificando a frequência de parasitos intestinais em indivíduos de diferentes faixas etárias. Foram observados 67,14% e 32,86% de resultados positivos no ano de 2013 e 2014, respectivamente, sendo que as mulheres representam a maior parte dos exames realizados. A faixa etária entre 0-9 anos apresentou maior número de indivíduos parasitados em 2013 (29,56%) de faixa de 60 ou mais foi a mais prevalente em 2014 (26,34%). As principais espécies de parasitos encontrados em 2013 e 2014 dentre os protozoários foram *E. histolytica* (29,27% e 19,38%)

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

e *G. lamblia* (10,89% e 10,48%) e entre os helmintos *A. lumbricoides* (25,49% e 13,49%) foi o mais registrado. Este trabalho permitiu concluir que as infecções intestinais dos pacientes do laboratório privado, constituem um problema de saúde pública para o município do Pilar – AL e são indicativos de condições socioeconômicas, higiênicas e culturais inadequadas.

**Palavras-chave:** Parasitoses intestinais. Condições socioeconômicas. Saneamentobásico.

## 1 INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais são infecções cujos agentes etiológicos são helmintos e protozoários que se localizam no aparelho digestivo do homem, podendo provocar diversas alterações patológicas, sendo a sua maior prevalência em países subdesenvolvidos (SEEFELD; PLETSCHE, 2007). No Brasil as enteroparasitoses constituem um sério problema de saúde pública devido ao difícil acesso ao saneamento básico e à educação pela população mais carente, já que a transmissão desses agentes está diretamente relacionada com as condições de vida e de higiene da população (ESPINOZA et al. 2012).

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000) também alerta sobre a alta frequência das doenças parasitárias na população mundial e estima que exista cerca de 980 milhões de pessoas parasitadas pelo *Ascaris lumbricoides*, 200 milhões pelo *Schistosoma mansoni* sendo um pouco menor o contingente infestado por *Trichuristrichiura* e pelos ancilostomídeos.

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

Os principais parasitos intestinais envolvidos em quadros de enteroparasitoses são os seguintes: protozoários (*G. lamblia* e *E. histolytica*), platelmintos (*Taeniasolium*, *Taeniasaginata* e *Hymenolepis nana*) e nematódeos (*Trichuristrichiura*, *Strongyloidesstercoralis*, *Enterobiusvermicularis*, *A. lumbricoides*, *Ancylostomaduodenale* e *Necatoramericanus*) (TOSCANI, 2007).

Os ciclos de transmissão das enteroparasitoses envolvem a água, alimentos e objetos contaminados por fezes contendo formas infectantes de parasitos, que normalmente tem acesso ao hospedeiro pela via passiva oral, mais comum. As enteroparasitoses podem afetar o equilíbrio nutricional (interferindo na absorção de nutrientes, induzindo sangramento intestinal, reduzindo a ingesta alimentar) e também causar complicações significativas (obstrução intestinal, prolapso retal, formação de abscessos) (CUNHA; AMICHI, 2014).

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo retrospectivo dos anos de 2013 e 2014, a respeito de parasitos intestinais na população atendida no laboratório de análises clínicas privado, para realização de exame coproparasitológico, localizado no município do Pilar-AL.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo, de corte transversal e abordagem quantitativa. Os dados secundários foram retirados dos registros dos pacientes que realizaram os exames para com dados coletados em um laboratório de análises clínicas privado, localizado no município do Pilar-AL.



FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

Como critério de inclusão, todos os registros do período de janeiro a dezembro de 2013 e 2014, os exames no qual os pacientes que relataram o uso de antiparasitários nos últimos três dias, foram excluídos. O método de Hoffman, Pons e Janer (HPJ) foi o método utilizado para realização dos exames.

A coleta permitiu analisar as seguintes variáveis: ano, positividade, gênero, faixa-etária, protozoários e helmintos durante o período de janeiro a dezembro de 2013 e 2014. Os dados coletados foram submetidos na planilha eletrônica do Microsoft Office Excel®, versão 2013, no qual foram analisados de forma descritiva e expressos em percentual.

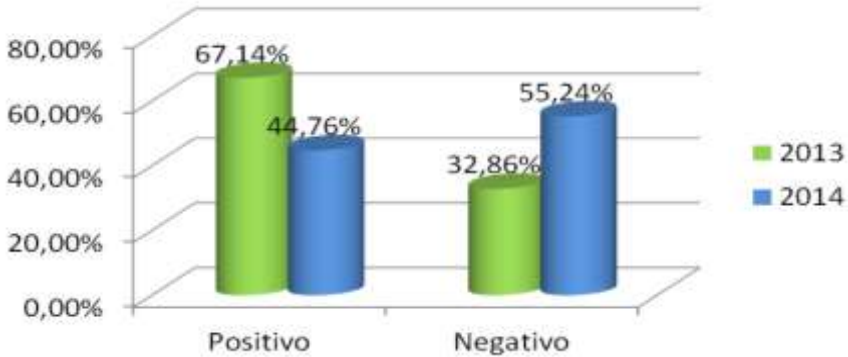
### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O laboratório privado atende pacientes que residem na região do município do Pilar pela rede privada. No laboratório os dados dos exames são transferidos para um arquivamento manuscrito. Nestes registros havia informações de gênero, faixa-etária e agente etiológico encontrado.

Foram realizados 2.194 exames parasitológicos de fezes no período de janeiro a dezembro de 2013 e 2014. Deste total, 1.059 e 1.135 exames, foram realizados em 2013 e 2014, respectivamente. Conforme o Gráfico 1 demonstra, no ano de 2013, 67,14% (n=711) dos indivíduos encontravam-se infectados por um ou mais agente parasitário, já em 2014 o percentual foi de 44,76% (n=508).

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

**Gráfico 1** - Porcentagem de positividade das amostras fecais, dos exames nos anos de 2013 e 2014, respectivamente em um laboratório privado do Pilar-AL



.Fonte: Dados da Pesquisa.

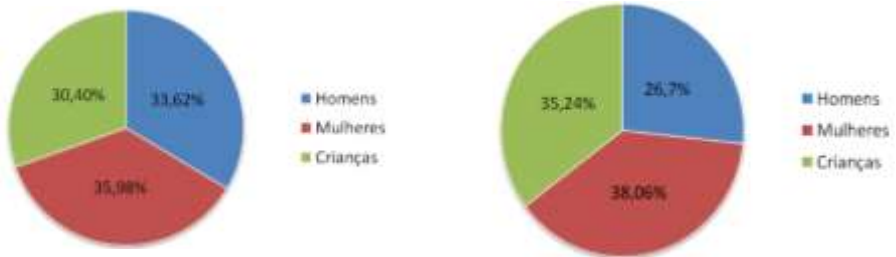
As infecções parasitárias podem acometer indivíduos de todas as classes sociais independente da faixa-etária, as infecções podem estar relacionadas com a água, solo, os animais de estimação, alimentos, o próprio indivíduo, condições sanitárias precárias, estado nutricional e imunológico, variações climática e outros fatores (FERREIRA et al., 2013; MAGALHÃES et al., 2013).

Estudo realizado por Santos, Rodrigues e Cardozo (2014) em um laboratório privado do município de Duque de Caxias-RJ, detectaram 46,4% de casos positivos, corroborando com os resultados encontrados na presente pesquisa no ano de 2014.

Como pode ser visualizado nos (**Gráficos 2 e 3**), o percentual de mulheres que realizaram exames é maior tanto no ano de 2013, quanto no ano de 2014, já os homens, ficam em ultimo colocado no ano 2013 (33,62%) e 2014 (26,7%).

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

**Gráfico 2 e 3** - Percentual de realização de exames, quanto ao sexo em um laboratório privado do Pilar-AL. Fonte: Dados da Pesquisa.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Os resultados obtidos permitem estimar a utilização do serviço de saúde. Diversos estudos relatam que o homem por se achar viril, forte, invulnerável e provedor pode não ter hábitos de cuidar de sua saúde. Mas além da responsabilidade individual de cuidado médico-hospitalar, essa diferença nos gêneros também depende dos serviços de saúde disponíveis (RIBEIRO, 2005; GOMES; NASCIMENTO; ARAÚJO, 2007). Resultados semelhantes foram encontrados no trabalho realizado por Baptista et al. (2006), onde observou a predominância de exames por pacientes do gênero feminino (60,5%).

A (**Tabela 1**) apresenta a distribuição da ocorrência dos enteroparasitos em diferentes faixas etárias durante o período do estudo. A faixa que abrange o período infantil de 0 a 9 anos foi a que apresentou o maior percentual (29,56%) durante o ano de 2013. Já no ano de 2014, a frequência mais elevada

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

(26,34%) encontra-se nos indivíduos que possuem 60 ou mais anos.

A relação entre nível socioeconômico, condições de saneamento básico e ocorrência de parasitoses tem sido objeto de numerosos estudos. Matos e Cruz (2012), verificaram em um estudo realizado no município de Ibiassucê-BA que a frequência mais elevada foi na faixa-etária de 0 a 6 anos de idade e no trabalho desenvolvido por Costa et al. (2012) na cidade de Paracatu-MG a faixa-etária mais prevalente foi de 0 a 10 anos com 20,8% no sexo feminino e 20,4% no masculino.

Conforme o (**Gráfico 4**), nos anos de 2013 e 2014, dos casos positivos os protozoários somados resultaram em 39,66% e 29,95%, os outros valores restantes, 26,82% e 14,8% foram casos de helmintos, respectivamente.

Os protozoários também foram mais prevalente em pesquisa realizada em Barra do Garças-MT por Freitas et al. (2014), cujo percentual foi de 94%, já o percentual de helmintos foi de 6%. Outro trabalho realizado por Magalhães et al. (2013) no município de Cristina-MG foi detectado a frequência de 33,6% para os protozoários e 2,7% para os helmintos.

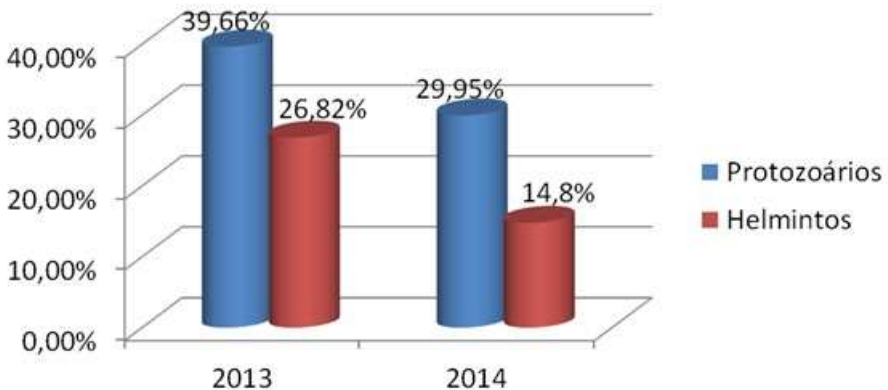
FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

**Tabela 1** – Frequências gerais dos parasitos intestinais encontrados no laboratório de análise clínicas do município do Pilar-AL.

Faixa etária	2013	2014
0-9	29,56%	24,67%
10-19	20,3%	15,15%
20-24	15,49%	10,04%
25-59	17,19%	23,8%
60 ou +	17,46%	26,34%

Fonte: Dados da Pesquisa.

**Gráfico 4** – Protozoários e helmintos identificados nas amostras parasitológicas avaliadas entre os anos de 2013 e 2014 em um laboratório privado do Pilar-AL.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Apesar dos valores de helmintos serem sempre reduzidos, a diferença de taxa pode ser justificada devido a diferentes regiões do país, e uso de fármacos anti-helmínticos

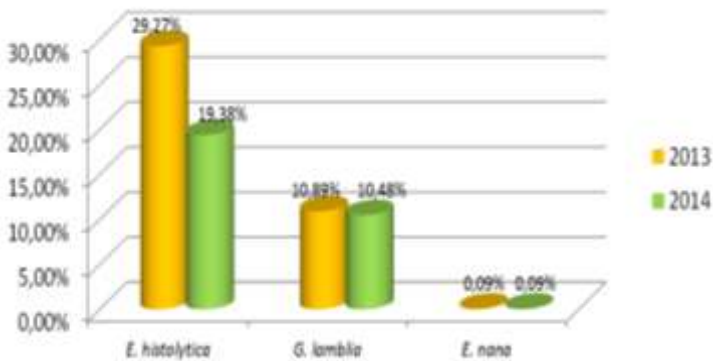
FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

pela população. A presença de protozoários comensais indica a contaminação por excretas humanas e serve como indicador das condições sócio-sanitárias e da exposição a contaminação fecal (NEVES, 2005).

O (**Gráfico 5**) demonstra que a *E. histolytica* foi o protozoário com maior número de amostras positivas no ano de 2013 (29,27%) e também de 2014 (19,38%), em segundo lugar ficou a *G. lamblia*, com o percentual 10,89% e 10,48%, respectivamente.

**Gráfico 5** – Distribuição dos protozoários identificados nas amostras parasitológicas avaliadas entre os anos de 2013 e 2014 em laboratório de análises clínicas do Pilar-AL.

Fonte: Dados da Pesquisa.



Fonte: Dados da Pesquisa.

Vários levantamentos tem sido realizados para caracterização epidemiológica das enteroparasitoses, a amebíase é importante pois pode ser um agravante para saúde do indivíduo, quando o parasita rompe a mucosa intestinal pode provocar danos hepáticos, pulmonar e raramente cerebral,

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

culminando em óbito. Apesar da *E. histolytica* e a *G. lamblia* possuírem mesma via de disseminação, os valores diferentes podem ser justificados pelos diferentes métodos parasitológicos que possuem diferentes sensibilidades (SILVA et al., 2005; SILVA et al., 2010).

Os resultados de um estudo realizado no município de Bacabal-MA de janeiro a dezembro de 2012 revelam que *E. nana* estavam presente em 24,0% dos casos positivos, *E. histolytica* em 15,5% e *G. lamblia* em 9,7%, diferindo dos resultados encontrados no presente trabalho, porém são semelhantes aos encontrados em uma pesquisa realizada no interior paulista em 2010, a presença de *G. lamblia* em 14,9% das amostras analisadas (LODO et al., 2010). No trabalho desenvolvido por Oliveira e Chiuchetta no município de Goioerê-PR (2009) os protozoários mais prevalentes foram *E. coli* (31,6%) e *G. lamblia* (13,5%).

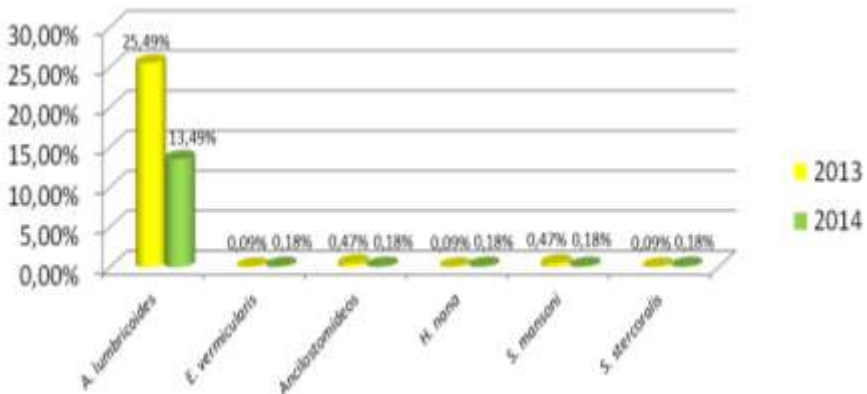
O **(Gráfico 6)** apresenta a distribuição dos parasitas intestinais encontrados nos laudos positivos, de acordo com a ocorrência de helmintos. No ano 2013, a taxa mais elevada foi a de *A. lumbricoides* (25,49%), seguido de ancilostomídeos (0,47%) e *S. mansoni* (0,47%). No ano de 2014, os índices apresentaram as mesmas sequências, *A. lumbricoides* (13,66%), seguido de ancilostomídeos (0,18%) e *S. mansoni* (0,18%).

Hurtado-Guerrero et al. enfatiza que os percentuais de *A. lumbricoides* ocorrem devido a falta de saneamento e hábitos de higiene inadequados (GUERRERO; ALENCAR; GUERRERO, 2005). Apesar de isoladamente não ser fatal, ocorrem desequilíbrios nutricionais, sangramento intestinal e má absorção de nutrientes (MELO; FERRAZ; ALEIXO, 2010).

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

Os valores altos evidenciam as condições ambientais, de saneamento, moradia e nível de educação (CAVAGNOLLI et al., 2015). Os valores baixos para os demais protozoários podem ser falsos-negativos. O ideal é realizar mais de uma análise fecal e utilizar um método de pesquisa mais específico (SILVA et al., 2010).

**Gráfico 6** – Distribuição dos helmintos identificados nas amostras parasitológicas avaliadas entre os anos de 2013 e 2014.



Fonte: Dados da Pesquisa.

No estudo de Firmo et al. (2011) também foi visto que *A. lumbricoides* apresentou o maior percentual em um laboratório privado do município de Estreito-MA (82,1%). Do período de 1999 a 2004, Baptista et al. (2006) constataram a presença de *S. stercoralis* em 8,8% e *A. lumbricoides* em 5,9% dos resultados positivos em um laboratório de análises clínicas localizado em Paraíba do Sul-RJ.



## 4 CONCLUSÕES

Esta pesquisa constatou a presença de um elevado número de casos positivos no ano de 2013 (67,14%) e 2014 (32,86%), em ambos anos o percentual de mulheres que realizaram exames foi maior do que o de homens, a faixa etária mais acometida em 2013 foi de 0 a 9 anos (29,56%) e em 2014 foi de 60 ou mais (26,34%).

Neste também estudo foi verificado a presença de protozoários (*E. histolytica*, *G. lamblia* e *E. nana*) e helmintos (*A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, ancilostomídeos, *H. nana*, *S. mansoni* e *S. stercoralis*). Sendo que os mais prevalentes no laboratório foram: *E. histolytica*, *G. lamblia* e *A. lumbricoides*.

Os dados do presente trabalho refletem a falta de conhecimento e utilização das práticas de higiene pessoal, bem como a baixa infraestrutura sanitária. Sendo necessário a adoção de medidas profiláticas, conscientização do poder público e da população para evitar a infecção por parasitos intestinais.

Vale salientar que algumas parasitoses são classificadas como doenças negligenciadas pelo Ministério da Saúde, pois não recebem a atenção necessária, os gastos com medicamentos poderiam até ser evitados, se houvesse o investimento adequado e suficiente para prevenir tais parasitoses.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAPTISTA, S. C. et al. Análise da incidência de parasitoses intestinais no município de Paraíba do Sul, RJ. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, [S. l.], v. 38, n. 4, p. 271-273, 2006.

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

CAVAGNOLLI, N. I. et al. Prevalência de enteroparasitoses e análise socioeconômica de escolares em Flores da Cunha-RS. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 44, n. 3, p. 312-322, 2015.

COSTA, A. C. N. Levantamento de acometidos por enteroparasitoses de acordo com a idade e sexo e sua relação com o meio onde está inserido o psf prado da cidade de Paracatu-MG. **Revista de Patologia**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 2013-214, 2012.

CUNHA, L. F.; AMICHI, K. R. Relação entre a ocorrência de enteroparasitoses e práticas de higiene de manipuladores de alimentos: revisão da literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 7, n. 1, p. 147-157, 2014.

ESPINOZA, D. L. et al. Enteroparasitosis en niños menores de 12 años del estado Anzoátegui – Venezuela. **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología**, [S. l.], v. 32, p. 139-147, 2012.

FERREIRA, V. S. et al. Estudo comparativo das enteroparasitoses ocorrentes em duas áreas de Barreiras, Bahia. **Natureza online**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 90-95, 2013. Disponível em: <[http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/04\\_FerreiraVSetal\\_090095.pdf](http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/04_FerreiraVSetal_090095.pdf)>. Acesso em: 20 out. 2015.

FREITAS, B. Q. et al. Levantamento dos principais parasitas presentes no município de Barra do Garça-MT. **Revista Eletrônica da UNIVAR**, [S. l.], v. 2, n. 12, p. 32-26, 2014. Disponível em: <<http://www.univar.edu.br/revista/index.php/interdisciplinar/article/view/337/295>>. Acesso em: 17 out. 2015.

GOMES, R.; NASCIMENTO, E. F.; ARAÚJO, F. C. Porque os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio Janeiro, v. 23, n. 3, p. 565-574, 2007.

GUERRERO, A. F. H.; ALENCAR, F. H.; GUERRERO, J. C. H. Ocorrência de enteroparasitas na população geronte de Nova Olinda do Norte Amazonas, Brasil. **Acta Amaz**, [S. l.], v. 35, n. 4, p. 487-490, 2005.

MAGALHÃES, T. R. et al. Influência de fatores socioambientais na ocorrência de enteroparasitos e protozoários não patogênicos em área periférica do município de Cristina, MG – Brasil. **Revista de Biociências**, Taubaté, v. 19, n. 2, p. 18-26, 2013.

FREQUÊNCIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DOS PARASITOS  
INTESTINAIS EM PACIENTES DE UM LABORATÓRIO PARTICULAR DO  
MUNICÍPIO DO PILAR-AL

MATOS, M. A.; CRUZ, Z. V. Prevalência das parasitoses intestinais no município de Ibiassucê – Bahia. **Revista Educação, Meio Ambiente e Saúde**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 64-71, 2012.

MELO, E. M.; FERRAZ, F. N.; ALEIXO, D. L. Importância do estudo da prevalência de parasitos intestinais de crianças em idade escolar. **Revista de Saúde e Biologia**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 43-47, 2010.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; VITOR, R. W. A. P. **Parasitologia Humana**, 11 ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

OLIVEIRA, U. D.; CHIUCHETTA, S. J. R. Ocorrência de enteroparasitoses na população do município de Goioerê-PR. **UNICIÊNCIAS**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 81-85, 2009.

RIBEIRO, M. M. **Utilização de serviços de saúde no Brasil: uma investigação do padrão etário por sexo e cobertura por plano de saúde**. 2005. 100 p. Dissertação (Mestrado em Demografia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

SANTOS, M. R.; RODRIGUES, P. C.; CARDOZO, S. V. Frequência de parasitas obtidos de amostras fecais identificadas em um laboratório público e outro privado no município de Duque de Caxias, RJ. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 1-8, 2014.

SEEFELD, C.; PLETSCHE, M. U. Ocorrência de parasitoses intestinais em crianças com idade entre 0 e 9 anos durante o ano de 2006 no município de Campo Novo (RS - Brasil). **Revista contexto & Saúde**, Ijuí, v. 7, n. 13, p. 59-65, 2007.

SILVA, F. S. et al. Frequência de parasitos intestinais no município de Chapadinha, Maranhão, Brasil. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v. 39, n. 1, p. 63-68, 2010.

SILVA, M. C. M. et al. Determinação da infecção por *Entamoebahistolytica* em residentes da área metropolitana de Belém, Pará, Brasil, utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA) para detecção de antígenos. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 969-973, 2005.

## CAPÍTULO 44

# GESTAÇÃO NA ADOLESCÊNCIA: RISCOS DE UMA PROBLEMÁTICA EMERGENTE DO SÉCULO XXI

Priscilla Anne Castro de ASSIS<sup>1</sup>

Bárbara de Araújo CASTRO<sup>2</sup>

Isaac Ian Teodoro de Lima MOREIRA<sup>3</sup>

Natália Valentim FARIAS<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professora do DFP/UFPB; <sup>2</sup> Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; <sup>3</sup> Graduanda do curso de Medicina, UFPB; <sup>4</sup> Graduanda do curso de Biologia, UFPB;

**RESUMO:** A adolescência é abordada como uma transformação humana para um período de maior maturidade, porém, essas alterações podem vir a ocasionar uma transgressão de fases, é o que acontece quando surge uma gravidez precoce. Sendo uma gestação indesejada ou não, além dos turbilhões de hormônios normais que todo jovem possui, a impulsividade pode gerar uma série de consequências que são vitais a vida do adolescente, da criança e do seu meio familiar. A educação sexual é um fator determinante para o acontecimento desse planejamento, visto que leva ao jovem o conhecimento de situações até então desconhecidas e que podem evitar uma contrariedade. O entendimento acerca de prevenção, infecções sexualmente transmissíveis, consentimento e gestação, devem existir tanto no âmbito familiar quanto escolar, visto que é o local onde os jovens passam a sua maior parte do tempo. O presente estudo tem como objetivo mostrar os dados epidemiológicos do Brasil e do mundo em torno da problemática da gravidez precoce e reforçar os conhecimentos que já são prévios sobre um bom planejamento sexual na vida de um adolescente a fim de diminuir os acidentes gestacionais e seus impactos na vida de

muitos jovens de 12 a 19 anos em idade escolar com o intuito de que este tema cesse um tabu e passe a ser primordial na formação de um cidadão.

**Palavras-chave:** Educação sexual. Gravidez precoce. Família.

## 1 INTRODUÇÃO

A adolescência é o período que começa após a puberdade, caracterizada por uma transição de opiniões e de comportamentos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) (2009), determina a adolescência como a segunda década de vida, ou seja, dos 10 aos 19 anos. É uma fase onde o adolescente recebe um impulso hormonal e vivencia diariamente situações onde os seus questionamentos sobre o mundo são postos à prova. (OMS, 2009).

Em todo o processo que se decorre, é nessa época em que ocorre o desenvolvimento dos primeiros desejos como o do toque, o do olhar, o de sentir-se ser de alguém, o sexual e como este a maioria das vezes é atrelado a não informação sobre prevenção, a circunstância pode findar numa gravidez precoce. A menarca costuma acontecer aos 10 a 14 anos de idade e com ela, acontecem as transformações biológicas, devido às alterações hormonais que caracterizam o surgimento de pelos, de aumento de seios e a fertilidade. (JUNIOR et al., 2009).

As alterações psicológicas surgem devido às biológicas e, geram um certo constrangimento por conta da mudança corporal e da atração sexual pelo outro e as sociais, visto que algumas meninas se incomodam com seu corpo e se isolam, enquanto para outras adolescentes isso possa ser um impulso para uma melhor autoestima (SANTOS et al., 2012).

Com as modificações psicossociais ocasionadas pelos hormônios, os adolescentes se veem em um mundo completamente novo, no qual eles podem explorar e se redescobrir, contribuir para sua formação social e aprender a lidar com suas emoções. Visto isso, as primeiras relações sexuais entre os jovens acontecem entre os 13-14 anos, visando essa sede de conhecimento e desinibição. Porém, diante disso, a idade não favorece a informação, sendo observado por alguns pais que consideram estar muito cedo para falar sobre sexo e as escolas que não estarem apoiadas por movimentos em que se fale sobre educação sexual (CÉSAR et al., 2009).

Pressuposto isso, os jovens buscam adquirir conhecimento na internet ou através de amigos, situações que não são indicadas, pois podem ocorrer falhas na comunicação e a mensagem ser dita de uma forma equivocada (EPSTEIN et al., 2000).

Nos dias atuais, torna-se evidente a iniciação sexual de forma prematura e muitas vezes sem o conhecimento necessário para um sexo seguro. Em virtude disso, essas adolescentes são acometidas, por consequências não benéficas em alguns casos, por infecções sexualmente transmissíveis (IST's) e/ou a gestação precoce. A instituição de ensino desempenha papel importante nesse quesito, tendo em vista que essas adolescentes nem sempre têm abertura para falar de tal assunto em suas casas com seus familiares, pois a sexualidade é considerada um tema tabu e por esse motivo há um receio em iniciar uma conversa. A escola pode e deve corroborar de forma expressiva na informação acerca desta temática (AMORIM et al., 2011).

Relatório publicado em 28 de fevereiro de 2018 pela Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) juntamente com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e o Fundo de População das Nações Unidas (UNFPA) estimou cerca de 46 nascimentos para cada mil meninas na faixa etária entre 15 e 19 anos em um levantamento mundial. A taxa na América Latina e no Caribe é estimada em 65,5 nascimentos, superada apenas pela África Subsaariana.

No Brasil, conforme o relatório da ONUBR (2018) “Aceleração do progresso para a redução da gravidez na adolescência na América Latina e no Caribe”, o número estimado para cada menina nessa mesma faixa etária é de 68,4, ou seja, a média de gestação na adolescência no Brasil está maior que a média latino-americana caribenha.

Para Taborda (2014) esse panorama de altos índices de gravidez na adolescência é preocupante de maneira geral, pois ele atinge as áreas da saúde, social, econômica e psicológica, gerando como consequência a interrupção ou modificação dos planos para o futuro, assim podendo limitar essa jovem na realização de alguns projetos pessoais.

O objetivo geral do estudo é realizar uma análise integrativa do que é descrito nas literaturas e atualizado diariamente sobre as situações epidemiológicas de gravidez precoce entre jovens. Como objetivos específicos estão: potencializar a importância do planejamento familiar; fomentar a educação sexual; citar os possíveis riscos de uma gestação na adolescência; enumerar a atualização de dados epidemiológicos das gestações na adolescência na Paraíba, no Brasil e no mundo.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Por início, foi definido o tema da pesquisa, que se baseia em uma pergunta norteadora: “Qual o atual panorama da gravidez na adolescência e quais os riscos que esta situação traz para a gestante?”. Então, para responder a esse questionamento foram coletados e analisados dados epidemiológicos mais atuais do DATASUS, discutindo sobre a gestação precoce, analisando a situação da Paraíba em comparação com a brasileira e a mundial, mostrando quais os riscos de uma gestação em uma adolescente e trazendo intervenções para esta problemática como um adequado planejamento familiar e a educação sexual.

No segundo momento do estudo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, que buscou estabelecer qual o atual estado do conhecimento existente, orientando-se por estudos previamente realizados (MENDES et al., 2008).

A partir do objetivo, passou-se para a busca de artigos e estudos já realizados sobre a temática nas bases de dados SciELO e PubMed, selecionando textos nos idiomas português, inglês e espanhol, dos anos de 2013 a 2018 nas áreas temáticas da saúde através dos descritores: “*Adolescent pregnancy*” e “*Risks of adolescent pregnancy*”. Foram encontrados ao total 26.978 artigos, que foram selecionados a partir de critérios pré-estabelecidos. O primeiro era a exclusão de artigos duplicados, seguido pela análise do título do artigo e posteriormente a análise dos resumos. Os artigos que melhor se adequassem à temática e aos critérios, foram selecionados. Totalizaram ao final, 20 artigos que atendiam aos objetivos do trabalho, que foram lidos na íntegra e seus dados foram usados para embasamento e discussão.

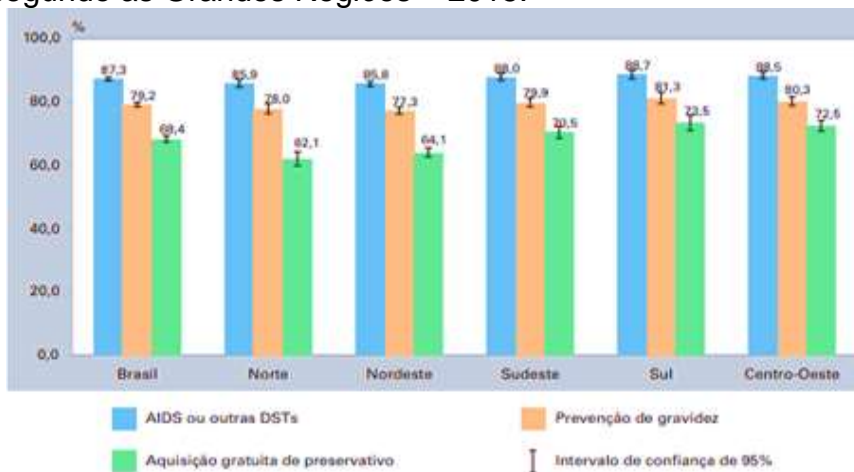


### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Epidemiologia da gestação na adolescência

De acordo com Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2015, foi feita uma pesquisa nacional de saúde do escolar em todas as regiões do Brasil, onde foi relatado pelos estudantes a informação dada pela escola acerca de temas como prevenção da gravidez, doenças sexualmente transmissíveis e aquisição de preservativos como mostra a figura a seguir:

**Figura 1.** Percentual de escolares frequentando o 9º ano do ensino fundamental, com intervalo de confiança de 95% por conteúdo relacionado à educação sexual recebido na escola, segundo as Grandes Regiões – 2015.



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2015.

Como se observa na figura 1, as regiões brasileiras estão desniveladas em relação aos parâmetros analisados. Por

exemplo, na região sudeste, apenas 20,5% dos alunos conseguem a aquisição gratuita de preservativos enquanto na região centro-oeste 72,5% adquirem os mesmos preservativos. Já em relação a DST as regiões seguem um pouco empatadas. Porém, na região norte, pouco se ouve sobre gravidez em relação a região Sul.

De acordo com a World Health Organization (WHO), 21 milhões de meninas entre 15 a 19 anos e 2 milhões de meninas com menos de 15 anos engravidam no mundo por ano. A taxa global de nascimentos por jovens em 1990 era de 65 nascimentos por 1000 mulheres, já em 2015, o dado é de 47 nascimentos por 1000 mulheres. Nos lugares onde há um menor desenvolvimento social, como África Ocidental ainda ocorre mais nascimentos entre adolescentes, como 115 por 1000 mulheres do que na Ásia por exemplo, 7 nascimentos por 1000 mulheres (WHO et al., 2016).

O progresso é relevante, mas ainda há muito a ser feito visto que cerca 3 milhões de meninas ainda passam por abortos inseguros e complicações durante a gravidez e, partos prematuros são a principal causa de mortes entres adolescentes no mundo (OMS et al., 2015).

No Brasil, de 73 meninas entre os 12 e 19 anos, 29% já realizaram um aborto. Entre 20 e 24 anos, 28% de um total de 70 jovens, efetuaram um aborto. E a partir dos 25 anos, 13% de 32 mulheres executaram um aborto. Em comparativo com o Padrão Nacional de Aborto de 2010, o resultado é similar (PNA et al., 2016).

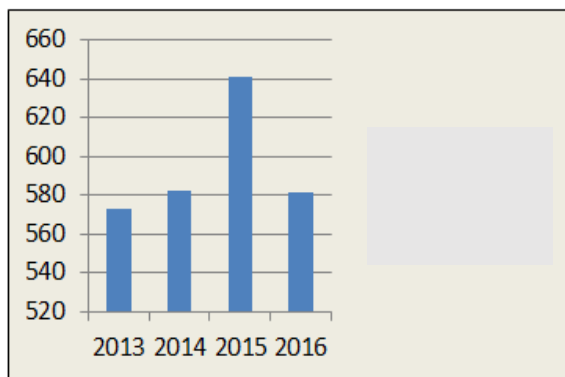
Corroborar-se que, mesmo que a idade possa oferecer algum tipo de maturidade, o questionamento de uma gravidez pode ser algo subjetivo, porém, não exclui o fato de que falta uma política de educação sexual nas escolas públicas,

GESTAÇÃO NA ADOLESCÊNCIA: RISCOS DE UMA PROBLEMÁTICA EMERGENTE DO SÉCULO XXI

principalmente para os mais desassistidos. É necessário haver campanhas de prevenção da gravidez precoce.

Na Figura 2 é possível observar as taxas de nascidos vivos por mães que tinham a faixa etária entre 10 e 14 anos de idade, conhecida como gravidez precoce devido à pouca idade materna.

**Figura 2.** Percentual de nascidos vivos por mães adolescentes entre 10 e 14 anos de idade, nos anos de 2013, 2014, 2015 e 2016 no estado da Paraíba.

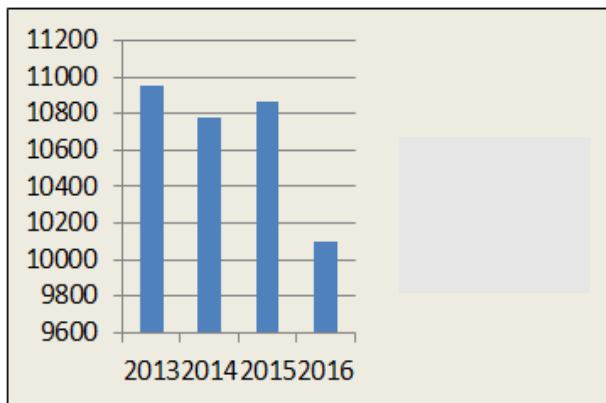


Fonte: DATASUS. 2018

A figura 2 mostra que as taxas de nascidos vivos entre 2013 e 2014 com mães de 10 a 14 anos aumentou um pouco, mas nada comparado ao ano de 2015 onde houve 640 casos de nascidos vivos na Paraíba. Porém, no ano de 2016, esse número baixou novamente para 580, o que não é uma conquista, visto que se mantiveram os números de anos passados.

Na Figura 3 é possível observar as taxas de nascidos vivos por mães que tinham a faixa etária entre 15 e 19 anos de idade.

**Figura 3.** Percentual de nascidos vivos por mães adolescentes entre 15 e 19 anos de idade, nos anos de 2013, 2014, 2015 e 2016 no estado da Paraíba.



Fonte: DATASUS, 2010.

Já em relação a mães de 15 a 19 anos, a única baixa foi em 2016, mas nos outros anos, o número de nascidos vivos foi de mais de 10.700 e a redução nesses números no ano de 2016, está ligado à uma redução geral de natalidade no Brasil, justificada pelo aumento da prevenção devido aos casos de microcefalia causado pelo vírus da zika.

## **RISCOS DA GESTAÇÃO DA ADOLESCÊNCIA**

É possível observar que o número elevado de gestação na adolescência é uma realidade do nosso Estado e segundo Goossens (2015), os riscos obstétricos para mães adolescentes envolvem situações como maior propensão ao parto prematuro e menor peso ao nascer, bem como as mães mais jovens tendem a permanecer mais dias internadas após o parto.

Os riscos maternos estão ligados principalmente à sintomas depressivos, tais como solidão e distúrbios do sono, diminuindo conforme o tempo e o apoio dado à adolescente. Para as crianças nascidas de mães adolescentes, além da prematuridade e do baixo peso ao nascer, estes filhos possuem uma saúde pior que a população em geral, um desenvolvimento neuropsicomotor prejudicado, pior rendimento escolar e uma maior chance de eles também serem pais/mães adolescentes (GOOSSENS et al., 2015).

Segundo Azevedo (2015) foi demonstrado que a ruptura prolongada das membranas (ruptura da bolsa com líquido amniótico mais de uma hora antes do início do trabalho de parto) foi uma importante complicação para a gravidez na adolescência, seguida de pré-eclâmpsia, doenças na tireoide, doenças cardíacas e infecção do trato urinário. As complicações para os recém-nascidos evidenciaram prematuridade, baixo peso ao nascer, retardo do crescimento intrauterino, além de uma maior mortalidade neonatal quando comparado aos demais partos.

Molina (2012), traz um estudo que mostra a predominância de síndromes hipertensivas gestacionais como o principal risco (presente em 28,6% das mulheres) para esse grupo de gestantes, seguidas por infecções do trato urinário (23,2%), parto prematuro (19,6%) e anemia (15,9%).

De acordo com Black (2012), a criança fruto de uma gravidez na adolescência possui mais chances de viver na pobreza, crescer sem uma figura paterna, sofrer de negligência ou abuso, ter um pior rendimento escolar, envolver-se na criminalidade, abusar de álcool e outras drogas e também se tornar um pai/mãe adolescente, além de um risco aumentado de complicações cognitivas, emocionais e comportamentais. O

parto prematuro também é evidenciado como uma complicação obstétrica na jovem gestante, acompanhado de baixo peso ao nascer e maior mortalidade neonatal e infantil. Esse estudo ainda verificou ser mais comum o aparecimento de anomalias congênitas como anencefalia, hidrocefalia, gastrosquise, polidactilia e sindactilia, em crianças que são fruto de uma gravidez precoce.

As gestantes que tinham sua gravidez planejada mesmo na adolescência, tinham um maior risco de aborto espontâneo, apesar de não ter força estatística para comprovar. O estudo não teve força o suficiente para afirmar a maior frequência de acontecimentos tais como baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, anormalidades fetais, aborto espontâneo e baixo escore de Apgar (PHIPPS et al., 2012).

Os riscos de uma maternidade na adolescência têm uma relação com o aumento da morbimortalidade materna, além do aumento da mortalidade infantil, que duplica ou triplica quando se compara com gestantes mais velhas. As complicações maternas, neonatais e infantis também foram mais frequentes em adolescentes, tendo como representantes a toxemia, a eclâmpsia e as anemias (GUERRERO et al., 2012)

Em Gravena (2013), notou-se uma maior frequência do baixo peso ao nascer, associado com maior mortalidade neonatal e uma discreta relação com um escore de Apgar baixo no quinto minuto.

Demonstrou-se o alto nível de abortos realizados por adolescentes, relacionado com o início das atividades sexuais de maneira inconsequente, sem a necessária instrução e cuidado (CARRERA et al., 2012).

Em Souto (2012), alguns estudos mostram os riscos da gravidez na adolescência, tanto para a mãe quanto para o recém-nascido. As adolescentes grávidas têm mais probabilidade de desenvolver síndromes hipertensivas, anemia, estado nutricional comprometido, desproporção feto-pélvica, partos prematuros, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal, além de 13 problemas decorrentes de abortos provocados e sem assistência adequada. Em mulheres de 15 a 19 anos, a probabilidade de morte por problemas relacionados à gravidez ou parto é duas vezes maior que entre as maiores de 20 anos; entre as menores de 15, esse risco é aumentado em cinco vezes (AQUINO-CUNHA et al., 2002; ROCHA et al., 2006; CHALEM et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2008; PEREIRA et al., 2010).

As pesquisas ainda não são totalmente elucidadas, mas sugerem que as condições dos relatos de problemas clínicos são mais por uma condição “efeito-pobreza do que um efeito-idade” como argumenta (CESAR et al., 2000).

Dessa forma, as problemáticas se referem a uma má qualidade de saúde da gestante desde sua infância até a adolescência como problemas cardíacos, hipertensão, síndrome de ovários policísticos, até então desconhecidos, que interferem no pré-natal e é refletido na hora do nascimento da criança sendo capaz de levar a óbito tanto a mãe quanto ao seu filho.

## **INTERVENÇÃO E PREVENÇÃO**

De acordo com os todos os dados aqui expostos é evidente que os números são alarmantes e medidas precisam ser tomadas para assim poder mitigar casos de gravidez

precoce juntamente com todas as consequências que ela traz. Duas medidas que auxiliam na diminuição desses números altos de adolescentes grávidas é a Educação sexual e o Planejamento familiar (CASTRO et al., 2008).

Uma vez que o pouco investimento financeiro que o estado destina a saúde ainda não é usado para sensibilização da educação sexual, os mais carentes e necessitados ficam à mercê de informações ditas pelos conhecidos sucedendo a situações inusitadas e graves (RIOS et al., 2006).

Mesmo que haja uma política ao uso de preservativos, muitos jovens não sabem usá-lo da forma correta e tampouco sabe a maneira certa de carregá-lo e de descartá-lo após o uso. A informação é dada em partes e muito inferior aos reais dados atuais onde o incentivo tem que ser maior para combater os níveis alarmantes de mães tão jovens, além de que existem outras formas de prevenção como anticoncepcionais, vacina contra doenças, DIU, diafragma, entre outros (PODGAEC et al., 2018).

Ildete Dias Ramalho Lopes argumenta que:

Os rapazes, em consequência de uma sociedade patriarcal e machista, aprendem uns com os outros que “sexo sem camisinha é mais gostoso”, e como nesta fase a insegurança é típica dos adolescentes, o desejo de se firmarem em um grupo faz com que essa ideia ganhe conotação de verdade e a prática do sexo sem camisinha ganha adeptos (LOPES, 2013, p.17)



O consumo de álcool e de drogas nessa idade aumenta e com isso o impulso se sobressai, levando os jovens a atitudes impensadas. Por esses motivos é de suma importância a educação sexual no âmbito escolar (BERTONI et al., 2009).

A educação sexual empodera os adolescentes acerca das questões morfológicas e fisiológicas, visto que a sexualidade tem o propósito de promover questões de respeito, autopreservação e cuidado com seu corpo e com o corpo do (a) parceiro (a), os deixam atentos para possíveis toques invasivos que podem caracterizar algum tipo de assédio, tendo o conhecimento prévio e bem fundamentado esses jovens terão atenção, cuidado e responsabilidade com essas questões (ALENCAR et al., 2008).

Outro sim é que a educação sexual tem papel fundamental no planejamento familiar, pois através dela esses indivíduos terão contato com métodos contraceptivos, que são fortes aliados no controle de natalidade (MATOS et al., 2011).

Brasil (2017) define que o planejamento familiar é um conjunto de ações que auxiliam as pessoas que pretendem ter filhos e também quem prefere adiar o crescimento da família.

O Planejamento familiar ajuda no controle da natalidade, auxilia o casal no controle de gastos, na qualidade de vida. Santos e Gomes (2014) afirma que o planejamento familiar possibilita aos indivíduos intervalar e limitar as gestações de acordo com sua vontade, essas ações repercutem diretamente no impacto na saúde e bem-estar, bem como sobre o resultado de cada gestação, uma vez que permite seu espaçamento adequado, e pode atrasar a gravidez em mulheres jovens, reduzindo os riscos de problemas de saúde e de mortalidade materna e infantil.

## **4 CONCLUSÕES**

A gravidez na adolescência é uma problemática de saúde pública que acaba tendo um efeito cascata agregado pelo surgimento de problemas social, econômico e psicológicos. Ao passar dos anos, as estimativas crescem e param, raramente diminuem, o que não é um avanço para a saúde de meninas e mães que necessitam de uma ajuda especializada para prevenir ou lidar com uma gravidez precoce. Com os levantamentos e dados obtidos no presente trabalho é possível concluir que os números são alarmantes, se faz necessário a tomada de medidas preventivas, investimento em políticas públicas precisam ser tomados de forma emergencial para a mitigação dessas questões. É necessário fomentar a educação sexual, seja ela no ensino formal ou de maneira informal como palestras em locais públicos e com grandes números de adolescentes, informação em redes sociais de maneira que esses públicos alvos se sensibilizem para assim tomarem ciência de suas responsabilidades e formas de se proteger.

Hoje existem várias metodologias que podem ser aplicadas dentro das escolas onde poderia elevar o grau de consciência entre os jovens de forma dinâmica e ativa como divisão de grupos, pesquisas e jogos fortalecendo a edificação de uma consciência que além de prevenir, projeta a si e aos que vivem ao seu redor uma segurança emocional, porém, para isso acontecer, o trabalho precisa ser intenso e persistente, visto que as molduras sociais aprisionam e ferem a mente dos adolescentes deixando marcas de uma vida toda, onde tudo poderia ser modificado com uma simples abertura de pais, alunos, professores, e incentivo do governo

renascendo pessoas abertas e informadoras sobre educação sexual e suas consequências no mundo moderno.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AZEVEDO, Walter Fernandes de et al. Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature. **Einstein (São Paulo)**, [s.l.], v. 13, n. 4, p.618-626, 9 jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

Black AY, Fleming NA, Rome ES. Pregnancy in adolescents. *AdolescMedStateArt*

BRASIL, Governo do. **Planejamento familiar**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2011/09/planejamento-familiar>>.

Acesso em: 06 set. 2011.

CANTANTE, Ana Paula da Silva e Rocha. **A SEXUALIDADE NOS JOVENS NA PERSPETIVA DOS ESTUDANTES DO ENSINO SUPERIOR: DO CONCEITO À PRÁTICA**. 2013. 391 f. Tese (Doutorado) - Curso de Educação, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias Faculdade de Ciências Sociais, Educação e Administração Instituto de Educação, Lisboa, 2013.

MOREIRA, Maria Elizabeth Lopes et al. **Quando a vida começa diferente o bebê e sua família na UTI neonatal**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003. 192 p.

CARRERA, Dra. Sara Amneris Urgellés et al. Comportamiento sexual y aborto provocado en adolescentes y jóvenes de escuelas de educación superior. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**., La Habana, v. 38, n. 4, p.549-557, 2012.

CERQUEIRA-SANTOS, Elder. GRAVIDEZ NA ADOLESCÊNCIA: ANÁLISE CONTEXTUAL DE RISCO E PROTEÇÃO. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v. 15, n. 1, p.73-85, jan. 2010.

**CHILD AND ADOLESCENT HEALTH AND DEVELOPMENT: PROGRESS REPORT 2009: HIGHLIGHTS**. France: Who Library Cataloguing-in-publication Data, 2009.

CRUZ, Jorge Carlos Díaz. **Estratégia de intervenção educativa para prevenir a gravidez na adolescência**. 2014. 18 f. Monografia (Especialização) - Curso de Saúde da Família, Universidade do Estado do Rio de Janeiro Universidade Aberta do Sus, Rio de Janeiro, 2014

DATASUS. **Estatística de Nascidos Vivos**. Disponível em: <Tabnet DATASUS>. Acesso em: 09 out. 2018.

DINIZ, Debora et al. Pesquisa Nacional de Aborto 2016. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.653-660, fev. 2017. FapUNIFESP (SciELO).

GESTAÇÃO NA ADOLESCÊNCIA: RISCOS DE UMA PROBLEMÁTICA  
EMERGENTE DO SÉCULO XXI

E, Wilson. Risk of early sexual initiation and pregnancy among youth reported to the child welfare system. **Child Welfare**, Eua, v. 93, n. 1, p.47-127, 2014

GRAVENA, Angela Andréia França et al. Idade materna e fatores associados a resultados perinatais. **Acta Paulista de Enfermagem**, [s.l.], v. 26, n. 2, p.130-135, 2013. FapUNIFESP (SciELO).

GUERRERO, Gilberto Enrique Menéndez et al. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2012; 38(3)333-342 <http://scielo.sld.cu> 333OBSTETRICIAEI embarazo y sus complicaciones en la madre adolescente. **Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología**, Minas, p.333-342, 2012.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar**. Disponível em: <IBGE, IBGE. Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar. 2015. Disponível em: Acesso em: 11 out. 2018

IV JORNADA DE ENFERMAGEM, 2017, Natal. **Anais da Jornada de Enfermagem**. Natal, Rn: Unifacex, 2017. 168 p

LOPES, Ildete Dias Ramalho. **DST's - SEXUALIDADE NA ADOLESCÊNCIA: MEIOS DE PREVENÇÃO**. 2013. 33 f. TCC (Graduação) - Curso de Atenção Básica em Saúde, Universidade Federal de Minas Gerais, Teófilo Otoni, 2013.

MENDES, Karina dal Sasso et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p.758-764, 2008.

MOURA, Laís Norberta Bezerra de et al. Planejamento familiar: uso dos serviços de saúde por jovens com experiência de gravidez. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.853-863, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO).

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Organização Mundial da Saúde divulga novas estatísticas mundiais de saúde**. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5676:organizacao-mundial-da-saude-divulga-novas-estatisticas-mundiais-de-saude&Itemid=843](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5676:organizacao-mundial-da-saude-divulga-novas-estatisticas-mundiais-de-saude&Itemid=843)>. Acesso em: 17 maio 2018.

ONU, Organizações das Nações Unidas. **Taxa de gravidez adolescente no Brasil está acima da média latino-americana e caribenha**. Disponível em: <ONUBR. Organização das Nações Unidas no Brasil. Disponível em:>. Acesso em: 28 fev. 2018

PHIPPS, Maureen G.; NUNES, Anthony P. Assessing Pregnancy Intention and Associated Risks in Pregnant Adolescents. **Maternal And Child Health Journal**, [s.l.], v. 16, n. 9, p.1820-1827, 10 dez. 2011. Springer Nature.

PINHEIRO, Thiago Félix; CALAZANS, Gabriela Junqueira; AYRES, José R. C. Mesquita. Uso de Camisinha no Brasil: um olhar sobre a produção

GESTAÇÃO NA ADOLESCÊNCIA: RISCOS DE UMA PROBLEMÁTICA  
EMERGENTE DO SÉCULO XXI

acadêmica acerca da prevenção de HIV/Aids (2007-2011). **Temas em Psicologia**, [s.l.], p.815-836, 2013. Associação Brasileira de Psicologia.

SANTOS, Carolina Carbonell dos et al. A vivência da gravidez na adolescência no âmbito familiar e social. **Revista de Enfermagem da Ufsm**, [s.l.], v. 4, n. 1, p.105-112, 10 jul. 2014. Universidade Federal de Santa Maria.

SANTOS, Nilma Lázara de Almeida Cruz et al. Gravidez na adolescência: análise de fatores de risco para baixo peso, prematuridade e cesariana. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.719-726, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO).

SANTOS, Rita de Cássia Andrade Neiva et al. Realities and perspectives of adolescent mothers in their first pregnancy. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s.l.], v. 71, n. 1, p.65-72, fev. 2018. FapUNIFESP (SciELO).

TABORDA, Joseane Adriana et al. Consequências da gravidez na adolescência para as meninas considerando-se as diferenças socioeconômicas entre elas. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.16-24, mar. 2014. FapUNIFESP (SciELO).

**TEENAGE PREGNANCY: A PSYCHOPATHOLOGICAL RISK FOR MOTHERS AND BABIES?** Psychiatr Danub, 27 set. 2015.

WHO, World Health Organization. **Adolescent pregnancy**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>>. Acesso em: 23 fev. 2018.

## CAPÍTULO 45

# IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO: UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Thiago Afonso Rodrigues MELO<sup>1</sup>

Ítalo Assis Bezerra da SILVA<sup>1</sup>

Fernanda Silva WANDERLEY<sup>1</sup>

Wallace Entringer BOTTACIN<sup>2</sup>

Walleri Christini Torelli REIS<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Doutorando da Universidade Federal do Paraná, UFPR; <sup>3</sup> Orientadora/Professora do DCF/ UFPB;  
thiagomelo.ipfarm@gmail.com

**RESUMO:** A depressão é um problema de saúde pública. Estima-se que até 2020 essa doença será a maior responsável por absenteísmo e redução da qualidade de vida da população. Existe relação entre a depressão e o aumento de morbimortalidade, utilização dos serviços de saúde, bem como à adesão reduzida aos regimes terapêuticos. Nesse contexto, destacam-se os serviços farmacêuticos clínicos como essenciais para melhorar a adesão terapêutica e desfechos em saúde. Sendo assim, o objetivo desta *overview* foi determinar o impacto do farmacêutico no cuidado a pacientes com depressão. Para isso, foi realizada uma *overview* de revisões sistemáticas sobre o tema, com busca na base de dados Pubmed, recuperando artigos a partir de 2013. Após triagem, seleção e elegibilidade foram incluídas 3 revisões sistemáticas. Através de metassíntese, foi possível identificar um impacto global misto sobre o impacto do farmacêutico na depressão. Alguns estudos mostraram resultados globais neutros, entretanto, isso pode está relacionado com a utilização de diferentes escalas que mensuram a gravidade clínica da depressão. Uma estudo mostrou diminuição na gravidade da

depressão, quando o farmacêutico participou de uma equipe multidisciplinar de saúde, mas um efeito neutro quando a intervenção desse profissional foi uniprofissional. Diante dos resultados concluímos que apesar da incongruência da literatura, o cuidado farmacêutico parece apresentar uma tendência a melhora de desfechos.

**Palavras-chave:** Depressão. Farmacêutico clínico. *Overview*.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão representa um desafio substancial para a saúde pública no mundo, visto que em 2020 será a doença com mais causa de incapacidade para o trabalho, o que está relacionado com gastos financeiros e sociais para o governo, muito mais do que as doenças cardíacas e o câncer. É definida como um transtorno mental comum, resultado de uma complexa interação entre fatores sociais, psicológicos e biológicos (WHO, 2017).

Nesse contexto, é fundamental diferenciar a tristeza da depressão. A primeira é um estado momentâneo causado por perdas, lembranças de momento difíceis, desilusões ou fim de relacionamentos. Esses sentimentos tendem a ser passageiros, cujos sintomas diminuem com o decorrer do tempo e a pessoa consegue voltar sua rotina normal. Quando esses sintomas persistem por mais de duas semanas e são acompanhados de apatia, desesperança, indiferença, apresentam-se sinais claros de depressão (LIMA et al., 2016).

Essa doença é caracterizada por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou baixa autoestima, distúrbio do sono ou do apetite, sensação de cansaço e falta de

concentração, que podem limitar ou diminuir as capacidades funcionais dos indivíduos, bem como tem o potencial de afetar os relacionamentos e a capacidade de gerenciar as responsabilidades diárias (DARÉ, 2016).

Ao longo da história, os sintomas dos transtornos depressivos foram relatados desde a antiguidade, sob o nome de *melancolia* e, assim como nos dias atuais, naquela época, já se associava o problema a causas fisiológicas, como a bile negra, cujos cidadãos da época acreditavam ser uma substância liberada pelo fígado em estados patológicos. De forma geral, nunca se encontrou evidências que comprovassem essa teoria, o que fez com que a depressão fosse associada a causas religiosas e intelectuais, até a publicação do compêndio de psiquiatria em 1883, pelo psiquiatra Emil Kraepelin, que defendeu haver uma base biológica para a depressão (FRANCO, 2016).

Hodiernamente, a depressão é entendida como uma doença psiquiátrica que está associada a um maior risco de morbidade e mortalidade, ao aumento na utilização dos serviços de saúde, à negligência no autocuidado, à adesão reduzida aos regimes terapêuticos, bem como a maiores riscos de suicídio (FERREIRA, 2018).

Cada vez mais, estudos vêm tentando elucidar a fisiopatologia dessa doença, cuja sua etiologia parece estar relacionada com fatores hereditários e alterações no funcionamento neuroendócrino e da estrutura anatômica cerebral, todos em consonância com fatores ambientes estressores, sendo estas as bases para o tratamento farmacológico eficaz (JUSTINA et al., 2013).

O tratamento do transtorno depressivo maior pode ser feito de três formas, através da farmacoterapia, da psicoterapia



e, em casos resistentes, pode ainda ser utilizadas terapias de estimulação, como estimulação magnética transcraniana e eletroconvulsoterapia (CRAIGHEAD et al., 2014).

Os medicamentos antidepressivos são caracterizados conforme a sua estrutura química e função, sendo escolhidos para o paciente com base em critérios de segurança e tolerabilidade. Dessa forma, os medicamentos de primeira linha para o tratamento da depressão são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), como escitalopram, fluoxetina e paroxetina, os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (ISRNs), como venlafaxina e duloxetina, além dos antidepressivos atípicos, como a bupropiona e a mirtazapina. Existem ainda outras classes de antidepressivos, como os tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase, mas possuem menor tolerabilidade e segurança e, por isso, devem ser reservados para casos de falha nos medicamentos de primeira linha. Ademais, existem vários subtipos clínicos de depressão, como por exemplo a psicótica, sendo o padrão de tratamento associar um antipsicótico ao tratamento antidepressivo (APA et al., 2013).

A psicoterapia, por sua vez, é um tratamento fundamental para a melhoria da qualidade de vida do paciente com depressão, sendo a terapia cognitivo-comportamental de eficácia comprovada no manejo do transtorno depressivo maior (CRAIGHEAD et al., 2014).

Todavia, apesar de serem conhecidos tratamentos eficazes para o manejo da depressão, apenas 50% dos afetados por essa doença são devidamente tratados. Além disso, a taxa de adesão ao tratamento de pacientes já diagnosticados com o transtorno depressivo é a mais baixa quando comparados com outros pacientes que fazem uso de

medicamentos que agem no sistema nervoso central. Nesse contexto, a não-adesão ao tratamento antidepressivo aumenta as despesas econômicas para o sistema de saúde, visto que possibilita uma associação positiva entre a falta de tratamento e os internamentos hospitalares. Nos Estados Unidos, por exemplo, o ônus econômico associado a transtorno de humor é estimado em 210,5 bilhões de dólares, incluindo custos diretos e indiretos (READDEAN et al., 2017).

Diante desse contexto, destaca-se a figura do profissional farmacêutico, visto que tem um papel único no tratamento contínuo de pacientes ambulatoriais e lida com as mais diversas condições clínicas, incluindo transtornos psiquiátricos, em que age melhorando a adesão terapêutica do paciente e seguindo protocolos clínicos de acompanhamento, reduzindo, dessa forma, os gastos em saúde por prevenir as internações e reinternações hospitalares (KLANG et al., 2015)

Além disso, o farmacêutico clínico no manejo da depressão realiza orientações sobre o uso de medicamentos antidepressivos, monitora a terapia prescrita com base em critérios de eficácia e segurança e intervem, quando necessário, afim de garantir o melhor tratamento para o paciente (GARSKE et al., 2016).

Sendo assim, a presente *overview* de revisões sistemáticas teve por objetivo determinar o impacto do farmacêutico clínico no cuidado a pacientes com transtorno depressivo maior, afim de destacar a figura desse profissional no contexto de transtornos mentais.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

### Busca e extração

Foi realizada uma *overview* de revisões sistemáticas que abordavam o cuidado farmacêutico em pacientes com depressão seguindo as recomendações *PRISMA* e *Cochrane*. A busca foi realizada no *Pubmed* em 22 de outubro de 2018. Foram recuperados artigos publicados a partir de 2013. Optamos pelo *Pubmed* como base de dados considerando a sua ampla indexação de revistas na área da saúde.

### Estratégia de busca utilizada no *Pubmed*

*("Depression"[MeSH] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR Depression[TIAB]) AND ("Pharmaceutical care"[TIAB] OR "Pharmaceutical Services"[MeSH] OR "Clinical Pharmacy"[TIAB]) AND (systematic review[PT] OR meta-analysis[PT] OR systematic review[TIAB] OR meta-analysis[TIAB] OR systematic[SB] OR meta-analysis[MeSH Terms]) NOT (randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR random allocation[MeSH Terms]) AND has abstract.*

A triagem inicial foi realizada por meio da leitura de títulos e resumos, tendo como objetivo principal a seleção de revisões sistemáticas que abordassem o cuidado farmacêutico em depressão. Posteriormente, seguiu-se com avaliação através de leitura na íntegra. Foram excluídas revisões narrativas, estudos clínicos e não clínicos, *overview* e artigos que não tratavam sobre o cuidado farmacêutico.

## **Extração de dados**

A extração de dados foi realizada através de planilha do Excel® previamente padronizada pelos autores, de maneira que contemplasse as principais características e resultados encontrados por cada revisão sistemática avaliada.

## **Avaliação da qualidade**

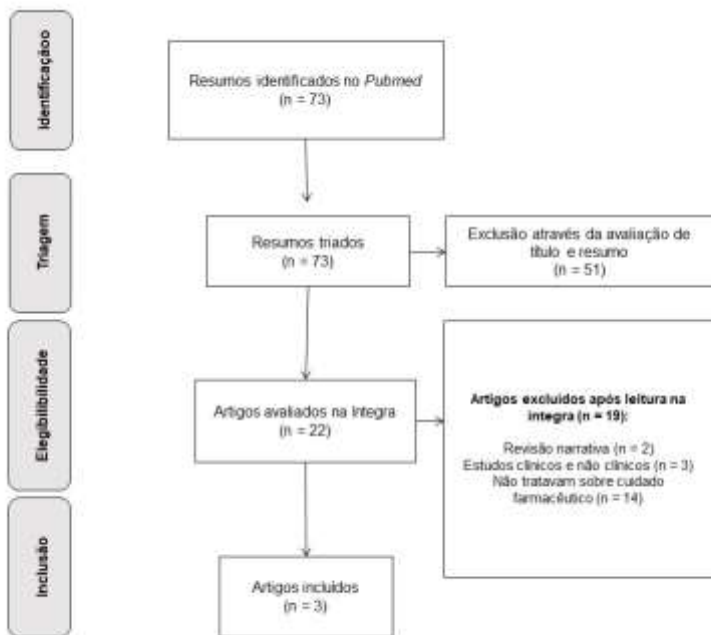
A avaliação da qualidade de cada revisão sistemática foi realizada através da escala R-AMSTAR, com utilização de 11 domínios. Escore percentual foi elencado considerando a pontuação total obtida em relação à pontuação aplicável a revisão avaliada.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Através da estratégia de busca utilizada foram identificados 73 artigos. Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 51 artigos que não se enquadravam no período de tempo estipulado (2013 - 2018). Os 22 artigos restantes foram lidos integralmente e aplicados os devidos critérios de exclusão e inclusão, tendo sido selecionados 3 artigos de revisões sistemáticas para análise (Figura 1).

IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO:  
UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

**Figura 1.** Diagrama prisma para mapeamento do processo de *overview* das revisões sistemáticas



Fonte: MELO, 2018.

IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO:  
 UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

**Tabela 1.** Revisões sistemáticas incluídas que avaliaram o impacto do cuidado farmacêutico no paciente com depressão

<b>Autor, ano</b>	<b>Foco da revisão</b>	<b>Desfechos de processo</b>	<b>Desfechos clínicos, humanísticos e/ou econômicos</b>	<b>Efeito global</b>
BABAR et al., 2017.	Avaliar o impacto do cuidado farmacêutico em pacientes com diversas condições de saúde	Melhora da adesão terapêutica	Os desfechos foram mistos. Em um ECR houve uma diminuição da gravidade clínica da depressão, o que não foi observado no outro estudo.	+/-
MILOSAVLJEVIC, 2018.	Avaliar a eficácia de intervenções farmacêuticas na com o objetivo de melhorar a adesão dos pacientes e os resultados clínicos.	Melhora da adesão terapêutica	Nos 3 estudos clínicos randomizados incluídos nesta revisão sistemática não houve diferença estatística em relação ao grupo controle.	0
NIZNIK et al., 2017.	Avaliar o impacto da farmácia clínica no cuidado ao paciente através do serviço de telemedicina.	Melhora da adesão terapêutica	Os desfechos foram positivos, com aumento da chance de remissão e diminuição da severidade da depressão.	+

Fonte: MELO, 2018

**Características das revisões sistemáticas incluídas**

## IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO: UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Os estudos selecionados para essa *overview* foram realizados em diferentes países e tiveram como alvo pacientes com depressão, na presença ou ausência de outras condições crônicas. Os períodos de acompanhamento variaram de 3 a 12 meses, e o acompanhamento pelo profissional farmacêutico foi realizado por meio de consultas presenciais, via web ou contato telefônico.

A maioria das intervenções farmacêuticas observadas foram relacionadas à educação em saúde, mudanças em relação à adesão do paciente, modificando sua atitude em relação ao medicamento e gestão da doença. Em alguns estudos essas intervenções supracitadas foram utilizadas de maneira isolada ou em conjunto, sendo os desfechos clínicos, humanísticos e/ou econômicos sintetizados na tabela 1.

### **Cuidado farmacêutico no paciente com depressão**

BABAR (2017) e colaboradores, através de uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados, analisaram o impacto do cuidado farmacêutico em diversas condições de saúde, dentre elas a depressão, tanto em ambientes comunitários, como em ambientes hospitalares. A estratégia de busca selecionou artigos entre 2004 e janeiro de 2017, tendo sido incluídos 54 estudos clínicos randomizados, dos quais 2 destes tratavam especificamente do cuidado farmacêutico em pacientes com depressão.

Por meio desses estudos, foi possível observar, através de resultados que medem a gravidade clínica da depressão, um impacto global misto das intervenções realizadas pelos farmacêuticos, visto que em um deles as intervenções realizadas mostraram diferença estatística em relação ao grupo

controle, enquanto que o segundo estudo não mostrou diferença estatística, quando avaliada a gravidade clínica da doença. Em contrapartida, levou a mudanças significativas na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) (BABAR et al., 2017).

Os estudos se diferenciam tanto em relação às intervenções realizadas, como nos tipos de questionários para avaliar o comportamento depressivo dos pacientes. O primeiro estudo realizou intervenções de acordo com o Método Dáder, recebendo visitas a cada 30 dias ou mais frequentemente, se necessário, e cedendo informações orais e escritas sobre a doença e o tratamento para o paciente. Além disso, foi utilizado o inventário de depressão de Beck, afim de mensurar a gravidade clínica da depressão. Em contrapartida, o segundo estudo focou na melhora da adesão, na QVRS e no acompanhamento e monitorização do paciente. Ademais, foi utilizado o *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) para análise da gravidade clínica da depressão.

Embora os dois trabalhos sejam estudos clínicos randomizados (ECR), as diferenças encontradas nos desfechos clínicos entre eles, possivelmente pode se dar devido a heterogeneidade dos dois artigos, como as diferentes escalas para análise do comportamento depressivo e as intervenções realizadas.

Ainda nesse sentido, um outro trabalho, dessa vez realizado por MILOSAVLJEVIC (2017), investigou a eficácia das intervenções realizadas por farmacêuticos comunitários na adesão terapêutica de pacientes com as mais diversas condições clínicas, incluindo a depressão. Nesse estudo, foi realizado uma estratégia de busca que contemplasse artigos a partir de outubro de 2015, sendo a maioria de estudos clínicos



IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO:  
UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

randomizados, que foram realizados nos Estados Unidos, Bélgica e Holanda. 26 artigos foram incluídos, após os critérios de exclusão, dos quais 3 deles tratavam de cuidado farmacêutico na depressão. Além disso, todos os estudos avaliaram a adesão à medicação como um desfecho e, como critério de avaliação, utilizaram registros de dispensação em farmácia e um questionário de auto relato. Os trabalhos não mostraram diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo controle.

Resultados diferentes foram observados por READDEAN (2017) e colaboradores em uma revisão sistemática com metanálise, que avaliou o impacto das intervenções farmacêuticas clínicas na adesão terapêutica de pacientes com depressão. O trabalho indica um impacto global positivo do farmacêutico clínico na adesão aos medicamentos antidepressivos, visto que as chances do paciente aderir a essa classe de medicamentos aumentou em duas vezes e meia, após intervenção farmacêutica.

A discrepância entre os estudos, provavelmente, deve-se ao fato de que os três estudos que avaliaram o controle dos sintomas depressivos utilizaram ferramentas para avaliação da depressão diferentes, sendo o Inventário de Depressão de Beck-II, Saúde do Paciente Questionnaire (PHQ-9) e a Lista de Verificação de Sintomas Hopkins (SCL-13), o que pode ter contribuído para os resultados observados.

Ademais, na revisão sistemática de MILOSAVLJEVIC (2017) foram incluídos não apenas estudos clínicos randomizados, mas também estudos observacionais, que apresentam uma qualidade metodológica menor, porque podem possuir viés do pesquisador envolvido.

IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO:  
UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Ainda nesse âmbito, NIZNIK (2017) e colaboradores, por sua vez, estudaram a influência do profissional farmacêutico inserido em uma equipe multidisciplinar e o seu impacto na saúde dos pacientes, através do serviço de telemedicina ou telefarmácia. A estratégia de busca selecionou artigos até maio de 2016, tendo sido selecionados 34 estudos, dos quais 3 estudos tratavam de cuidado a pacientes com transtorno depressivo maior.

Dois destes trabalhos tratavam do farmacêutico inserido em uma equipe multidisciplinar, cujo desenho metodológico foram estudos clínicos randomizados. O terceiro estudo é de carácter não randomizado, do tipo piloto, e trata do farmacêutico em contato direto com o paciente. Além disso, o estudo foi realizado tanto em pacientes ambulatoriais, como em pacientes não ambulatoriais.

A telemedicina é o uso de informações médicas trocadas de um meio de informação eletrônico para outro com o objetivo de melhorar a saúde do paciente. Podem ser realizadas interações telefônicas, transmissão eletrônica de dados clínicos, além de alertas e mensagens. Os resultados destes estudos nos mostram que, quando o farmacêutico estava dentro de uma equipe multidisciplinar, os pacientes envolvidos no atendimento, que era realizado por meio de consultas telefônicas, apresentaram menor escore para depressão e uma maior taxa de remissão para a doença. Em contrapartida, o estudo piloto que avaliou o papel do farmacêutico no cuidado ao paciente com transtorno depressivo através de serviço telefônico não mostrou diferença estatisticamente significativa, quando comparado ao grupo sem intervenção, concluindo, portanto, que o atendimento multiprofissional foi mais eficaz do que uniprofissional (ATA, 2016).

Além disso, essas diferenças possivelmente podem estar relacionadas com a qualidade dos estudos, visto uma melhor solidez metodológica nos estudos conduzidos por estudos clínicos randomizados.

## **Avaliação da qualidade**

A avaliação da qualidade das revisões sistemáticas foram plotadas na tabela 2. O escore médio R-AMSTAR das revisões foi de 26 SD 2,88, o que representa uma conformidade com os critérios de qualidade. Através dessa análise, utiliza-se uma ferramenta, que contém 11 questões relacionadas à qualidade da revisão. Com base em critérios determinados todas as questões devem ser pontuadas de 1 a 4. A soma de todas as pontuações é o escore geral de qualidade da revisão sistemática.

Os resultados da análise demonstraram uma queda na qualidade das revisões sistemáticas no tange ao quesito 9, 10 e 11, que tratam respectivamente dos métodos utilizados para combinar os estudos (avaliar homogeneidade e heterogeneidade), da análise da possibilidade de viés da publicação, por meio de gráficos como gráfico de funil ou testes estatísticos, como o teste de regressão de Egger. O quesito 11 trata da inclusão clara dos conflitos de interesse.

**Tabela 2.** Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas  
 Segundo R-AMSTAR

Autor, ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total score	%score
BABAR et al., 2017	3	3	3	3	3	4	3	3	1	2	1	29	65,91
MILOSAVLJEVIC, 2018.	3	2	3	3	2	3	2	2	1	1	1	23	52,27
NIZNIK et al., 2017.	4	2	3	3	3	3	2	2	1	1	2	26	59,09

## 4 CONCLUSÕES

Tendo em vista os resultados encontrados nessa *overview*, fica claro a divergência do impacto do cuidado farmacêutico em desfechos. Isso reitera a necessidade da realização de novos estudos primários, com rigor metodológico e desenhos padronizados, afim de obter resultados mais robustos. Entretanto, existe uma tendência global favorável no que tange a importância do farmacêutico na gestão da doença, acompanhamento farmacoterapêutico, educação em saúde e na melhora do autocuidado do paciente com transtorno depressivo maior.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- APA. American Psychiatric Association. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5ª edição. Washington, 2013.
- ATA. American Telemedicine Association. **Core Operational Guidelines for Telehealth Services Involving Provider-Patient Interactions**. 2016.

IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO:  
UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

BABAR, Z. U.; KOUSAR, R.; MURTAZA, G.; AZHAR, S.; KHAN, S. A.; CURLEY, L. Randomized controlled trials covering pharmaceutical care and medicines management: A systematic review of literature. **Research in Social & Administrative Pharmacy**, v. 14, n.6, p. 521-539, 2017.

CRAIGHEAD, W. E.; DUNLOP, B. W. Combination psychotherapy and antidepressant medication treatment for depression: for whom, when, and how. **Annual Review of Psychology**, v. 65 p. 267-300, 2014.

DARÉ, P. K.; CAPONI, S. N. Cuidado ao indivíduo com depressão na atenção primária em saúde. **ECOS – Estudos contemporâneos da subjetividade**, v. 7, n. 1, p. 12-24, 2016.

FERREIRA, K. V.; MELO, N. I. Depressão em idosos: o papel do profissional farmacêutico. **Revista Psicologia Saúde e Debate**, v. 4, n. 1, p. 44-60, 2018.

FRANCO, S. M.; COSTA, F. Z. N.; LEÃO, A. L. M. S. Depressão: mal do século ou demanda do século. **Revista de Estudos Organizacionais e Sociedade**, v. 3, n. 6, p. 325-373, 2016

GARSKE, C. C. D.; FREITAS, A. P.; BRIXNER, B.; MACHADO, E.O.; SCHNEIDER, A. P. H. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes atendidos em pronto socorro em um hospital de ensino. **Revista Saúde Santa Maria**, v. 42, n. 1, p. 114-119, 2016.

JUSTINA, E. Y. D.; SABADDIN, H.; TAKADURA, E. T.; ARRUDA, G.; FOLLADOR, F. A. C. Depressão: revisão teórica. **II CONAPE**, v. 1, n.1, p. 1-16, 2013.

KLANG, S. H.; BEN-AMNON, Y.; COHEN, Y.; BARAK, Y. Community pharmacists' support improves antidepressant adherence in the community. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 30, n. 6, p. 316-325, 2015.

LIMA, A. M. P.; RAMOS, J. L. S.; BEZERRA, I. M. P.; ROCHA, R. P. B; BATISTA, H. M. T.; PINHEIRO, W. R. Depressão em idoso: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 6, n. 2, p. 97-103, 2016.

MILOSAVLJEVIC, A.; ASPDEN, T.; HARRISON, J. Community pharmacist-led interventions and their impact on patients medication adherence and other health outcomes: a systematic review. **The International journal of pharmacy practice**, v. 26, n. 5, p. 387-397, 2018.

NIZNIK, J. D.; HE, H.; KANE-GILL, S. L. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care

IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO:  
UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

setting: A systematic review. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 14, n. 8, p. 707-717, 2017.

READDEAN, K. C.; PARROTT, S.; HEUER, A. J. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis.

**Research in Social & Administrative Pharmacy**, v. 14, n. 4, p. 321-331, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Depression and Other**

**Common Mental Disorders**. Genebra, 2017. Disponível em: <

<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>>. Acesso em 18 Nov. 2018.

## CAPÍTULO 46

# IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES *MELLITUS*: UMA *OVERVIEW* DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Camila Maria Cordeiro DIAS<sup>1</sup>

Maria Thaynan de Lima CARVALHO<sup>1</sup>

Rafael Lima Marinho PAIVA<sup>1</sup>

Wallace Entringer BOTTACIN<sup>2</sup>

Walleri Christini Torelli REIS<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> MSc. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFPR; <sup>3</sup> Orientadora/ Professora do DCF/ UFPB.  
[camilamcordeirodias@gmail.com](mailto:camilamcordeirodias@gmail.com)

**RESUMO:** O diabetes *mellitus* é uma doença crônica, no qual a produção ou uso da insulina pelo organismo não ocorre da maneira fisiologicamente adequada, podendo acarretar complicações ao paciente. Dessa forma, é importante a atuação do farmacêutico como profissional do cuidado nos desfechos do paciente. Diante disso, objetivou-se avaliar os resultados de múltiplas revisões sistemáticas sobre o impacto do cuidado farmacêutico nos desfechos de processos clínico humanísticos e econômicos em pacientes com diabetes *mellitus*. Para isso, a base de dados utilizado foi o *Pubmed*, seguindo as recomendações PRISMA e Cochrane. A extração de dados foi realizada em planilhas do Excel®. Após a triagem, foram incluídas 5 revisões sistemáticas, três avaliaram desfechos de processo, onde a adesão à farmacoterapia foi o principal benefício, e outras quatro analisaram o impacto das intervenções farmacêuticas em desfechos clínicos, apresentando benefícios na diminuição de hemoglobina glicada, controle do perfil lipídico e pressão arterial sistêmica, apenas uma citou a avaliação dos desfechos humanísticos com

## IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

resultados inconclusivos e estudos escassos sobre a qualidade de vida e nenhuma citou desfechos econômicos. Quanto às intervenções farmacêuticas, as mais citadas foram a educação em saúde e programas de acompanhamento. Sendo assim, foi comprovado o impacto positivo do cuidado farmacêutico nos desfechos de processo e clínico, porém a escassez de evidências não permitiu conclusões robustas sobre desfechos humanísticos e econômicos.

**Palavras-chave:** Cuidado Farmacêutico. Diabetes *Mellitus*. *Overview*.

### 1 INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica não transmissível caracterizada por distúrbios metabólicos, no qual as células beta pancreáticas, não produzem insulina ou o organismo não a emprega de maneira fisiologicamente adequada. Essa doença é considerada um problema de saúde em todos os países, que vem aumentando consideravelmente devido a urbanização, industrialização, transição epidemiológica, transição nutricional, sedentarismo e maior prevalência da obesidade (ADA, 2018). Visto que, por interferir diretamente na qualidade de vida, cerca de 415 milhões de indivíduos entre 20 e 79 anos possuem DM no mundo, estima-se que até 2040 esse número aumente para 642 milhões. No Brasil, o número de pacientes com diabetes cresceu para, aproximadamente, 14,2 milhões (IDF, 2015).

A principal característica do DM é o acúmulo de glicose no sangue, também chamado de hiperglicemia, oriunda da falta de insulina ou um defeito na sua ação, que compromete a entrada da glicose nas células teciduais. Nesse contexto, o



## **IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

mesmo pode ser classificado em tipo 1, tipo 2, gestacional e secundário a outras patologias (SILVERTHORN, 2016).

Devido a um processo imunológico o organismo do indivíduo provome a autodestruição das células beta pancreáticas, acarretando numa deficiência total ou quase total de insulina no corpo, caracterizando o diabetes mellitus do tipo 1. Entre os pacientes diagnosticados com DM, cerca de 5% a 10% apresentam o DM do tipo 1, nesse caso a única alternativa terapêutica é o uso crônico da insulina (SBD, 2017).

No diabetes do tipo 2 a insulina é produzida pelas células beta pancreáticas, porém, ocorre o comprometimento tanto da ação quanto da secreção da insulina, apresentando retardo na resposta do organismo à ingestão de glicose, demonstrando deficiência ao transportar a glicose pra dentro das células aumentando sua concentração no sangue (SILVERTHORN, 2016). Neste tipo de manifestação de diabetes, estão incluídos 90% dos casos (SBD, 2017).

As complicações do diabetes são categorizadas como distúrbios microvasculares e macrovasculares, que levam ao desenvolvimento de retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica (RANG et al, 2016). Além disso, atrelado ao DM ocorre o desenvolvimento de problemas nos sistemas musculoesquelético e digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer (ADA, 2018).

Diante disso, o profissional da área da saúde apresenta papel central para contribuição do controle do DM, melhoria da qualidade de vida, prevenção e acompanhamento das comorbidades (GRAFFIGNA et al., 2016). Nesse contexto, o farmacêutico como profissional do cuidado, assume posições

## **IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

estratégicas no sistema de saúde devido à sua acessibilidade ao paciente, gerando excelentes contribuições para o prognóstico dos pacientes com DM, influenciando diretamente no gerenciamento desta condição clínica (CFF, 2016).

Sendo assim, o farmacêutico no âmbito da sua prática, presta serviços que visam permitir que pacientes com diabetes obtenha maior controle e gestão da sua condição clínica. Para isso, utiliza-se de consultas farmacêuticas, práticas para a educação do paciente sobre automonitoramento e autogerenciamento, mudanças no estilo de vida, orientação sobre exames e melhora na adesão a terapia medicamentosa. Recentemente, foi observada a eficácia das intervenções farmacêuticas através de revisões sistemáticas, onde foi demonstrado seu impacto positivo nos desfechos clínicos. A redução de impactos nas complicações relacionadas ao diabetes, como também a redução de morbidade e mortalidade, estão intimamente relacionadas as intervenções farmacêuticas realizadas (MOHER et al., 2015).

Ao decorrer dos anos, o profissional farmacêutico assume uma mudança na abordagem do serviço prestado, que passou a ser principalmente voltado para o paciente, por meio das intervenções farmacêuticas (ZANELLA; AGUIAR; STORPIRTIS, 2015). Para demonstrar as evidências e a qualidade desses serviços existem inúmeras literaturas publicadas, que avalia o impacto de serviços da farmácia clínica em diferentes grupos de pacientes. Além disso, existem inúmeros estudos que visam fornecer evidência do valor e viabilidade de publicações sobre intervenções farmacêuticas em pacientes que apresentam doenças crônicas não transmissíveis como o diabetes, lançando mão do uso de

## **IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

revisões sistemáticas (WORSWICK; WAYNE; BENNETT, 2013).

A revisão sistemática é um método científico, que consiste em uma síntese de estudos primários de um tema específico em uma determinada área da ciência. Trata-se de um estudo secundário, obtido de uma estratégia previamente definida, transparente e reprodutível, reduzindo a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos. Esses tipos de estudos são frequentemente considerados formas mais elevadas de evidências disponíveis que são utilizados para auxiliar a tomada de decisão clínica, contribuir para o planejamento de pesquisas clínicas, auxiliar nas intervenções terapêuticas, promover a atualização de profissionais de saúde (PIMENTA, 2015).

Quando existem inúmeras revisões sistemáticas sobre uma determinada questão particular, como o diabetes, torna-se necessária a compilação e a análise dessas evidências por meio de uma Overview de revisões sistemáticas. Diante disso, os objetivos desse trabalho foram sintetizar e avaliar os resultados de múltiplas revisões sistemáticas sobre o impacto do cuidado farmacêutico nos desfechos de processo, clínicos, humanísticos e econômicos de pacientes com diabetes mellitus.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

### **Busca e triagem**

O presente trabalho se trata de uma revisão sistemática de revisões sistemáticas que abordavam cuidado farmacêutico em pacientes com diabetes mellitus, foi realizada seguindo as recomendações PRISMA (SHAMSEER L et al, 2015; MOHER D. et al, 2015) e Cochrane (JPT, 2011). A busca foi realizada no Pubmed no dia 22 de outubro de 2018 (Figura 1). Foram

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

recuperados artigos publicados a partir de 2013. Optamos pelo Pubmed, considerando sua ampla indexação das principais revistas da área da saúde.

Figura 1. Estratégia de busca utilizada no Pubmed

```
(("DiabetesMellitus"[MeSH] OR Diabetes[TIAB]) AND ("Pharmaceutical care"[TIAB] OR "Pharmaceutical Services"[Mesh] OR "Clinical Pharmacy"[TIAB]) AND (systematic review[PT] OR meta-analysis[PT] OR systematic review[TIAB] OR meta-analysis[TIAB] OR systematic[SB] OR meta-analysis[MeSH Terms]) NOT (randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR random allocation[MeSH Terms]) AND hasabstract))
```

**Critério de inclusão**

A triagem inicial foi realizada a partir da leitura de títulos e resumos, tendo como foco principal a seleção de revisões sistemáticas que abordavam cuidado farmacêutico em diabetes, para a leitura na íntegra, sendo esse o critério de inclusão.

**Critérios de exclusão**

Foram excluídas: revisões narrativas, estudos clínicos e não-clínicos, overview e artigos que não tratavam sobre cuidado.

**Extração de dados**

A extração de dados foi realizada por meio de planilha do Excel®, previamente padronizada pelos autores, de modo a contemplar as principais características e resultados encontrados por cada revisão sistemática avaliada.

**Avaliação da qualidade**

## **IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

A avaliação da qualidade de cada revisão sistemática foi realizada através da escala R-AMSTAR, com utilização de 11 domínios. Escore percentual foi elencado considerando a pontuação total obtida em relação à pontuação máxima possível, no caso 44 pontos (COSTA et al, 2015).

### **Resultados e discussão**

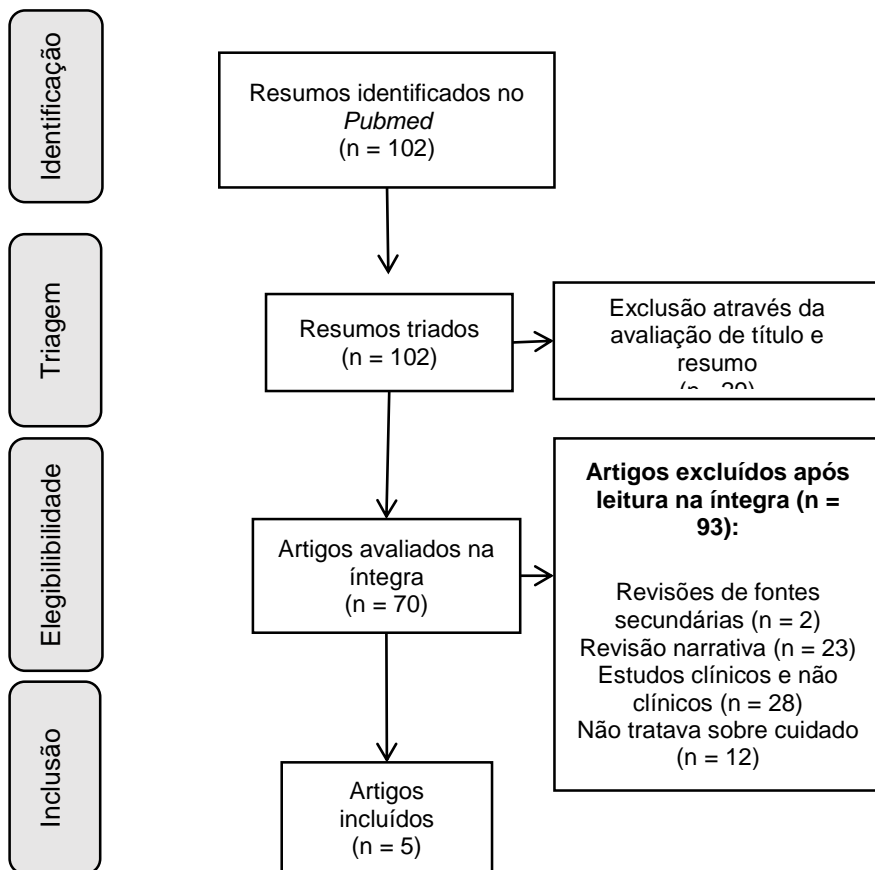
#### **Características das revisões sistemáticas incluídas**

A estratégia de busca recuperou inicialmente 102 artigos. Após a leitura do título e resumo foram excluídos 29 artigos, e assim, 70 artigos foram encaminhados para a leitura na íntegra. Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 5 artigos foram incluídos para análise (Figura 2).

Todas as revisões foram escritas em inglês e publicadas entre 2013 e 2018. A população alvo dos estudos incluiu pacientes com DM tipo 1 e 2, contendo estudos primários realizados em hospitais, ambulatórios e farmácias comunitárias. A maioria dos artigos analisados variaram o tamanho da amostra entre 6 e 44 estudos, sendo eles, predominantemente, ensaios clínicos randomizados. Todos os artigos incluídos tiveram como foco principal da revisão a avaliação da eficácia ou impacto de intervenções farmacêuticas seja na adesão à farmacoterapia ou resultados terapêuticos e clínicos associados à complicações relacionadas ao diabetes, além disso, um estudo comparou diferentes intervenções farmacêuticas quanto aos desfechos clínicos.

## IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

Figura 2. Diagrama prisma para mapeamento do processo de revisão sistemática.



Fonte: Autor, 2018.

No que tange as intervenções farmacêuticas ou atividades desenvolvidas pelo profissional, as mais citadas foram: educação em saúde, bem como uso correto de medicamentos, aconselhamentos, realização de consultas abordando autogerenciamento e automonitoramento da

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

doença, incluindo programas de acompanhamento da condição clínica para a realização do seguimento farmacoterapêutico.

Impacto do cuidado farmacêutico em desfechos de processo, clínicos, humanísticos e econômicos

Atoine e colaboradores, em 2014 (tabela 1), por meio de uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados controlados, analisou a eficácia de intervenções farmacêuticas relacionadas ao aumento da adesão de pacientes diabéticos tipo 2 à medicamentos administrados via oral. Foram incluídas 6 revisões sistemáticas, realizadas em hospitais e farmácias comunitárias. As intervenções avaliadas tiveram duração de 3 a 36 meses e foram atividades educacionais de apoio ao uso correto de medicamentos, lembretes e aconselhamentos, fornecidas por farmacêuticos em cooperação com o médico assistente em diferentes contextos e países. Todos os estudos citados em seu trabalho revelaram uma tendência em melhora na adesão após a realização da intervenção farmacêutica, com apenas um apresentando significância estatística, reiterando a importância do farmacêutico no manejo do diabetes.

No entanto, os artigos incluídos apresentaram uma certa discrepância quando se tratava de intervenções e métodos para definir, operacionalizar e medir a adesão, limitando a comparação entre eles, o que pode acabar gerando um viés. Além de haver uma certa escassez nos estudos do tema referido, o que pode ser uma limitação.

Fazel e colaboradores, em 2017, examinou o impacto das intervenções farmacêuticas nos resultados terapêuticos do diabetes em ambientes ambulatoriais e tiveram como principal descoberta a redução dos níveis de hemoglobina glicada

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

(HbA1c), importante marcador bioquímico para o controle do DM, em comparação a grupos que não receberam a intervenção do farmacêutico. Além disso, foi observado resultado semelhante quando se tratava do controle da pressão arterial e diminuição nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), melhorando, também, a adesão à farmacoterapia dos pacientes, bem como o tratamento não farmacológico.

**Tabela 1.** Revisões sistemáticas avaliando o impacto do cuidado farmacêutico em desfechos de processo, clínico, humanísticos e econômicos em pacientes com diabetes *mellitus*.

Autor, ano	Foco da revisão	Desfechos de processo	Desfechos clínico, humanísticos e/ou econômicos	Efeito global
Atoine et al, 2014	Analisar a eficácia de intervenções farmacêuticas para melhorar a adesão para medicação oral em DMT2	Em todos os estudos, foi relatada uma tendência da intervenção farmacêutica para melhorar a adesão à farmacoterapia para o DMT2.	NR	+
Fazel et al, 2017	Examinar o impacto das intervenções farmacêuticas	Melhora na adesão à farmacoterapia e ao	Redução dos níveis de hemoglobina glicada, pressão	+



**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

	como parte das equipes de saúde nos resultados terapêuticos do diabetes em ambientes de atendimento ambulatorial.	tratamento não-farmacológico.	arterial sistêmica e LDL-c.	
Yaghoubi, 2017	Avaliar os efeitos de intervenções baseadas em farmácia sobre os resultados clínicos associados a complicações relacionadas ao diabetes, bem como sobre os resultados não clínicos em pessoas com diabetes.	NR	Diminuição dos níveis de HbA1c e na redução dos índices de massa corpórea, no entanto, os efeitos na qualidade de vida e na utilização dos cuidados de saúde ainda não estão claros.	+
Deters, 2017	Avaliar ECR que incluíram intervenções fornecidas por farmacêuticos comunitários	NR	Foi relatada uma redução nos níveis de hemoglobina glicada.	+

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

	para pacientes com diabetes tipo 1 e 2, e análise de cada componente da intervenção e a descrição do treinamento que os farmacêuticos receberam.			
Bukhsh, 2018	Avaliar e comparar a eficácia de diferentes intervenções farmacêuticas em desfechos clínicos de pacientes com DMT2.	Aumento da adesão à farmacoterapia	Diminuição nos níveis glicêmicos e controle da pressão arterial sistêmica e perfil lipídico.	+

Fonte: Autor, 2018. NR = não relatado. (+) = efeito global positivo. LDL-c=lipoproteínas de baixa densidade. HbA1c=Hemoglobina glicada. ECR=ensaios clínicos randomizados. DMT2=diabetes *mellitus* tipo 2.

Em 2017, Yaghoubi e colaboradores realizaram uma revisão sistemática com a análise de 44 estudos para examinar resultados terapêuticos do diabetes em resposta à realização de intervenções farmacêuticas, sendo maioria ensaios clínicos randomizados. Os resultados desta revisão sugerem que as intervenções obtiveram relevância na diminuição dos níveis de HbA1c e na redução dos índices de massa corpórea (IMC), porém, informações sobre os efeitos na qualidade de vida e na

## **IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

utilização dos cuidados de saúde ainda são escassas na literatura.

Deters e colaboradores, em 2017, avaliaram ensaios clínicos randomizados que tratava sobre intervenções de farmacêuticos em farmácias comunitárias para pacientes diabéticos tipo 1 e 2, demonstrando que valores de HbA1c sofreram um impacto positivo, auxiliando no seu controle glicêmico. Este resultado confirma outras investigações de intervenções de cuidados farmacêuticos para pacientes com diabetes, como por exemplo Machado e colaboradores (2007), que obteve resultados semelhantes com o presente estudo, reduzindo a HbA1c significativamente o que gera um menor risco para o desenvolvimento de complicações microvasculares do diabetes, tais como nefropatia, neuropatia e retinopatia diabética (ADA, 2018).

Bukhsh e colaboradores, em 2018, fizeram a comparação entre diversas intervenções farmacêuticas tomando como base o controle glicêmico com ensaios clínicos randomizados publicados até setembro de 2017, os estudos incluídos nesta revisão envolveram intervenções relacionadas à assistência educacional e farmacêutica com foco em áreas como diabetes e suas complicações, direcionados a pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). Evidências dos estudos incluídos sugerem que intervenções baseadas em farmacêuticos podem ter um impacto clinicamente significativo no controle glicêmico (HbA1c) e outros parâmetros clínicos, como IMC, pressão arterial e perfil lipídico de pacientes com DMT2.

Em consonância com nossos resultados, Aguiar e colaboradores (2014) avaliaram intervenções farmacêuticas no controle do diabetes e descobriram que os níveis glicêmicos diminuíram, com pacientes mais jovens ou aqueles com valores

## IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

basais de HbA1c mais altos. Em contraste, o presente estudo não encontrou diferenças significativas para a idade e análises estratificadas HbA1c de base, mostrando assim que os benefícios das intervenções farmacêuticas resultaram para os pacientes do estudo, independentemente de sua idade ou HbA1c basal.

### Avaliação da qualidade

A avaliação de qualidade das revisões sistemáticas incluídas está apresentada na tabela 2. O escore médio R-AMSTAR das revisões foi de 29,4 SD 2,88, o que representa de conformidade dos critérios de qualidade. Notou-se que as revisões sistemáticas apresentaram deficiências no que tange aos critérios 9, 10 e 11. Indicando limitações na qualidade dos métodos utilizados para a combinação dos resultados de estudos adequados, nesse caso seria avaliar homogeneidade e heterogeneidade dos estudos, avaliação da probabilidade de viés e informações quanto à possibilidade de conflito de interesses.

**Tabela 2.** Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas Segundo R-AMSTAR.

Autor, ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total score	% Total score
Atoine, 2014	3	2	2	3	3	4	3	3	1	1	1	26	59,09
Fazel, 2017	3	4	3	4	3	2	4	4	2	2	1	32	80,00
Yaghoub, 2017	4	4	3	3	3	3	2	3	4	3	2	34	85,00

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

Deters, 2017	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	1	26	59,09
Bukhsh, 2018	3	3	2	3	3	4	3	3	2	2	1	29	72,50

## 4 CONCLUSÕES

Os resultados desta overview de revisões sistemáticas que abordavam o impacto de intervenções farmacêuticas em pacientes com DM têm demonstrado o impacto positivo das mesmas tanto na melhora da adesão à farmacoterapia quanto em desfechos clínicos, com a diminuição dos níveis de HbA1c como desfecho primário controle da pressão arterial sistêmica. Devido à escassez de estudos e evidências que tratam do tema não foi possível obter conclusões robustas sobre os desfechos econômicos e humanísticos, tendo em vista que o primeiro não foi visto em nenhum estudo e o segundo foi pouco relatado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, P. M., BRITO, G. DE C., CORRER, C. J., LYRA JÚNIOR, D. P., & STORPIRTIS, S., Exploring the Quality of Systematic Reviews on Pharmacist Interventions in Patients With Diabetes. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 7, p. 887-896, 2014
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus – **Diabetes Care**, v.33, n.1, p.562-569, 2018.
- ANTOINE, S.-L., PIEPER, D., MATHES, T., & EIKERMANN, M. Improving the adherence of type 2 diabetes mellitus patients with pharmacy care: a systematic review of randomized controlled trials. **BMC Endocrine Disorders**, v. 14, n.1, 2014.
- BUKSH, A., KHAN, T. M., LEE, S. W. H., LEE, L.-H., CHAN, K.-G., & GOH, B.-H. Efficacy of Pharmacist Based Diabetes Educational Interventions on Clinical Outcomes of Adults With Type 2 Diabetes Mellitus:

## **IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

A Network Meta-Analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9 , p. 1-22 , 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual/Conselho Federal de Farmácia – Brasília: Conselho Federal de Farmácia – CFF, 2016.

COSTA, AB; ZOLTOWSKI, AP; KOLLER, SH; TEIXEIRA, MAP.

Construction of a scale to assess the methodological quality of systematic reviews. *Ciência & Saúde Coletiva*. V.20, n.8, p. 2441-2452, 2015.

DETERS, M. A., LAVEN, A., CASTEJON, A., DOUCETTE, W. R., EV, L. S., KRASS, I. LAEER, S. Effective Interventions for Diabetes Patients by Community Pharmacists: A Meta-analysis of Pharmaceutical Care Components. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n. 2, p. 198–211, 2017.

FAZEL, M. T., BAGALAGEL, A., LEE, J. K., MARTIN, J. R., & SLACK, M. K. Impact of Diabetes Care by Pharmacists as Part of Health Care Team in Ambulatory Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 51, n. 10, p.890–907, 2017.

GRAFFIGNA, G.; BARELLO, S.; BONANOMI, A.; MENICHETTI, J. The motivating function of healthcare professional in eHealth and mHealth interventions for type 2 diabetes patients and the mediating role of patient engagement. **Journal of diabetes research**, v. 2016, p. 10, 2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: **International Diabetes Federation**, 2015.

JPT H, S G, EDITORS. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. **The Cochrane Collaboration**; 2011.

MACHADO M, BAJCAR J, GUZZO GC, EINARSON TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions: part I. Systematic review and meta-analysis in diabetes management. **Ann Pharmacother**, v. 41, p.1569-1582, 2007.

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; STEWART, L.A.. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1, 2015.

PIMENTA, R.P. Métodos para avaliação da qualidade de informação em sites de saúde: revisão sistemática (2001-2014). **Tese de Doutorado**, 2015.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., HENDERSON, G. Farmacologia. 8 ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2016

SBD, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus**. Diagraphic, 2017.

**IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM DIABETES  
MELLITUS: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

SHAMSEER L, MOHER D, CLARKE M, GHERSI D, LIBERATI A, PETTICREW M, ET AL. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**.349, 2015.

SILVERTHORN, DEE U. Fisiologia Humana – Uma abordagem integrada. 7 ed. Porto Alegre; **Artmed**, 2016.

WORSWICK J.; WAYNE, S.; BENNETT, R. Improving quality of care for persons with diabetes: an overview of systematic reviews: what does the evidence tell us? **Syst Ver**, v. 2, p. 26, 2013.

YAGHOUBI, M., MANSELL, K., VATANPARASTC, H., STEEVES, M., ZENG, W., & FARAG, M. Effects of Pharmacy-Based Interventions on the Control and Management of Diabetes in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Canadian Journal of Diabetes**, v. 41, n.6, p. 628–641, 2017.

ZANELLA, C.G; AGUIAR,P.M; STORPIRTIS, S. Atuação do farmacêutico na dispensação de medicamentos em Centros de Atenção Psicossocial Adulto no município de São Paulo, SP, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 325-332, 2015.

## CAPÍTULO 47

# INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE

Francisco Fernandes Lacerda JÚNIOR<sup>1</sup>

Anderson Fellyp Avelino DINIZ<sup>2</sup>

Maria Thaynan de Lima CARVALHO<sup>1</sup>

Tamires Gonçalves de JESUS<sup>1</sup>

Iara Leão Luna de SOUZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup>Mestrando do curso de PgPNSB/CCS/UFPB; <sup>3</sup>

Orientadora/Professora do DFP/UFPB.

andersonfellyp@gmail.com

iara@lf.ufpb.br

**RESUMO:** A infertilidade é definida como a incapacidade de desenvolver uma gravidez clínica em um casal após 12 meses de relações sexuais regulares e sem contracepção. A etiologia da infertilidade é multifatorial e engloba fatores como disfunções de gametogênese, distúrbios imunológicos, alterações genéticas e endocrinopatias, como a obesidade. Esta é uma doença inflamatória crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo corporal e está correlacionada com o aumento das taxas de infertilidade humana. A capacidade reprodutiva tem início na puberdade e é regulada pela secreção hormonal realizada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, logo, desregulações nesse eixo são associadas a redução da fertilidade. Nesse contexto, em homens obesos são observadas alterações nas características do esperma, na embriogênese e na função erétil, reduzindo a fertilidade masculina. Adicionalmente, em mulheres obesas, observam-se alterações na ovulação, reduzindo a qualidade dos óvulos, há o desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos ou de alterações endometriais e, em alguns casos, há risco de aborto. O impacto negativo desencadeado pela obesidade na fertilidade



humana pode ser modulado por alguns aspectos genéticos, endócrinos e ambientais, além de promover alterações psicológicas. Diante disso, nessa revisão, serão abordados os aspectos gerais associados ao desenvolvimento da infertilidade humana, com o foco nas alterações fisiopatológicas causadas pela obesidade.

**Palavras-chave:** Infertilidade. Fisiopatologia. Obesidade.

## 1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma doença do sistema reprodutivo, caracterizada pela dificuldade em obter uma gravidez clínica após cerca de 12 meses de relações sexuais regulares sem uso de contraceptivos ou de obter o parto de um bebê vivo (OMS, 2018a). Com base no inquérito demográfico de saúde, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que um em cada quatro casais em idade reprodutiva, nos países em desenvolvimento, apresenta-se insatisfeito e em busca de uma gravidez clínica (OMS, 2018b).

Recentemente, observa-se que um em cada seis casais com dificuldade para desenvolver uma gravidez clínica apresentam a infertilidade masculina como causa primária do problema, ou associada, em 50% dos casos (OLIVEIRA et al., 2013). Nesse sentido, a etiologia da infertilidade envolve múltiplos fatores relacionados às malformações anatômicas, disfunções de gametogênese, distúrbios infecciosos, imunológicos, causas genéticas, como alterações cromossômicas, além das endocrinopatias, como a obesidade (FÉLIS; ALMEIDA, 2016).

A obesidade é uma doença crônica, caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo corporal, que apresenta uma etiologia multifatorial abrangendo fatores associados à ingestão

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
excessiva de alimentos pouco saudáveis, redução e/ou falta de atividade física, fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais (OMS, 2017).

De acordo com a OMS, no ano de 2014 mais de 1,9 bilhões de adultos apresentaram sobrepeso, e destes, mais de 600 milhões eram obesos (OMS, 2016). Para o ano de 2025, a projeção mundial é de 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões obesos (ABESO, 2016).

Nesse contexto, a infertilidade é um importante fator decorrente da obesidade (CRAIG et al., 2017; SALAS-HUETOS; BULLÓ; SALAS-SALVADÓ, 2017). Fisiologicamente, o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG) promove a regulação da função reprodutiva através da conexão entre o hipotálamo, responsável pela produção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) que, por sua vez, controla a síntese e liberação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) pela adeno-hipófise. Dessa forma, o GnRH estabelece a frequência pulsátil de liberação das gonadotrofinas, que atuam em gônadas femininas e masculinas e estimulam a produção de hormônios sexuais e mudanças nesse eixo HHG estão associadas aos casos de infertilidade feminina e masculina (CHAKRABORTY et al., 2016; SOMINSKY et al., 2016).

Do ponto de vista da fertilidade masculina, a obesidade afeta as características do esperma, a embriogênese e a função erétil dos homens obesos (MICHALAKIS et al., 2013; JENKINS et al., 2016). Já nas mulheres, a obesidade interfere na ovulação, favorece o desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos, reduz a qualidade dos óvulos, causa alterações no endométrio e, mesmo após a gravidez clínica estabelecida, há o risco de aborto (LIMA; LOURENÇO, 2016; SASAKI et al., 2016). Com base nessas informações, demonstra-se a

importância de aprofundar os estudos sobre essas alterações desencadeadas pelo excesso de massa corporal.

Diante disso, nesta revisão serão abordados os aspectos associados ao desenvolvimento da infertilidade humana, com o foco nas alterações fisiopatológicas causadas pela obesidade, que afetam a fertilidade humana.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

A presente revisão foi realizada entre agosto e novembro de 2018. Nessa pesquisa foram incluídos artigos publicados ao longo de um período de 10 anos (2008 a 2018), com mais de 90% dos artigos sendo publicados nos últimos 5 anos (2013 a 2018), utilizando-se as bases de dados Scopus, Science Direct, Google Acadêmico, PubMed e Periódicos CAPES.

Para tanto, foram utilizadas diferentes combinações das seguintes palavras-chave, em português e na sua respectiva tradução para o inglês:

(1) infertilidade;(2) fertilidade;(3) gravidez clínica;(4) obesidade;(5) eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal;(6) inflamação;(7) genética;(8) disfunção erétil;(9) tecido adiposo;(10) gametogênese;(11) leptina;(12) insulina;(13) ciclo menstrual;(14) regulação hormonal.

Dentre os critérios de seleção dos artigos, elenca-se os seguintes critérios de inclusão: artigos com palavras-chave no título, data da publicação do artigo, fator de impacto do artigo, resumo e/ou texto integral.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Impacto global da infertilidade**

A infertilidade é uma doença complexa com importantes implicações médicas, psicossociais, demográficas e econômicas. Em decorrência disso, é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública (OMS, 2015).

A comparação da prevalência da infertilidade entre os diferentes estudos epidemiológicos se torna difícil devido à utilização de definições variadas de infertilidade e dos critérios de seleção. Segundo a OMS, cerca de 60-80 milhões de pessoas em todo o mundo enfrentam dificuldades para consolidar seu projeto de paternidade e maternidade em algum momento de sua vida (KLONOFF-COHEN et al., 2014).

Adicionalmente, estima-se que a infertilidade conjugal atinja, na população mundial, cerca de 15% dos casais em idade fértil (SHARLIP et al., 2012), o que corresponde a cerca de 48,5 milhões de casais, com uma incidência crescente em função da idade dos casais, sendo aproximadamente 30 milhões de homens inférteis. Embora essa estatística seja comumente citada, é uma fusão de números obtidos em todo o mundo e, portanto, não reflete taxas em países e regiões específicos (MARTINEZ; DANIELS; CHANDRA, 2013; AGARWAL et al., 2015).

O aumento da infertilidade ao longo dos anos parece ser justificado pelo adiamento da maternidade, o aumento da prevalência das infecções de transmissão sexual, o sedentarismo, a obesidade, o consumo de tabaco e álcool e a poluição. Possivelmente também devido à difusão dos métodos contraceptivos eficazes, ao desenvolvimento das técnicas de reprodução medicamente assistida, ao investimento na formação acadêmica e no mercado de trabalho, à instabilidade profissional e econômica, a alteração dos padrões conjugais e dos valores familiares (SHARMA et al., 2015).

Em uma pesquisa realizada entre os anos de 2006 a 2010, mais de 1,5 milhões de mulheres americanas, ou 6% da população de 15 a 44 anos de idade, relataram infertilidade e 6,7 milhões relataram deficiência na capacidade de engravidar ou de levar um bebê a termo. Entre os casais de 15 a 44 anos de idade, quase 7 milhões usaram serviços de fertilização em algum momento da vida (CHANDRA; COPEN; STEPHEN, 2014; CHANDRA; COPEN; STEPHEN, 2015). Esses dados englobam apenas casais com infertilidade, não abordando informações sobre os indivíduos não casados, dessa forma, números reais podem ser subestimados.

Segundo o *PracticeCommitteeof American Society for Reproductive Medicine* (2012), a infertilidade pode surgir por fatores associados ao sexo masculino e ao feminino e/ou uma combinação desses fatores. Diante disso, estima-se que 35% dos casais considerados inférteis sejam afetados apenas por fatores femininos, 20% sejam resultado de fatores masculinos isoladamente, enquanto entre 30 a 40% dos casos os problemas são resultado de uma combinação de fatores masculinos e femininos.

Em relação à incidência da infertilidade, as estimativas para diferentes causas envolvendo hipogonadismo, disfunção de tubos seminíferos, defeitos testiculares e obesidade estão em torno de 26%, 21% para disfunção ovulatória, 14% para disfunções anatomicas femininas e 6% para endometriose. Além disso, 17% dos casos são idiopáticos (STERN et al., 2014).

## **Fertilidade humana**

A fertilidade humana é a capacidade de reproduzir, ou seja, gerar filhos, com a maturação dos órgãos sexuais e gametas feminino e masculino. A capacidade reprodutiva tem

início na puberdade, que é a fase em que a diferenciação sexual atinge seu estágio final, onde além da maturação dos órgãos sexuais e gametas, há também o desenvolvimento de características sexuais secundárias reguladas pelos hormônios sexuais. Esse processo está diretamente relacionado com a liberação de hormônios pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (Figura 1) (GUERREIRO et al., 2015).

A função reprodutiva em indivíduos adultos depende da liberação periódica de gonadotrofinas através da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina, o comandante do eixo HHG, pelo hipotálamo na circulação portal hipofisária, tal liberação pulsátil é realizada por um grupo de células neuroendócrinas específicas no hipotálamo médio basal, chamadas de geradoras de pulso, regendo subsequentemente a função gonadal. Na literatura, relata-se que o neuropeptídeo kisspeptina e seu receptor acoplado a proteína G KISS1R e a neurocinina B e seu receptor NK3R são importantes controladores da secreção de GnRH, regulando dessa forma o eixo como um todo (KIRILOV et al., 2013). Esses neuropeptídeos também participam do desenvolvimento folicular e favorecem a ovulação (CLARKE et al., 2015; SKORUPSKAITE et al., 2018). Recentemente, Blasco e colaboradores (2018) demonstraram que uma desregulação nessas vias pode estar associada à condições de baixa fertilidade.

O GnRH estimula as células gonadotróficas da hipófise anterior, que secretam o hormônio luteinizante e o hormônio folículo estimulante. Eles são glicoproteínas diméricas não covalentemente ligadas e compartilham subunidades A comuns e subunidades B que se diferem, sendo essa última importante para as funções relacionadas à fertilidade, logo, há diferença entre homens e mulheres quanto à atuação desses hormônios

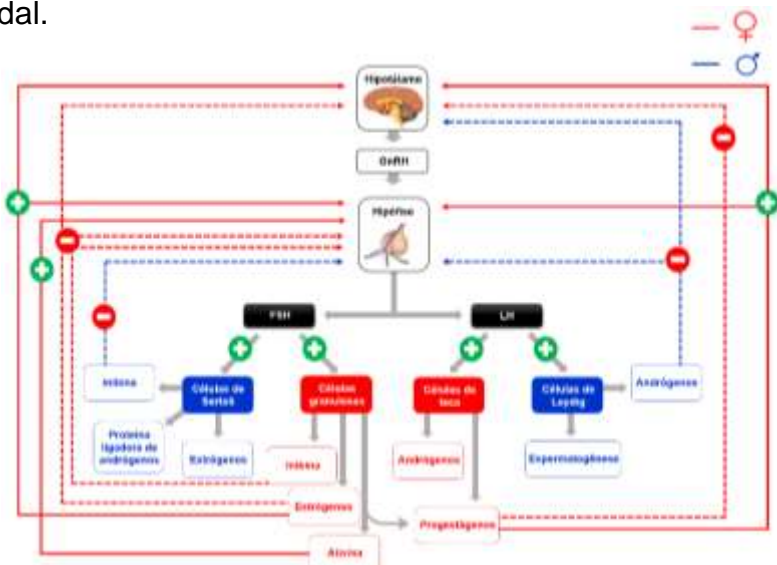
INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
na estimulação da fertilidade (BERNARD, 2010; JIN; YANG,  
2014)

Nas mulheres, o período fértil ocorre de forma mais complexa, com períodos mensais nos quais ocorrem picos e declínios dos hormônios que regulam a fertilidade, conhecido como ciclo menstrual. O período fértil na mulher é chamado de menacme e vai desde a primeira menstruação (a menarca) até a última menstruação (menopausa) (KNOBEL; DELZIOVO; MARQUES, 2017). O ciclo dura cerca de 28 dias e a fase folicular ou proliferativa é a sua primeira fase, que vai do início da menstruação até a ovulação. Na fase folicular, o estrogênio liberado pelo aumento de FSH, prepara o endométrio para a ovulação. A segunda fase é conhecida como lútea, e nela o principal hormônio é a progesterona, liberada devido ao aumento de LH. O FSH estimula o crescimento e a maturação dos folículos ovarianos e os tornam prontos para a ovulação, além disso, estimula a produção de estradiol pelas células granulosas. O LH estimula a ovulação dos folículos devido à produção de androgênios pelas células tecais ovarianas (BOTOGOSKI et al., 2016).

Nos homens, a fertilidade está diretamente relacionada com o desenvolvimento de uma espermatogênese adequada, que significa o crescimento e a divisão correta das células germinativas, a produção de espermatozoides viáveis e a maturação completa dos espermatozoides. Para tanto, o FSH estimula as células de Sertoli testiculares à formar o microambiente para a espermatogênese e em conjunto com a testosterona regula a maturação dos espermatozoides e, o LH estimula a produção de testosterona e outros andrógenos. O papel importante do FSH foi demonstrado por Dwyer e colaboradores (2013), onde o tratamento com FSH recombinante e GnRH em homens aumentou a taxa de

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
 fertilidade em homens com hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (CHH) (Figura 1) (DURÁN-PASTÉN; FIORELISIO, 2013).

**Figura 1.** Representação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.



GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; FSH = hormônio folículo estimulante; LH = hormônio luteinizante.

Fonte: Adaptado de DURÁN-PASTÉN; FIORELISIO, 2013.

Na porção gonadal do eixo HHG, destacam-se os estrogênios, os andrógenos e a progesterona, que influenciam a expressão de genes que codificam a subunidade B do LH (LHB). Além disso, polipeptídios como as ativinas e inibinas atuam estimulando e inibindo, respectivamente, a expressão de genes de transcrição da subunidade B do FSH (FSHB), na hipófise. Em conjunto, eles mantêm o microambiente equilibrado por mecanismos de retroalimentações (BERNARD; TRAN, 2013; GIN; YANG, 2014).



## **Classificação da infertilidade**

A infertilidade é classicamente dividida em primária e secundária. A primária é definida como o quadro de infertilidade que ocorre sem ter havido gestações anteriores e é a mais comum delas, enquanto a secundária é a infertilidade que ocorre após já se ter concebido filhos. A primária tem maior prevalência em países desenvolvidos, em comparação com a secundária, por estar relacionada à idade avançada na primeira tentativa de gestação, fato que pode ser atribuído ao crescimento da inserção da mulher no mercado de trabalho (KESKIN et al., 2011).

Entretanto, a secundária está mais associada a doenças sexualmente transmissíveis e disfunções sexuais relacionados ao cuidado da mulher e, nesse sentido, a melhora nos serviços de saúde no cuidado à mulher podem justificar sua menor prevalência (SUBHI et al., 2013). Tanhae colaboradores (2014) evidenciaram em seu estudo que mulheres com infertilidade secundária sofrem mais com problemas relacionados à disfunção sexual em relação à primária. Além disso, outro estudo realizado por Dhont e colaboradores (2011) em Kiggali, Ruanda, demonstra uma maior relação entre infertilidade secundária e aumento da prevalência de HIV e comportamentos sexuais de alto risco quando em comparação a relações inférteis primárias e relações férteis.

## **Fisiopatologia da infertilidade**

### **Fatores genéticos**

As anormalidades genéticas são responsáveis por 15% a 30% dos casos de infertilidade humana (TAHMASBPOUR;

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
BALASUBRAMANIAN; AGARWAL, 2014). No sexo masculino, as causas pré-testiculares que levam à infertilidade estão correlacionadas a anormalidades cromossômicas e microdeleções no cromossomo Y, nas regiões codificadoras e são responsáveis pela azoospermia (AZF) (YU et al., 2015; ZORRILLA; YATSENKO, 2013), a mutações no gene que codifica o receptor transmembranar da fibrose cística (CFTR), a mutações do DNA mitocondrial (mtDNA) e de genes relacionados com o processo de espermatogênese (TÜTTELMANN; SIMONI, 2008). Adicionalmente, existem alterações pós-testiculares, causadas devido a presença de antígenos antiespermatozóides que dificultam a motilidade e a aderência do espermatozoide ao óvulo (LENHARO, 2013),

Além disso, mutações no gene que codifica o receptor de androgênio podem levar ao desenvolvimento da síndrome de insensibilidade androgênica (SIA), que é uma condição genética de herança recessiva ligada ao X. Nesse caso, há perda ou redução da atividade dos receptores de androgênio, que culmina na infertilidade masculina (DEEPIKA; KUMAR, 2013).

As causas genéticas podem ainda influenciar o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, já que as mutações nos genes que controlam o HHG resultam em hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico (BHAGAVATH; LAYMAN, 2012).

A infertilidade feminina é correlacionada com a presença de mutações inativadoras do gene que codifica o receptor do LH (LHR) (VILODRE et al., 2007), sendo as principais expressas como Arg554Stop códon na terceira hélice transmembranar, Ala593Pro na sexta hélice transmembranar, uma microdeleção de dois aminoácidos consecutivos Leu608 e Val609 localizada

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE na sétima hélice transmembrana e Glu354Lys no domínio extracelular do LHR (HASSUM; SILVA; VERRESCHI, 2001).

## **Fatores imunológicos**

O comprometimento do sistema imunológico representa um dos fatores responsáveis pela infertilidade devido a presença de antígenos de superfície nos espermatozoides, que são capazes de desenvolver anticorpos anti-espermatozóides. Contudo, isto só ocorre quando há uma lesão na barreira hematotesticular, e isso favorece a produção de anticorpos que interferem na motilidade, na produção e até na aderência do espermatozóide no óvulo (NEVES; RODRIGUES, 2002; GUYTON; HALL, 2017).

## **Endocrinopatias**

A infertilidade feminina pode ser causada por alterações endócrinas que levam à disfunção ovulatória. Especificamente, a amenorreia hipotalâmica é causada por uma alteração no padrão de liberação do GnRH e acarreta na diminuição da liberação das gonadotrofinas (FSH e LH), gerando falha na ovulação (LINNA et al., 2013). Além disso, essa amenorreia pode ser causada por mudanças hipofisárias que levam a uma secreção exagerada de prolactina (SANDI, 2018) e na doença Cushing (NUNES; WALBER; TRAEBERT, 2018).

A infertilidade feminina primária ou secundária está associada ao hipertireoidismo em cerca de 5,8% dos casos, pois essa doença endócrina gera um aumento na secreção da globulina ligadora de hormônio sexuais (SHBG), do estradiol e do LH (GARBER et al., 2012). Entretanto, a redução sérica de

hormônios tireoidianos também está relacionada com o desenvolvimento da infertilidade, pois, promove um metabolismo periférico anormal do estrogênio e do estradiol, uma diminuição da ligação plasmática da SHBG, hiperprolactinemia e distúrbios na secreção de GnRH, resultando na liberação pulsátil anormal do LH (STAGNARO et al., 2011).

*O desenvolvimento de distúrbios adrenais, como a hiperplasia adrenal congênita e a doença de Addison, desempenham uma participação importante na fisiopatologia da infertilidade. A hiperplasia adrenal gera uma liberação de progesterona persistente* que, durante a fase folicular, pode interferir na qualidade do muco cervical, dificultando a motilidade dos espermatozoides. Além disso, níveis elevados de progesterona durante a fase pré-ovular (folicular) do ciclo menstrual resultam em maturação endometrial inadequada e implantação embrionária deficiente (COSTA, TELLES, KATER, 2014). Ademais, a doença de Addison é caracterizada pela deficiência de cortisol, aldosterona e precursores hormonais androgênicos, reduzindo a fertilidade e o aumentando a probabilidade de abortos espontâneos (ANDERSON, 2012).

A síndrome dos ovários policísticos é uma das desordens endocrinológicas mais frequentes em mulheres na idade reprodutiva, com prevalência de 6 a 10%, caracterizada por disfunção ovulatória, hiperandrogenismo e alterações metabólicas. Como consequência, a ovulação é bastante afetada devido ao excesso de andrógenos, o que não permite que a ovulação ocorra de maneira fisiológica (CARMO; PARDINI; KATER, 2013).

A infertilidade masculina também está associada à fatores endócrinos, resultando na síntese e/ou secreção de hormônios alterados. Nos homens com infertilidade, foi relatado

a presença de endocrinopatias em 10% dos casos, sendo responsável por problemas diretos na fertilidade em 2% dos casos (SHEFI; TUREK, 2016). Especificamente, isso inclui os distúrbios do hipotálamo onde o GnRH não é secretado, da hipófise que não libera FSH e LH. O FSH é requerido para a espermatogênese, e o LH estimula a produção de andrógenos testiculares pela célula de Leydig, afetando diretamente a viabilidade dos espermatozoides (CREMONESE, 2014). Além disso, a liberação desregulada pela hipófise de gonadotropina ou o excesso de prolactina, interrompe os sinais adequados que estimulam a reprodução (LIMA, 2015).

### **Interface entre a infertilidade feminina e a obesidade**

Os índices mundiais de prevalência da obesidade são cada vez maiores, estima-se cerca de 20% das mulheres americanas sejam afetadas por essa problemática. Diversos efeitos negativos sobre a maternidade já são atribuídos a obesidade, mas além disso, estudos recentes demonstraram que a obesidade também pode afetar a fertilidade feminina (BROUGHTON, 2017). Em mulheres em idade fértil, os principais problemas associados à obesidade são a irregularidade menstrual, as doenças endometriais e a infertilidade (KNIGHT et al., 2010).

A obesidade é um processo inflamatório que produz efeitos desfavoráveis ao potencial reprodutivo, devido à alteração funcional do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano (HPO) (JUNGHEIM et al., 2012). Mulheres obesas apresentam níveis mais altos de insulina circulante, que é um hormônio que estimula o aumento da produção de andrógenos ovarianos. Os androgênios produzidos são aromatizados ao estrogênio nos tecidos periféricos, devido ao excesso de tecido adiposo,

levando a uma retroalimentação negativa sobre o eixo HPO, assim afetando a produção de gonadotrofinas, resultando em disfunções menstruais e ovulatórias (RACHON et al., 2012). Além disso, a hiperinsulinemia está associada à síndrome do ovário policístico, caracterizando o aparecimento de oligomenorreia e um aumento da produção de androgênios (MORAN et al., 2015).

Fisiopatologicamente, mulheres obesas apresentam níveis mais altos de leptina, que é um hormônio liberado pelos adipócitos e, com níveis elevados desse hormônio há uma retroalimentação negativa dos receptores Ob-R1 cerebrais (BROUGHTON et al., 2017). Este efeito possivelmente é associado com a infertilidade, tendo em vista que estudos realizados em mulheres com níveis altos de leptina demonstraram que essa população apresenta taxas menores de gravidez (KONING et al., 2012).

na literatura, há evidências de uma relação inerente entre a obesidade e alterações nos ovócitos. As pacientes obesas apresentam um ambiente folicular alterado, com níveis aumentados de insulina e triglicerídios, além de lactato e proteína C reativa, que são marcadores do processo inflamatório (PINBORG et al., 2011). Após análises, observou-se que o rendimento dos ovócitos é menor em mulheres obesas, e as mesmas apresentam uma taxa mais alta de falha durante o ciclo menstrual (BROUGHTON et al., 2017). Essa falha resulta de fusos meióticos desordenados, com cromossomos metafásicos desalinhados (MACHTINGER et al., 2012).

Adicionalmente, o aumento de ácidos graxos livres, observado em pacientes obesas, pode danificar as células do organismo, como consequência do estresse oxidativo. Nesse caso, há aumento da produção de espécies reativas de oxigênio

e indução do estresse mitocondrial e reticular, apoptose e desenvolvimento de danos aos ovócitos (VIRTUE et al., 2010). A obesidade também promove disfunções reprodutivas, que podem afetar os ovários e o endométrio, reduzir as taxas de gravidez, aumentar o número de abortos espontâneos e taxas de mortalidade, além de aumentar as complicações durante a gravidez (DAĞ et al., 2015). Essa relação entre obesidade e disfunções reprodutivas vêm sendo estudada a anos, no entanto por ter uma etiologia multifatorial, é difícil descrever o mecanismo específico por meio da qual a obesidade afeta a fertilidade (JUNGHEIM et al., 2012).

### **Interface entre a infertilidade masculina e a obesidade**

A infertilidade chega a atingir 30% dos homens (AMA, 2013). Uma das principais causas da infertilidade masculina é a baixa qualidade do sêmen, que recentemente foi associada ao estilo de vida da população. Nesse contexto, a obesidade vem se destacando negativamente, pois, devido aos hábitos sedentários da população mundial há uma correlação com o aumento de infertilidade (CRAIG et al., 2017).

O impacto causado pela obesidade na fertilidade masculina pode ser modulado por alguns aspectos genéticos, endócrinos e ambientais, além de poder sofrer influências psicológicas (KATIB, 2015). Os homens obesos apresentam maior risco de hipogonadismo, disfunção erétil e espermatogênese prejudicada, que são fatores de risco para infertilidade (Figura 2) (LAMM et al., 2016).

A presença de comorbidades como a obesidade e o diabetes, exacerbam distúrbios endócrinos, por aumentar os níveis de leptina e kisspeptina, hormônios que podem promover desregulações no eixo hipotalâmico-hipofisário-

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE gonadal (CLARKE et al., 2015). O hipogonadismo é correlacionado com a baixa produção do LH, ou uma menor estimulação testicular frente a este hormônio, esses efeitos podem reduzir a qualidade espermato gênica (KIM et al., 2018).

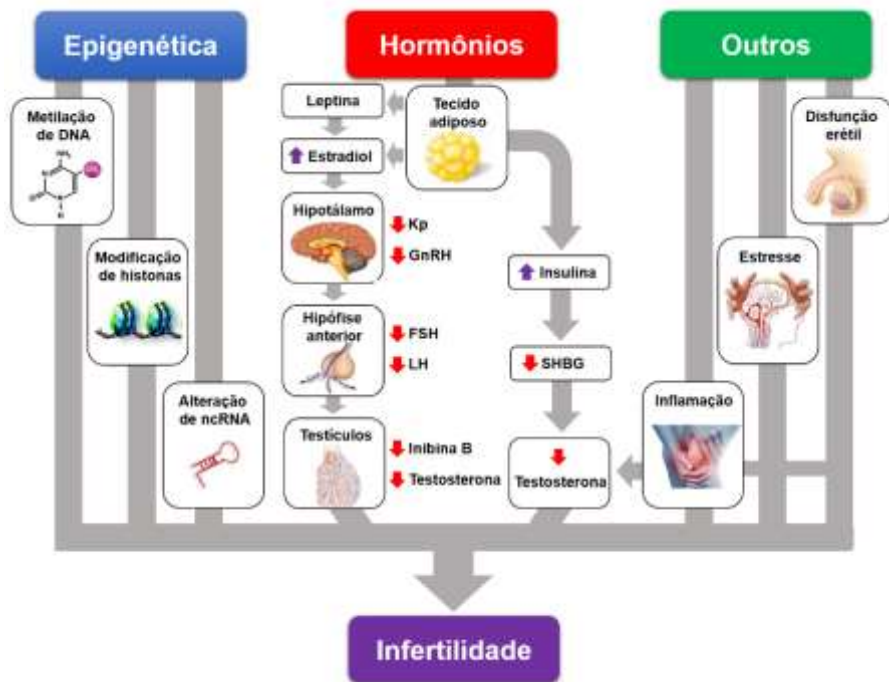
Normalmente há um controle fisiológico, mediado pela liberação de leptina pelos adipócitos, que promovem um aumento na liberação de kisspeptinas neurônios. Esse processo gera um aumento na liberação de GnRH do hipotálamo, elevando a secreção de FSH e LH, desencadeando a biossíntese testicular de testosterona (GAUTIER, 2013).

O aumento da adiposidade corporal é conhecido por elevar a produção da leptina e causar mutações no gene da leptina e no seu receptor, dessa forma, as ações da leptina são minimizadas (Figura 2), favorecendo o aumento da ingestão de alimentos e a diminuição do gasto energético. Além disso, promove a aromatização da testosterona, convertendo-a em estradiol, o que causa uma redução do seu efeito e da libido masculina (CRAIG et al., 2015).

O excesso de tecido adiposo corporal favorece o acúmulo de diferentes substâncias tóxicas no organismo humano. Em casos de homens obesos, foi relatada alteração no eixo endócrino masculino e redução no processo de espermatogênese devido ao acúmulo hormonal nas reservas adiposas corporais (TORRES et al., 2014). Além desses fatores, a temperatura escrotal é elevada pelo excesso de tecido adiposo epididimal e, esse fato dificulta o processo de espermatogênese (CRAIG et al., 2015).



**Figura 2.**Interface entre obesidade e infertilidade



masculina. DNA = ácido desoxirribonucleico; ncRNA = ácido ribonucleico não codificador de proteínas; Kp = kisspeptina; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; FSH = hormônio foliculo estimulante; LH = hormônio luteinizante; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais.

Fonte: Adaptado de CRAIG et al., 2017.

Em indivíduos obesos podem aparecer disfunções na motilidade dos espermatozoides, além da diminuição da quantidade da sua produção, que podem influenciar negativamente a fertilidade (WU et al., 2015). Ademais, a qualidade espermática, comprometida pela obesidade, é afetada a nível molecular nas espermatogônias, promovendo dificuldades na maturação celular e no armazenamento testicular (SHUKLA et al., 2014).

Com base nessas informações, o aumento do tecido adiposo tem impactos negativos sobre a fertilidade masculina por promover alterações hormonais, na função, composição e na quantidade e qualidade do sêmen (ALSHAHRANI et al., 2016).

## 4 CONCLUSÕES

A infertilidade humana já é considerada como um problema de saúde pública e o aumento na taxa mundial de inférteis é comumente associado ao adiamento da maternidade, ao aumento da prevalência das infecções de transmissão sexual ao estilo de vida dos indivíduos, em especial, nos obesos. Nesse contexto, elencam-se aspectos que justificam a importância de compreender a interface entre a infertilidade humana e a obesidade, com a finalidade de estabelecer novas estratégias terapêuticas para reduzir o impacto negativo observado sobre a fertilidade humana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4a edição. São Paulo. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**, 2016.
- AGARWAL, A.; MULGUND, A.; HAMADA, A.; CHYATTE, M. R. A unique view on male infertility around the globe. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 13, n. 37, p. 1-9, 2015.
- AL SUBHI, T.; AL JASHNMI, R. N.; AL KHADURI, M.; GOWRI, V. Prevalence of tubal obstruction in the hysterosalpingogram of women with primary and secondary infertility. **Journal of reproduction & infertility**, v. 14, n. 4, p. 214, 2013.
- ALSHAHRANI, S; AHMED, A. F; GABR, A. H; ABALHASSAN, M; AHMAD, G. The impact of body mass index on semen parameters in infertile men. **Andrologia**, v. 48, n. 10, p. 1125-1129, 2016.
- American Medical Association. Recognition of obesity as a disease. H-440.842. In: **Public Health Policy. Annual Meeting**, 2013.

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
ANDERSON, R. A.; NELSON, S. M.; WALLACE, W. H. B. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated?. **Maturitas**, v. 71, n. 1, p. 28-33, 2012.

BERNARD, D. J; TRAN, S. Mechanisms of Activin-Stimulated FSH Synthesis: The Story of a Pig and a FOX1. **Biology of Reproduction**, v. 88, n. 3, p. 1-10, 2013.

BHAGAVATH, B.; LAYMAN, L. C. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 25, n. 2, p. 272-286, 2012.

BLASCO, V.; PINTO, F. M.; FERNÁNDEZ-ATUCHA, A.; PRADOS, N.; TENA-SEMPERE, M.; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, M.; CANDENAS, L. Altered expression of the kisspeptin/KISS1R and neurokinin B/NK3R systems in mural granulosa and cumulus cells of patients with polycystic ovarian syndrome. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, p. 1-8, 2018.

BOTOGOSKI, S. R.; BUIAR, A. C. K.; GARCIA, I. C. B.; ROCHA, M. E. I. A.; SOUZA, M. A. Estudo imunoistoquímico da concentração do receptor de progesterona no leiomioma uterino e miométrio adjacente considerando a fase do ciclo menstrual/Immunohistochemical study of progesterone receptor concentration in uterine leiomyoma. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 61, n. 2, p. 68-72, 2016.

BROUGHTON, D. E; MOLEY, K. H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 840-847, 2017.

CARMO, R. S.; PARDINI, D. P.; KATER, C. E. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 1-10, 2013.

CHAKRABORTY, T. R.; DONTIREDDY, L.; ADHIKARY, D.; CHAKRABORTY, S. Long-Term High Fat Diet Has a Profound Effect on Body Weight, Hormone Levels, and Estrous Cycle in Mice. **Medical Science Monitor**, v. 22, p. 1601-1608, 2016.

CHANDRA, A.; COPEN, C. E.; STEPHEN, E. H. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. **National Health Statistics Reports**, v. 67, p. 1-18, 2013.

CHANDRA, A; COPEN, C. E.; STEPHEN, E. H. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982-2010. **National Health Statistics Reports**, v. 73, p. 1-21, 2014.

CLARKE, H; DHILLO, W. S; JAYASENA, C. N. Comprehensive review on kisspeptin and its role in reproductive disorders. **Endocrinology and Metabolism**, v. 30, n. 2, p. 124-141, 2015.

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
 CLARKE, H; DHILLO, W. S; JAYASENA, C. N. Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders. **Endocrinology and Metabolism**, v. 30, n. 2, p. 124-141, 2015.

COSTA, B.; FLÁVIA, A.; TELLES, S.; KATER, M.; CLAUDIO, E. Hiperplasia adrenal congênita em mulheres adultas: manejo de antigos e novos desafios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** v. 58, n. 2, p. 124-131, 2014.

CRAIG, J. R.; JENKINS, T. G.; CARRELL, D. T.; HOTALING, J. M. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 848-859, 2017.

CRAIG, J. R.; JENKINS, T. G.; CARRELL, D. T.; HOTALING, J. M. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 848-859, 2017.

CREMONESE, C. I. **Exposição a agrotóxicos e distúrbios reprodutivos: estudo em trabalhadores rurais, seus familiares e jovens do município de Farroupilha-RS**. Tese de Doutorado, 2014.

DAG, Z. O; DILBAZ, B. Impact of obesity on infertility in women. **Journal of the Turkish German Gynecological Association**, v. 16, n. 2, p. 111-117, 2015.

DEEPIKA, N.; KUMAR, A. Complete androgen insensitivity syndrome: A rare case report. **International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research**, v. 4, n. 4, p. 206-208, 2013.

DHONT, N.; MUVUNYI, C.; LUCHTERS, S.; VYANKANDONDERA, J.; DE NAEYER, L.; TEMMERMAN, M.; VAN DE WIJGERT, J. HIV infection and sexual behaviour in primary and secondary infertile relationships: a case-control study in Kigali, Rwanda. **Sexually transmitted infections**, v. 87, n. 1, p. 28-34, 2011.

DURÁN-PASTÉN, M. L.; FIORDELISIO, T. GnRH-induced Ca<sup>2+</sup> signaling patterns and gonadotropin secretion in pituitary gonadotrophs. Functional adaptations to both ordinary and extraordinary physiological demands. **Frontiers in endocrinology**, v. 4, p. 127, 2013.

DWYER, A. A.; SYKIOTIS, G. P.; HAYES, F. J.; BOEPPLE, P. A.; LEE, H.; LOUGHLIN, K. R. et al. Trial of Recombinant Follicle-Stimulating Hormone Pretreatment for GnRH-Induced Fertility in Patients with Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 11, p. 1790-1795, 2013.

FÉLIS, K.C.; ALMEIDA, R.J. Perspectiva de casais em relação à infertilidade e reprodução assistida: uma revisão sistemática. **Reprodução & Climatério**, v. 31, n. 2, p. 105-111.

GARBER, J. R.; COBIN, R. H.; GHARIB, H.; HENNESSEY, J. V.; KLEIN, I.; MECHANICK, J. I. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the

## INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE

American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. **Thyroid**, v. 22, n. 12, p. 1200-1235, 2012.

GAUTIER, A.; BONNET, F.; DUBOIS, S; MASSART, C; GROSHENY, C; BACHELOT, A. Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men. **Clinical Endocrinology**, v. 78, p. 373-378, 2013.

GUERREIRO, D. D.; CARVALHO, A. A.; LIMA, L. F.; RODRIGUES, G. Q.; FIGUEIREDO, J. R.; RODRIGUES, A. P. R. Impact of antineoplastic agents on the ovarian follicles and importance of reproductive biotechnologies in the preservation of human fertility. **Reprodução & Climatério**, v. 30, n. 2, p. 90-99, 2015.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. 13 ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2017.

JENKINS, T. G.; ASTON, K. I.; HOTALING, J. M.; SHAMSI, M. B.; SIMON, L.; CARRELL, D. T. Teratozoospermia and asthenozoospermia are associated with specific epigenetic signatures. **Andrology**, v. 4, n. 5, p. 843-849, 2016.

JIN, J.M; YANG, J. M. Molecular regulation of hypothalamus-pituitary-gonads axis in males. **Gene**, v. 551, n. 1, p. 15-25, 2014.

JUNGHEIM, E. S; TRAVIESO, J. L; CARSON, K. R; MOLEY, K. H. Obesity and reproductive function. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 39, n. 4, p. 479-493, 2012.

KATIB, A. Mechanisms linking obesity to male infertility. **Central European Journal of Urology**, v. 68, p. 79-85, 2015.

KESKIN, U.; COKSUER, H.; GUNGOR, S.; ERCAN, C. M.; KARASAHIN, K. E.; BASER, I. Differences in prevalence of sexual dysfunction between primary and secondary infertile women. **Fertility and sterility**, v. 96, n. 5, p. 1213-1217, 2011.

KIM, H. H.; SCHLEGEL, P. N. Endocrine manipulation in male infertility. **Urologic Clinics of North America**, v. 35, p 303-318, 2018.

KIRILOV, M.; CLARKSON, J.; LIU, X.; ROA, J.; CAMPOS, P.; PORTEOUS R. et al. Dependence of fertility on kisspeptin–Gpr54 signaling at the GnRH neuron. **Nature communications**, v. 4, n. 2492, p. 1-11, 2013.

KLONOFF-COHEN, H.; CHU, E.; NATARAJAN, L.; SIEBER, W. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. **Fertility and Sterility**, v. 76, n. 4, p. 675-687, 2014.

KNIGHT, M; KURINCZUK, J. J; SPARK, P; BROCKLEHURST, P. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. **Obstetrics & Gynecology**, v. 115, n. 5, p. 989-997, 2010.

KNOBEL, R; DELZIOVO, C. R; MARQUES, M. C. Saúde das mulheres e atenção ginecológica. Universidade Federal de Santa Catarina, 2017.

KONING, A. M. H; MUTSAERTS, M. A. Q; KUCHENBECHER, W. K. H; BROEKMANS, F. J., LAND, J. A; MOL, B. W; HOEK, A. Complications and

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. **Human Reproduction**, v. 27, n. 2, p. 457-467, 2011.

LAMM, S.; CHIDAKEL, A.; BANSAL, R. Obesity and hypogonadism. **Urologic Clinics**, v. 43, n. 2, p. 239-245, 2016.

LENHARO, M. Fila para tratar infertilidade chega a 5 anos. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, (digital), 2013.

LIMA, A. P. W.; LOURENÇO, J. W. Infertilidade humana: comentando suas causas e consequências. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 10, n. 5, p. 110-124, 2016.

LIMA, N, F. S. O. **Distúrbios da hipófise**. Tese de Doutorado, 2014.

LINNA, M. S.; RAEVUORI, A.; HAUKKA, J.; SUVISAARI, J. M.; SUOKAS, J. T.; GISSLER, M. Reproductive health outcomes in eating disorders. **International Journal of Eating Disorders**, v. 46, n. 8, p. 826-833, 2013.

MACHTINGER, R; COMBELLES, C. M; MISSMER, S. A; CORREIA, K. F; FOX, J. H., RACOWSKY, C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. **Human Reproduction**, v. 27, n. 11, p. 3198-3207, 2012.

MARTINEZ, G.; DANIELS, K.; CHANDRA, A. Fertility of men and women aged 15-44 years in the United States: National Survey of Family Growth, 2006-2010. **National Health Statistics Reports**, v. 51, p. 1-28, 2013.

MICHALAKIS, K.; MINTZIORI, G.; KAPRARA, A.; TARLATZIS, B. C.; GOULIS, D. G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. **Metabolism**, v. 62, n. 4, p. 457-478, 2013.

MORAN, L. J; NORMAN, R. J; TEEDE, H. J. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 3, p. 136-143, 2015.

NEVES, A. P.; RODRIGUES, N. J. Infertilidade Masculina. São Paulo: **Editores Atheneu**, 2002.

NUNES, R. D.; WALBER, F. K.; TRAEBERT, J. Fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n. 3, p. 38-49, 2018.

OLIVEIRA, N.S.; SANTOS, T.R.M.; SANTOS, D.N.; BARRETO, C.S.; SANTOS, B.P.P. Considerações sobre infertilidade masculina. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT**, v. 1, n. 2, p. 21-26, 2013.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Global Health Observatory Data Repository - Obesity**. 2016.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Global Health Observatory Data Repository - Sexual and Reproductive Health**. 2018b.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Health Topics - Obesity**. 2017.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Health Topics – Sexual and Reproductive Health**. 2018a.

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
 PINBORG, A; GAARSLEV, C; HOUGAARD, C. O; ANDERSEN, A. N;  
 ANDERSEN, P. K; BOVIN, J; SCHMIDT, L. Influence of female bodyweight  
 on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile  
 couples. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 23, n. 4, p. 490-499, 2011.  
 Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine.  
 Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. **Fertility  
 and sterility**, v. 98, n. 2, p. 302-307, 2012.  
 RACHOÑ, D; TEEDE, H. Ovarian function and obesity—interrelationship,  
 impact on women's reproductive lifespan and treatment options. **Molecular  
 and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 172-179, 2010.  
 SALAS-HUETOS, A.; BULLÓ, M.; SALAS-SALVADÓ, J. Dietary patterns,  
 foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a  
 systematic review of observational studies. **HumanReproduction Update**,  
 v. 1, p. 1-19, 2017.  
 SANDI, R. Revisão bibliográfica: hiperprolactinemia associada a  
 prolactinomas. **Revista UNIPLAC**, v. 6, n. 1, 2018.  
 SANTOS, R. M.; ÁLVARES, A. C. M. Revisão de literatura sobre a  
 síndrome do ovário policístico. **Revista de Iniciação Científica e  
 Extensão**, v. 1, n. 2, p. 261-265, 2018.  
 SASAKI, R.S.A.; APROBATTO, M.S.; MAIA, M.C.S.; BARROS, F. E. A.;  
 GIVIZIEZ, C.R.; ZANLUCHI, N. Há alteração do dia da ovulação em  
 pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal.  
**Reprodução&Climatério**, v. 31, n. 3, p. 143-150, 2016.  
 SHARLIP, I. D.; JAROW, J. P.; BELKER, A. M.; LIPSHULTZ, L. S. M.;  
 THOMAS, A. J.; SCHLEGEL, P. N.; HOWARDS, S. S. N. A.; DAMEWOOD,  
 M. D.; OVERSTREET, J. W.; SADOVSKY, R. Best practice policies for  
 male infertility. **Fertility and Sterility**, v. 77, n. 5, p. 873-882, 2012.  
 SHARMA, R.; AGARWAL, A.; ROHRA, V.; ASSIDI, M.; ABU-ELMAGD, M.;  
 TURKI, R. F. Effects of increased paternal age on sperm quality,  
 reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. .  
**Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 28-35, 2015.  
 SHEFI, S.; TUREK, P. J. Definition and current evaluation of  
 subfertilemen. **International Brazilian Journal Urology**, v. 32, n. 4, p. 385-  
 397, 2006.  
 SHUKLA, K. K.; CHAMBIAL, S.; DWIVEDI, S.; MISRA, S.; SHARMA, P.  
 Recent scenario of obesity and male fertility. **Andrology**, v. 2, n. 6, p. 809-  
 818, 2014.  
 SKORUPSKAITE, K.; GEORGE, J. T.; VELDHUIS, J. D.; MILLAR, R. P.;  
 ANDERSON, R. A. Interactions Between Neurokinin B and Kisspeptin in  
 Mediating Estrogen Feedback in Healthy Women. **The Journal of Clinical  
 Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 12, p. 4628-4636, 2016.  
 SOMINSKY, L.; ZIKO, I.; SOCH, A.; SMITH, J. T.; SPENCER, S. J.  
 Neonatal overfeeding induces early decline of the ovarian reserve:

INFERTILIDADE HUMANA E SUA INTERFACE COM A OBESIDADE  
Implications for the role of leptin. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 431, p. 24-35, 2016.

STAGNARO-GREEN, A.; ABALOVICH, M.; ALEXANDER, E.; AZIZI, F.; MESTMAN, J.; NEGRO, R. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. **Thyroid**, v. 21, n. 10, p. 1081-1125, 2011.

STERN, J. E.; LUKE, B. H.; MARK, D. C.; HOWARD, C.; GOPAL, D.; DIOP, H.; KOTELCHUCK, M. The effect of father's age in fertile, subfertile, and assisted reproductive technology pregnancies: A population based cohort study. **The Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 11, p. 1437-1444, 2014.

TAHMASBPOUR, E.; BALASUBRAMANIAN, D.; AGARWAL, A. Multi-faceted approach to understanding male infertility: Gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 9, p. 1115-1137, 2014.

TANHA, F. D.; MOHSENI, M.; GHAJARZADEH, M. Sexual function in women with primary and secondary infertility in comparison with controls. **International journal of impotence research**, v. 26, n. 4, p. 132, 2014.

TORRES, M.; LAGUNA-BARRAZA, R.; DALMASES, M.; CALLE, A.; PERICUESTA, E. Male fertility is reduced by chronic intermitente hypoxia mimicking sleep apnea in mice. **Sleep**, v. 37, p. 1757-1765, 2014.

TÜTTELMANN, F.; SIMONI, M. Current recommendations for genetic testing in male infertility. **European Urological Review**, p. 88-92, 2008.

VIRTUE, S; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome-an allostatic perspective. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1801, n. 3, p. 338-349, 2010.

WHO. World Health Organization. WHO laboratory manual for Examination and processing of human semen. **WHO Press**. 2015.

WU, Z.; LU, X.; WANG, M.; CHENG, H. Correlation between body mass index of Chinese males and assisted reproductive technology outcome. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 11, p. 21472-21476, 2015.

YU, X. W.; WEI, Z. T.; JIANG, Y. T.; ZHANG, S. L. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 9, p. 14634-14646, 2015.

ZORRILLA, Michelle; YATSENKO, Alexander N. The genetics of infertility: current status of the field. **Current Genetic Medicine Reports**, v. 1, n. 4, p. 247-260, 2013.



## CAPÍTULO 48

# INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Gislayne Azevedo de Campos ALVES<sup>1,2</sup>

Gina Araújo Martins FEITOSA<sup>1,3</sup>

Raquel Bezerra Barbosa de MOURA<sup>1,3</sup>

Renan Gondim de ARAÚJO<sup>1,3</sup>

Carmem Gabriela Gomes de FIGUEIREDO<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Aluno da Especialização em Gerontologia da ETS/UFPB <sup>2</sup>Farmacêutica do HULW, mestre em Economia; <sup>3</sup>Nutricionista do HULW; <sup>4</sup> Orientadora/Professora da Especialização em Gerontologia da ETS/UFPB.  
gislaynealves@bol.com.br

**RESUMO:** As interações fármaco-nutrientes decorrem da administração concomitante de medicamentos e alimentação podendo prejudicar a resposta terapêutica. São freqüentes em ambiente hospitalar, principalmente em unidades de terapia intensiva (UTI) devido a polifarmácia podendo trazer riscos para o paciente como toxicidade e até mesmo a falha terapêutica. Considerando a importância da conscientização dos profissionais de saúde sobre estes riscos, este estudo objetivou descrever essas interações em pacientes sob uso de nutrição enteral internados nas UTIs bem como os procedimentos que minimizam esses efeitos. Foi feita uma revisão da literatura sobre tema utilizando os seguintes descritores: Nutrição Enteral (Enteral Nutrition, Nutrición Enteral), Interações Alimento-Droga (Food-Drug Interactions, Interacciones Alimento-Droga), e Terapia Intensiva (Intensivetherapy) nas bases de dados Scielo, PubMed/Medline, Portal de Periódicos da Capes e portal da Biblioteca Virtual em Saúde nos últimos 5 anos. Por meio de leitura minuciosa, crítica e reflexiva obedecendo aos critérios de inclusão foram selecionados 8 trabalhos. Foram relatadas várias interações

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
fármaco-nutrientes e citados diversos medicamentos que são mais frequentemente prescritos em UTI que podem ter alguma alteração na farmacocinética quando administrados concomitante à nutrição Enteral. A criação de protocolos com uma padronização para a administração de medicamentos em pacientes em uso de terapia nutricional enteral é de extrema relevância e pode servir para prevenir as interações fármaco-nutrientes no contexto das UTIs.

**Palavras-chave:** Nutrição Enteral. Terapia Intensiva. Interações Alimento-Droga.

## 1 INTRODUÇÃO

Na Unidade de Terapia Intensiva é comum pacientes receberem alimentação via dispositivos como as sondas, através das quais é administrada uma nutrição enteral (NE). É também administrado pelo mesmo dispositivo alguns medicamentos, polifarmácia, que podem ter uma interação entre o fármaco e o nutriente trazendo mudanças no efeito terapêutico desejado e na absorção dos nutrientes, bem como acarretar complicações como obstrução da sonda.

De acordo com Neto e colaboradores (2016), na prática hospitalar, as nutrições enterais são indicadas para pacientes que não apresentam deglutição eficaz ou estão sob risco de aspiração pulmonar. As sondas enterais também são utilizadas para administração de medicamentos.

De acordo com o Ministério da Saúde (2000), a nutrição enteral é definida como:

Alimento para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida ou estimada, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou via oral, industrializado ou não, utilizado exclusiva ou parcialmente para substituir ou

## INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

complementar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidades nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas.

A lei 5991/73, define medicamento como produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973), assim os medicamentos utilizados oralmente, a despeito de muitos avanços farmacêuticos e terapêuticos, não são desenhados, testados, rotulados ou mesmo aprovados pelo fabricante ou FDA (Food and Drug Administration) para o uso em sistemas de nutrição enteral. Logo, podem surgir problemas relacionados a incompatibilidade física e farmacêutica entre droga-nutriente, de acordo com a forma de apresentação da droga, ou, ainda, efeitos adversos da droga podem ser atribuídos aos nutrientes da formulação nutricional (FORTES; SILVA, 2017, p. 1232).

Ademais, não se pode deixar de se considerar que a quantidade e o tipo de alimentação ingerida podem diminuir, retardar, aumentar ou não afetar a absorção da droga na presença do alimento no trato gastrintestinal, dependendo do tipo e grau de interação (SANTOS et al, 2018). Em relação à potenciação da ocorrência de interações entre fármacos e nutrientes, o método de administração contínua de alimentos pode contemplar o cenário mais problemático, requerendo, frequentemente, a interrupção da alimentação por tubo quando da administração do medicamento. Além do mais, em função da região do trato gastrintestinal em que será administrado determinado medicamento, o conhecimento da localização da sonda é importante, para que sejam antecipadas possíveis

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
alterações na absorção e na farmacodinâmica da substância utilizada( HELDT; LOSS, 2013).

Os componentes da alimentação afetam a absorção e a biodisponibilidade da droga por três mecanismos diferentes: interação físico-química, alteração do tempo de esvaziamento gástrico e competição droga-nutriente no sítio de absorção (FORTES e SILVA, 2017, p.1234).

Como exemplo no tempo de esvaziamento gástrico, pode se destacar que drogas ingeridas com o estômago vazio alcançam o intestino delgado rapidamente. A competição droga-nutriente no sítio de absorção, é de se destacar que alguns nutrientes competem com a droga pelo mesmo mecanismo de transporte (FORTES e SILVA, 2017, 1238).

De regra geral, deve-se tentar empregar a forma farmacêutica líquida. Contudo, quando não for possível, pode-se fazer uso da forma farmacêutica sólida por meio da realização da trituração e dissolução adequada a fim de favorecer a absorção e evitar a obstrução da sonda, lavando bem a sonda antes e após a administração, evitando dessa forma, que as partículas do fármaco fiquem aderidas a ela (RIBEIRO et al, 2014).

É importante destacar que ao se administrar mais de um fármaco, devemos fazê-lo de forma separada, imediatamente após sua preparação (trituração e/ou dissolução). Em forma líquidas, recomenda-se administrar primeiro os preparados de menor viscosidade. O acesso enteral deve ser lavado internamente com água entre um e outro medicamento a ser administrado (RIBEIRO et al, 2014).

Face ao exposto, o presente trabalho descreve as interações entre fármacos e nutriente em pacientes em uso de nutrição enteral e internados nas unidades de terapia intensiva bem como os procedimentos que minimizam esses efeitos.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Estudo de revisão integrativa da literatura, o qual reuniu trabalhos publicados no período de janeiro de 2013 a novembro de 2018, e assim, possibilitou a síntese do estado da arte sobre a temática proposta tendo como pergunta condutora: quais as interações entre fármacos e nutriente em pacientes sob uso de nutrição enteral e internados nas unidades de terapia intensiva.

Após a formulação da pergunta condutora, procedeu-se a localização e avaliação crítica dos trabalhos na literatura científica disponível, seguida pela coleta de dados, análise e apresentação, interpretação dos dados possibilitando assim, um aprimoramento e atualização da revisão (SOARES et al., 2014).

Foram utilizados artigos e livros para a construção desta revisão. O levantamento dos trabalhos que tratassem do tema proposto, foi feito por meio de pesquisas nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), base de dados internacional PUBMED (*Medical Published – service of the U.S. National Library of Medicine*) e no Portal de Periódicos da Capes.

Os critérios de seleção foram: artigos em português, inglês e espanhol com os resumos disponíveis nas bases de dados supracitadas no período estabelecido, indexados pelos termos nutrição enteral, Interações Alimento-Droga, terapia intensiva e seus correspondentes na língua inglesa e espanhola.

Em um primeiro momento, foram avaliados títulos e resumos, sendo excluídos artigos que descreviam as interações, mas não foram realizadas em unidade de terapia intensiva. Posteriormente, foi realizada uma leitura crítica dos

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA estudos remanescentes, sendo selecionados os que preencheram os critérios predefinidos.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após a leitura criteriosa dos artigos nas bases de dados indexados nos referidos bancos de dados nos últimos 5 anos, obedecendo ao período de publicação, sendo os mesmos selecionados de forma minuciosa e verificando a adequação aos critérios de inclusão conforme a importância para responder ao tema proposto nos periódicos, realizou-se o fichamento catalográfico do material bibliográfico.

Um total de 13 artigos foram obtidos na busca das bases de dados utilizando os descritores estabelecidos. Após a seleção por título e resumo, foram excluídos 5 artigos que não atingiram os critérios relacionados com a discussão sobre interações entrefármacos e nutrientes em terapia intensiva. Dos 8 artigos restantes, 3 descreviam interações entre fármacos e nutrição enteral, 1 versava sobre a equivalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral, 2 sobre administração de medicamentos em cateteres, 1 sobre as intervenções farmacêuticas em medicamentos prescritos para administração por sondas enterais e 1 sobre erros de medicação em pacientes com sonda enteral em unidade de terapia intensiva. A tabela 1 resume esse trabalho.

**Tabela 1.** Tipos de estudos encontrados com o tema da pesquisa

Referência	Título	Tipo de estudo
Heldt; Loss, 2013	Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais	Revisão de literatura
Lisboa et al., 2014	Investigação da administração de medicamentos por cateteres em terapia intensiva	Estudo epidemiológico, transversal, observacional
Reis et al., 2014	Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva	Estudo multicêntrico, transversal e retrospectivo
Neto et al., 2016	Intervenções farmacêuticas em medicamentos prescritos para administração via sondas enterais em hospital universitário	Estudo quantitativo
Silva et al., 2016	Medicamentos orais de uma unidade hospitalar: adequação ao uso por cateteres enterais	Estudo descritivo
Souza et al., 2017	Interação fármaco-nutrientes em unidade de Terapia Intensiva	Estudo exploratório descritivo
Tafti; Heydari, 2017	Medication Errors in Patients with Enteral Feeding Tubes in the Intensive Care Unit	Estudo transversal
Santos et al., 2017	Interações entre fármacos e nutrientes: ocorrência e manejo clínico	Revisão integrativa

Souza e colaboradores (2017), investigando a ocorrência de possíveis interações fármaco-nutrientes em pacientes em uso de nutrição enteral internados em uma UTI de um hospital referência em terapia nutricional no estado do Rio Grande do Sul, levando em conta os dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes internados, verificaram possíveis interações fármaco-nutrientes de grau moderadas.

## INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Dos medicamentos prescritos, os que puderam apresentar interações físico-químicas foram o bisacodil, ácido valpróico, metoprolol, succinato, pantoprazol, haloperidol e micofenalato sódico conforme descrito na tabela 2. É importante destacar que nos pacientes que foram observadas essas interações moderadas, foi constatado que os mesmos faziam uso de uma quantidade significativamente maior de fármacos em comparação aos que não tiveram interação (SOUZA et al., 2017).

**Tabela 2.** Principais fármacos prescritos que podiam apresentar interações fármaco-nutrientes

Medicamento	Interações
Bisacodil	Comprimido revestido, pode ocorrer perda do princípio ativo
Ácido valpróico	Aderência ao material a sonda e perda do princípio ativo
Metoprololsuccinato	Comprimido de liberação gradual - há alteração na propriedade do fármaco desencadeando variações plasmáticas e alteração no efeito esperado
Pantoprazol	Possui revestimento entérico - ocorre perda do princípio ativo e irritação gástrica
Haloperidol	Não deve ser administrado concomitante com a dieta, risco de precipitação
Micofenalato sódico	Possui revestimento gastrorresistente - ocorre alterações nas propriedades do fármaco e risco de obstrução da sonda

Fonte: Souza et al., 2017

De grande importância é poder determinar o grau de significância destas interações bem como a prevalência das mesmas. Estudo feito por Reis e colaboradores (2014), determinou a prevalência de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva de sete hospitais de ensino do Brasil, e analisaram a significância



INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA clínica das mesmas, tendo como resultado a detecção de potenciais interações fármaco-nutrição enteral, sendo os fármacos mais frequentemente envolvidos a fenitoína, hidralazina, levotiroxina e varfarina conforme tabela 3.

**Tabela 3.** Potenciais interações fármaco-nutrição enteral identificadas nos hospitais investigados

Medicamento	Interações
Fenitoína	Redução da biodisponibilidade da fenitoína, determinando níveis plasmáticos subterapêuticos, porém o mecanismo dessa redução não está bem definido
Hidralazina	Redução da concentração plasmática máxima que pode implicar na ausência da resposta anti-hipertensiva
Levotiroxina	As formulações à base de soja aumentam a sua excreção fecal causando hipotireoidismo
Varfarina	Está descrito na literatura sua resistência devido ao conteúdo de vitamina K e proteína da nutrição enteral

Fonte: REIS et al., 2014

Ainda sobre a prevalência e descrição das interações fármaco-nutrientes em pacientes de UTI, Heldt e Loss(2013)decreveram a ocorrência das mesmas em 3 processos: Absorção, pós-absortivo e eliminação.

Na absorção podem ocorrer interações com medicamentos e nutrientes que são apenas administrados por via oral ou por sistemas de distribuição de alimentação enteral. A biodisponibilidade oral do fármaco ativo pode aumentar ou diminuir como um resultado dessas interações, como exemplo a fenitoína têm reduzida absorção com alimentos (HELDT; LOSS, 2013).

No pós-absortivo se dar após a molécula de fármaco ou o constituinte nutricional atingir a circulação sistêmica. Pode

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA resultar em alteração da distribuição para diferentes tecidos, no metabolismo sistêmico, ou na penetração em um local específico, como alimentos ricos em vitamina K alterando a farmacodinâmica do varfarina(HELDT; LOSS, 2013).

Por fim, na eliminação numerosas vias metabólicas podem estar envolvidas, como o antagonismo, modulação, ou diminuição do transporte renal ou entero-hepático. Assim, dietas hiperpoteicas aumentam eliminação do propranolol.

Outro relato importante dos autores é uma das mais indesejadas consequências da não utilização de práticas corretas para administração de medicamentos a pacientes sendo alimentados através de sonda: a obstrução do tubo enteral, orientando os mesmos acerca das precauções para administração de medicamentos através de sondas de alimentação, como:

- Determinar o tipo de sonda, calibre e localização de sua extremidade distal;
- Preferir a administração, se possível, de medicamentos líquidos;
- Sempre que possível, escolher uma sonda gástrica e não duodenal;
- Evitar triturar medicamentos do tipo cápsulas, liberação programada ou estendida;
- Administrar cada medicamento separadamente  
Administrar toda a dose programada (bólus);
- Não misturar medicamento e nutrientes;
- Determinar pausas;
- Diluir soluções viscosas ou hiperosmolares com 60-90 mL de água;
- Lavar a sonda com 30 mL de água antes e depois da administração de medicamentos;

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

- Educação continuada(HELDT; LOSS, 2013).

A literatura recomenda a adequação dos medicamentos quanto ao uso de cateteres enterais. Nesse aspecto, Silva e colaboradores (2016), descreveram o perfil de medicamentos e verificaram sua adequação quanto ao uso por cateteres enterais no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, unidade hospitalar de referência no tratamento de doenças infecciosas utilizando medicamentos orais padronizados e dispensados ao pacientes. Os resultados revelaram que foram dispensados neste centro hospitalar 236 medicamentos, destes 28 tinham potenciais interações com a nutrição enteral. Esses medicamentos e suas interações estão descritas na tabela 4.

**Tabela 4.** Potenciais interações fármaco-nutrição enteral

Medicamento	Tipo de interação
Atenolol	Diminuição ou aumento da absorção
Captopril	
Carbamazepina	
Cefalexina	
Cloridrato	
metoclopramida	
Efavirenz	
Flunitrazepam	
Furosemida	
Isossorbida	
Levodopa+capidopa	
Levofloxacino	
Norfloxacino	
Ritonavir	
Isoniazida	
Isoniazida+rifampicina	
Isoniazida+rifampicina+	
pirazinamida+cloreto	
etambutol	Diminuição ou aumento da biodisponibilidade
Itraconazol	

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

Metronidazol	Diminuição ou aumento da concentração sérica Precipitação por incompatibilidade
Piridoxina (vitamina B6)	
Rifampicina	
Saquinavir	
Sulfato de atazanavir	
Varfarina	
Digoxina	
Fenitoína	
Posaconazol	
Clorpromazina	

Fonte: SILVA et al., 2016

No que diz respeito aos erros de administração de medicação oral em pacientes com sonda enteral ou com problemas de deglutição, Sohrevardi e colaboradores (2017) relataram algumas interações importantes que podem afetar o tratamento dos pacientes. Entre os medicamentos administrados, o pantoprazol foi o mais frequentemente prescrito, sendo este, sensível ao ácido gástrico e portanto, a prática de esmagar os comprimidos e administrá-los através do tubo de sonda nasogástrica acaba degradando o medicamento, o que ocasiona portanto, uma terapêutica eficácia diminuída.

Outros medicamentos citados neste estudo, como a digoxina e a fenitoína foram administradas por 6,38% e 5,31% dos pacientes. Essas drogas, especialmente a fenitoína, necessitam de cuidados exclusivos para administração. A alimentação enteral pode diminuir a absorção de fenitoína e, portanto, reduzir suas concentrações séricas, assim sugere-se que devam ser monitoradas regularmente, especialmente quando administradas por meio de um tubo de alimentação (SOHREVARDI et al., 2017).

Outra interação descrita versa sobre o esmagamento de comprimidos entéricos revestidos com valproato de sódio, pois o mesmo é irritante para a mucosa gástrica e pode causar

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA náuseas e vômitos. Portanto, seus comprimidos não devem ser esmagados para uso através de sonda nasogástrica (SOHREVARDI et al., 2017).

Os autores ainda citam 20 drogas orais prescritas com mais frequência, que não são passíveis de esmagamento ou que podem interagir com nutrição enteral, sendo elas: pantoprazol, Nitroglicerina, sais de cálcio, Fenitoína, furosemida, Nimodipina, captopril, varfarina, ciprofloxacino, levofloxacino, coenzima Q10, levotiroxina, rifampicina, hidroclorotiazida, Sucralfato, carbamazepina, Carbamazepina (Tegretol®), ômega 3, metronidazol, levodopa (SOHREVARDI et al., 2017). Portanto, é importante que os profissionais de saúde estejam atentos à administração concomitantes destas drogas com a alimentação enteral.

Estudo observacional de Lisboa e colaboradores (2013), realizado em uma UTI objetivando identificar falhas na administração de medicamentos por sonda relatou algumas interações drogas nutrientes no que se refere a necessidade de pausa na dieta. Foram observadas 116 doses de medicamentos realizadas sem pausa, sendo administrados concomitante a nutrição enteral. Os medicamentos com maior prevalência foram captopril, varfarina sódica, levotiroxina sódica, digoxina e fenitoína sódica. Como mostrado anteriormente em outros estudos (REIS et al., 2014; SILVA et al., 2016), esses fármacos podem ter interação com nutrientes da nutrição enteral, sendo possível que tenham sua biodisponibilidade sérica reduzida e assim diminuição de eficácia terapêutica.

Sabe-se que a composição de uma dieta enteral pode modificar a absorção de drogas, assim a interação química da droga com o nutriente pode resultarem complexos inativos e tornar a droga e o nutriente fisiologicamente inviáveis. De outro lado, algumas drogas competem com macronutrientes,

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
vitaminas e minerais pelo mesmo sítio de absorção, distribuição e metabolismo. Muitas vezes, os pacientes sofrem alterações bioquímicas relacionadas ao uso do medicamento, as quais costumam ser confundidas com a especificidade da dieta enteral, podendo, assim, acarretar prejuízo nutricional, por não conhecer a farmacologia do medicamento (FORTES e SILVA, 2017, p.1236).

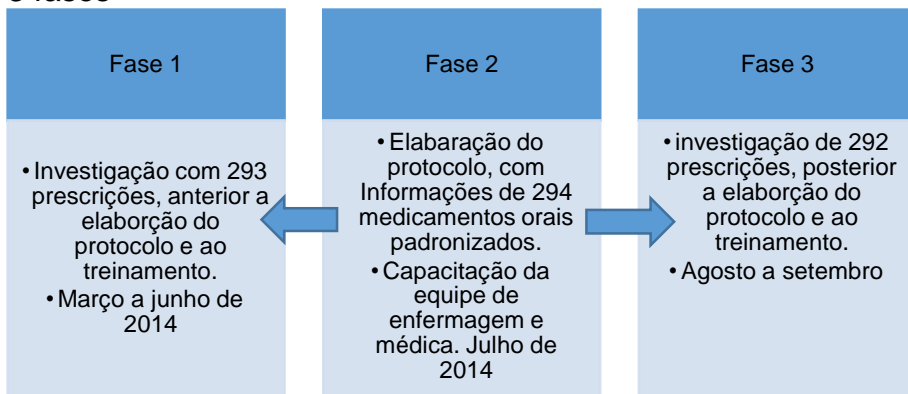
Uma das maneiras de minimizar os efeitos das interações fármaco-nutrientes é o estabelecimento de protocolos padronizados. Nesse aspecto, Neto e colaboradores (2016), analisaram o impacto de diretrizes sobre erros em medicamentos prescritos para administração via sondas enterais. Tal estudo foi realizado na clínica médica, na neurologia e unidade de terapia intensiva de um hospital universitário, que foi dividido em 3 fases.

Foi elaborado um protocolo, com bases nos medicamentos padronizados nas formas farmacêuticas orais sólidas e líquidas. A maioria dos fármacos foi classificada como permitida com restrições e permitida sem restrições e para os demais medicamentos houve a falta de informações disponíveis e as contraindicadas o uso em sonda. A elaboração do protocolo, compreendeu a fase 2, como o divisor entre a fase 1 (administração de medicamento via sonda sem protocolo) e a fase 3 (administração de medicamento via sonda com protocolo).

Foi realizada uma investigação dos medicamentos prescritos administrados via Sonda anterior a elaboração do protocolo e posterior à sua elaboração bem como a capacitação da equipe médica e da enfermagem. Observou-se que após a elaboração do protocolo e a capacitação houve uma redução dos erros de prescrição de 63,9% (502) na Fase 2 para 36,1% (284) na Fase 3. Na Fase 3 verificou-se redução na frequência

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA de prescrição de medicamentos, via sondas enterais, contraindicados e sem informações disponíveis (figura 1).

**Figura 1.** Estudo de Medicamentos por Sonda nasoesférica nas 3 fases



Fonte: NETO et al., 2016

Pelos resultados encontrados fica clara a importância da conscientização e capacitação da equipe profissional que está envolvida na prescrição e administração de medicamentos.

## 4 CONCLUSÕES

Nessa revisão bibliográfica foram relatadas várias interações fármaco-nutrientes e citados diversos medicamentos que são mais frequentemente prescritos em unidades de terapia intensiva e que podem ter alguma alteração na farmacocinética relacionada a administração concomitante a nutrição Enteral. Dessa forma, amplia-se o conhecimento sobre essa temática de forma que o tratamento pode ser potencializado ou tornado mais eficaz com algumas intervenções na administração dos fármacos, evitando

INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA interações indesejáveis como redução na biodisponibilidade do fármaco, deficiências nutricionais decorrentes da redução na absorção ou aumento da excreção de nutrientes.

Como base nos estudos analisados pode-se concluir que a criação de protocolos com uma padronização para a administração de medicamentos em pacientes em uso de terapia nutricional enteral é de extrema relevância e pode servir para prevenir as interações fármaco-nutrientes no contexto das UTI. É necessário mais estudos sobre a temática e premente o desenvolvimento de ensaios clínicos com desenhos e amostras adequadas para que se obtenha recomendações consistentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Lei Nº 5.991, DE 17 DE DEZEMBRO DE 1973. **Dispõe sobre o Controle Sanitário do comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências.** Brasília: Ministério da Saúde, 1973.
- BRASIL. Ministério da saúde. **Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Enteral.** Resolução ANVS/DC/MS n.63/2000 de 06 de julho de 2000. Brasília: Ministério da Saúde, 2000.
- FERREIRA NETO, C.J.B., PLODEK, C.K., SOARES, F.K., ANDRADE, R.A., TELEGINSKI, F., ROCHA, M.D. Pharmaceutical interventions in medications prescribed for administration via enteral tubes in a teaching hospital. **Rev. Latino-Am. Enfermagem.** v. 24, p.e2696, 2016.
- FORTES, S. T.; SILVA, M. de L. T. Influências de Drogas no Metabolismo Nutricional. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.** 5ª Ed, Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p.1232.
- FORTES, S. T.; SILVA, M. de L. T. Influências de Drogas no Metabolismo Nutricional. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.** 5ª Ed, Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p.1234.
- FORTES, S. T.; SILVA, M. de L. T. Influências de Drogas no Metabolismo Nutricional. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.** 5ª Ed, Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p.1236.
- FORTES, S. T.; SILVA, M. de L. T. Influências de Drogas no Metabolismo Nutricional. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica.** 5ª Ed, Rio de Janeiro: Atheneu, 2017. p.1238.



INTERAÇÃO DROGA-NUTRIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
HELDT, T.; LOSS, S. H. Interação fármaco-nutriente em unidade de  
terapiaintensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Rev. Bras.  
Ter.Intensiva**.v. 25, n. 2, p. 162-167, 2013.

LISBOA, C. de D., SILVA, L.D. da, MATOS, G.C. de. Investigação da  
técnica de preparo de medicamentos para administração por cateteres pela  
enfermagem na terapia intensiva. **Revista Esc Enfermagem USP**.v. 47,  
n.1, p. 53-60, 2013.

LISBOA, C. de D., SILVA, L.D. da, MATOS, G.C. de. Investigação da  
administração de medicamentos por cateteres em terapia intensiva. **Texto  
Contexto Enferm**, v. 23, n. 3, p. 573-80, 2014.

PEÑA, A. E. A., FERNÁNDEZ, L. A., GIMÉNEZ, M. T. B. **Guía de  
Administración de Medicamentos por Sondas de Alimentación Enteral**.  
Hospital Clínico de San Carlos. Madrid: Salud Madrid, 2012.

REIS, A.M.M. et al. Prevalência e significância clínica de interações  
fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva. **Revista  
Brasileira de Enfermagem**.vol 67, n.1, p. 85-90, 2014.

RIBEIRO, P.C. et al. **Manual para administração de Medicamentos por  
acesso enterais** (Hospital Sírio Libanês). 1.ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

SILVA da, M.F.B., BRITO de, P.D., GUARALDO, L.. Medicamentos orais de  
uma unidade hospitalar: adequação ao uso por cateteres enterais. **Revista  
Brasileira de Enfermagem**.v. 69, n. 5, p. 847-54, 2016.

SOARES, C. B. et al. Revisão integrativa: conceitos e métodos usados na  
enfermagem. **RevEscEnferm USP**. v. 48, n. 2, p. 335-45, 2014.

SOHREVARDI, S.M., JARAHZADEH, M.H., MIRZAEI, E, MIRJALILI, M.,  
SOUZA, J. et al., . Interação fármaco-nutrientes em unidade de terapia  
intensiva. **JornalBraspen**. v.32, n. 3, p. 226-30, 2017.

TAFTI, A.D., HEYDARI, B. Medication errors in patients with enteral feeding  
tubes in the intensive care unit. **J Res Pharm Pract**. v.6, p.100-5, 2017.

## CAPÍTULO 49

# INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO

Thaynara Muniz Alves da SILVA <sup>1</sup>

Luciana dos Santos FELINTO <sup>1</sup>

Rafaela Araújo da SILVA <sup>1</sup>

Francisco Fernandes Vieira RAMOS <sup>1</sup>

Maria Denise Leite FERREIRA <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, FACENE/FAMENE; <sup>2</sup> Orientadora/Professora das  
Faculdades Nova Esperança FACENE/FAMENE.  
thaynaramuniz68@gmail.com

**RESUMO:** A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada pela associação de fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV), diabetes e vasculares periféricas causando um aumento de 2,5 vezes da mortalidade por complicações cardiovasculares e de 1,5 vezes na mortalidade geral. Considerando a relevância da SM, o presente estudo objetivou descrever os benefícios do acompanhamento dos pacientes com SM pelo farmacêutico clínico. O estudo foi realizado por meio de uma revisão sistemática transversal e exploratória de estudos clínicos envolvendo portadores da SM. A busca foi realizada nas bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, utilizando como palavras-chave: “síndrome metabólica” e “atenção farmacêutica”, sendo considerados os artigos publicados entre 2013 a 2018. Os resultados obtidos apontam que o acompanhamento direto por um profissional farmacêutico clínico, garante ao paciente um processo mais eficiente de prevenção e cura de complicações relacionadas à SM. Este fato se deve às ações farmacêuticas desenvolvidas através da garantia do uso seguro e racional dos medicamentos, do acompanhamento da adesão ao tratamento

e da realização de ações para a sua promoção. Esse fato evidencia a necessidade de se fortalecer a prática da farmácia clínica no novo modelo de saúde, que preconiza proteção e promoção de saúde e prevenção de doenças.

**Palavras-chave:** Síndrome Metabólica; Atenção Farmacêutica; Farmácia Clínica.

## INTRODUÇÃO

Cada vez mais é considerado o papel da condição denominada síndrome metabólica, uma entidade clínica caracterizada por conjunto de fatores de risco metabólico, que inclui obesidade central, dislipidemia aterogênica (C-HDL baixo, triglicerídeos elevados), hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina (com ou sem hiperglicemia) e um estado pró-trombótico e pró-inflamatório. A síndrome aumenta o risco de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) uma complicação frequente entre as PVHIV, particularmente entre aqueles recebendo TARV. Os componentes da SM variam de acordo com a etnia, sexo, hábitos alimentares (dieta hipercalórica), estilos de vida (tabagismo, sedentarismo, alcoolismo) e herança genética (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Recentemente, tem sido atribuído à síndrome metabólica um papel adicional aos efeitos maléficos do HIV no desenvolvimento da doença aterosclerótica (RIDER OJ, 2014).

O síndrome metabólica é um dos maiores desafios do século vinte e um, ameaçando tornar-se na epidemia do século, devido ao crescente aumento nos países desenvolvidos (BONOMINI et al., 2015)

A metabolização dos carboidratos e lipídios é alterada pelo consumo abusivo de álcool, principalmente o sexo

feminino, o que aumenta o risco de SM e surgem hipertensão arterial sistêmica hiperglicemia, hiperinsulinêmica e hipertrigliceridemia (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016).

Alguns estudos relatam que existe um efeito cardioprotetor na ingestão em quantidades moderadas, por diminuição da resistência insulínica e/ou por aumento da produção de óxido nítrico, aumento de HDL e diminuição de pressão arterial (MALTA et al., 2015). Quanto ao tabagismo, estudos não encontraram correlação deste hábito com a SM (CORTEZ et a., 2015). Outros associaram este uso à hipertrigliceridemia e à diminuição do HDLc e/ou intolerância à glicose/DM2 (FERREIRA et al., 2015). A ingestão de cafeína associa-se a diminuição da sensibilidade à insulina. Outros estudos demonstram que o consumo de grandes quantidades de cafeína diminui o risco de DM2 (30 a 50%), pode alterar o transporte de cálcio e altera o metabolismo de ácidos graxos e insulina s (ASSOCIAÇÃO DO ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016).

O estresse promove liberação de cortisol, RI e HAS, afetando a patogênese da SM .Já o sedentarismo, promove aumento de risco de HAS, dislipidemia, doença coronariana, acidente vascular cerebral, câncer do cólon e mama, DM2 e osteoporose ((GARVEY et al.,2016). O comportamento sedentário foi associado, em vários estudos, à obesidade e SM (FERREIRA et al., 2015)..

Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam essa complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva com a correta

definição das metas terapêuticas. A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta do somatório dos fatores de risco associado ao sinergismos entre alguns desses fatores. Diante da complexidade destas interações, a atribuição intuitiva do risco frequentemente resulta em subestimação ou superestimação dos casos de maior ou menor risco, respectivamente. Para contornar esta dificuldade, diversos algoritmos têm sido criados baseados em análises de regressão de estudos populacionais, através dos quais a identificação do risco global é aprimorada substancialmente. Dentre os algoritmos existentes, o Escore de Risco de Framingham (ERF). Nele se estima a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronária no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica. Embora esta estimativa de risco seja sujeita a correções conforme indicadores epidemiológicos da população estudada, o ERF identifica adequadamente indivíduos de alto e baixo risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,2016).

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, obesidade denominada do tipo central, visceral ou androgênica, está associado a maior risco de doença aterosclerótica. A medida da circunferência abdominal nos permite identificar portadores desta forma de obesidade e deve ser avaliada com o paciente de pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca ântero-superior, com fita inelástica, em posição horizontal. Em geral, esses indivíduos apresentam dislipidemia (triglicérides elevados, HDL-C baixo, partículas de LDL pequenas e densas, hiperlipidemia pós prandial), resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, condições que em conjunto caracterizam a síndrome metabólica. Esta Diretriz adotou os critérios da

Federação Internacional de Diabetes (IDF) com valores diferenciados para a glicemia de jejum e para a circunferência abdominal respeitando as diferentes etnias. O ERF deve ser igualmente utilizado em portadores de síndrome metabólica que não apresentem doença aterosclerótica significativa ou seus equivalentes (ASSOCIAÇÃO DO ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016).

A obesidade central associa-se de modo independente, com plausibilidade biológica, com os componentes da SM e com a resistência insulínica. Comparada às medidas antropométricas tradicionais, a circunferência da cintura abdominal (CC) tem-se mostrado superior ao índice da massa corpórea (IMC) e à relação cintura quadril para identificar adiposidade visceral; por conseguinte, risco cardiovascular. O *Third Report of National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Adult Treatment Panel III – (ATP III)* propôs uma nova definição para síndrome metabólica (SM), utilizando como critério de obesidade central valores da CC > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres. Descritos originalmente por LEAN, HAN & MORRISON (1995) esses pontos de corte não têm sido adequados para definir obesidade central em algumas populações (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016).

Dados epidemiológicos apontam para a frequência crescente da SM em países desenvolvidos e em desenvolvimento, assim como no Brasil. As taxas de prevalência variam de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres, com taxas mais elevadas em idosos acima de 65 anos. Além disso, a presença da SM está associada a um aumento de 2,5 vezes da mortalidade por

INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA:  
UMA REVISÃO

complicações cardiovasculares e de 1,5 vezes na mortalidade geral, com risco de morte mais elevado para mulheres (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Considerando o caráter multifatorial da SM, a influência dos hábitos de vida do portador e a sua relevância no que tange o risco de mortalidade cardiovascular entre os efeitos da atividade física sobre o perfil de lipídios e lipoproteínas são bem conhecidos. Indivíduos ativos fisicamente apresentam maiores níveis de HDL colesterol e menores níveis de triglicérides, LDL e VLDL olesterol, comparados a indivíduos sedentários (NEUMANN;SCHETTLER: SCHETTLER, 2016)

A prática regular de atividade física está sendo recomendada para a prevenção e reabilitação de doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas por diferentes associações da saúde do mundo, como o *American College of Medicine Sport* os Centros de Controle e Prevenção de Doenças, a *American Cardiological Association*, os Institutos Nacionais da Saúde, o *Surgeon General of the United States* e a Sociedade Brasileira de Cardiologia entre outros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES,2016).

Estudos epidemiológicos mostraram que há relação direta entre inatividade física e presença de múltiplos fatores de risco, como os encontrados na síndrome metabólica. O acompanhamento dos pacientes diagnosticados por profissionais da saúde, incluindo o farmacêutico clínico, é uma ferramenta prática extremamente relevante para a melhoria e controle dos fatores de risco do paciente com SM (BRANDÃO et al, 2013).

A atuação do farmacêutico clínico surgiu da necessidade de atendimento individualizado e especializado no cuidado ao paciente, família e comunidade, de forma a promover o uso

racional de medicamentos e otimizar a farmacoterapia, com o propósito de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente. A Farmácia Clínica, que teve início no âmbito hospitalar, nos Estados Unidos, foi criada a partir da década de sessenta e atualmente incorpora a filosofia do *Pharmaceutical Care*, expandindo-se a todos os níveis de atenção à saúde. A criação da Resolução do Conselho Federal de Farmácia (CFF), nº 585, de 29 de agosto de 2013, regulamenta a função clínica do farmacêutico no Brasil, destacando-se, dentre outras atribuições, a possibilidade de atuar no cuidado direto ao paciente, promovendo o uso racional de medicamentos, ampliando e maximizando sua prática a partir das necessidades dos pacientes, família, cuidadores e sociedade (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013).

Considerando a importância da SM na atualidade e as possíveis consequências deste agravo à saúde pública, bem como a criação da Resolução nº 585/2013, o objetivo deste estudo foi descrever os benefícios ao tratamento de pacientes diagnosticados com SM, quando acompanhados pelo profissional farmacêutico clínico.

## **MATERIAIS E MÉTODO**

O presente estudo foi realizado através de uma revisão sistemática transversal e exploratória de pesquisas realizadas com pacientes portadores da SM, diagnosticados pela presença de ao menos três alterações, conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Outros critérios de diagnósticos existentes foram explorados, como o da *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), da



*International Diabetes Federation (IDF) e da Joint Interim Statement (JIS)*

Foram consultadas as bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico, utilizando a combinação das palavras-chave: “síndrome metabólica” e “atenção farmacêutica”. Para a seleção dos artigos encontrados, adotou-se como critério de inclusão: estudos envolvendo atenção farmacêutica, SM e seus componentes clínicos, intervenções farmacêuticas e farmácia clínica, sendo considerados os artigos publicados entre 2013 a 2018. A exclusão se deu para estudos publicados em 2013, revisões bibliográficas e materiais repetidos. Os dados coletados foram organizados e expostos de forma a evidenciar os objetivos deste trabalho, de forma contextualizada e atualizada. Após a pesquisa inicial nas bases de dados foram relacionados 130 artigos, aos quais foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão, sendo, então, selecionados 35 artigos considerando a sua estreita relação com o objeto o trabalho.

## **DISCUSSÃO**

A síndrome metabólica tem tido várias definições que foram evoluído ao longo do tempo refletindo as novas descobertas feitas nesta área (BRAUNWALD et al., 2013). Todas estas definições concordam sobre os principais componentes incluindo hiperglicemia, obesidade, dislipidemia e hipertensão, mas diferem nos cut-offs e critérios (POH et al., 2016). O detalhamento dos critérios encontra-se disposto na tabela 1.

**TABELA 1.** Definição de síndrome metabólica pelo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII) (adaptado de PRASAD, 2014)

Condições	Valores de referência para síndrome metabólica
Circunferência Abdominal	Homens: > 102 cm Mulheres: > 88 cm
Pressão Arterial	≥ 130 mmHg e/ou ≥ 85 mmHg
Glicemia Jejum	≥ 110 mg/dL
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL-Colesterol	Homens: < 40mg/dL Mulheres: < 50 mg/dL

Dentre as publicações selecionadas observou-se uma grande prevalência de publicações nas revistas: Revista Brasileira de Farmácia e Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Foi observado que 33,33% dos trabalhos selecionados abordaram a associação da SM com a atenção farmacêutica e exclusivamente sobre a SM, 11,12% discute sobre Atenção Farmacêutica e 19,44% sobre acompanhamento farmacoterapêutico e programas de intervenção (Tabela 2).

Os estudos iniciais sobre a caracterização da síndrome e seus componentes buscaram mostrar sua agregação além do esperado e sua relação, presumidamente causal, com processos subjacentes (ASSOCIAÇÃO DO ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016). Diversos

estudos tentaram caracterizar a síndrome metabólica como um construto latente, utilizando diferentes abordagens como análise fatorial exploratória (AFE), análise fatorial confirmatória (AFC) ou modelos de equações estruturais (MEE), análise de classes latentes (ACL), ou por meio da técnica chamada de VARCLUS. A análise fatorial exploratória é um método utilizado para identificar a estrutura latente de um número relativamente grande de variáveis observáveis, através das correlações entre as mesmas, que são explicadas por um certo número de fatores (construtos) não observáveis. O modelo fatorial tenta explicar as correlações entre um conjunto de variáveis observáveis, por meio de um pequeno número de fatores subjacente. A principal suposição é que não é possível observar esses fatores diretamente. Usualmente tem caráter exploratório, sendo utilizada quando não há uma hipótese à priori sobre qual é a estrutura latente (DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE, 2016).

Outros possíveis componentes da síndrome metabólica é a hiperuricemia, que é o excesso de ácido úrico no sangue, podendo variar por sexo e raça/cor. Níveis elevados de ácido úrico estão associados com fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo os componentes da síndrome metabólica (NICE, 2014).

Está comprovado que esta associação provoca a redução expressiva da circunferência abdominal e a gordura visceral, melhora significativamente a sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose, podendo prevenir e retardar o aparecimento de diabetes tipo 2. Há ainda, com essas duas intervenções, uma redução expressiva da pressão arterial e nos níveis de triglicérides, com aumento do HDL-colesterol (BONOMINI;RODELLA;REZZANI, 2015).

A proteína C-reativa é também um marcador do estado pró-inflamatório, e níveis elevados da mesma estão associados ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares e diabetes tipo 2. A doença hepática gordurosa não alcoólica, é caracterizada como o acúmulo anormal de gordura no fígado. Indivíduos com a doença apresentam níveis anormais das enzimas hepáticas, com evidências de que o nível de gordura no fígado é significativamente maior em indivíduos com a síndrome metabólica (GARVEY et al.,2016).

**Tabela 2.** Temática abordada dos artigos selecionados

Temática	Nº de Artigos relacionados	%
Síndrome Metabólica e Atenção Farmacêutica	12	33,33%
Atenção Farmacêutica	4	11,12%
Síndrome Metabólica	6	16,67%
Acompanhamento Farmacoterapêutico	7	19,44%
Programas de Intererção	7	19,44%

A não-adesão ao tratamento farmacoterapêutico foi considerado como um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da SM e/ou seus componentes, como a hipertensão arterial e o diabetes mellitus, já que a obesidade e o sedentarismo demonstram-se como um dos maiores achados dentre os pacientes participantes das pesquisas consultadas (CARVALHO et al., 2014; SOARES et al., 2014).

## INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO

A atenção farmacêutica é definida como práticas do farmacêutico associada a um interesse amplo, no qual, este profissional desempenha atividades como a dispensação, o acompanhamento farmacoterapêutico, a farmacovigilância e a educação sanitária. Assim, a prática leva a uma interação direta com o usuário/paciente, permitindo promover o uso racional de medicamentos e proporcionando uma melhoria na qualidade de vida (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014)

Em 29 de agosto de 2013, com a criação da Resolução Nº 585 do CFF, que regulamenta as práticas de farmácia clínica no Brasil, assegura um melhor cuidado ao paciente, a família e a comunidade, tornando o farmacêutico mais próximo da população. A possibilidade de o farmacêutico abrir seu próprio consultório, permite com que haja a condução de uma relação de atenção e cuidado direto ao paciente.

Como forma de minimizar e corrigir os problemas de utilização dos medicamentos, como uso incorreto, esquecimento, efeitos adversos, dúvidas quanto a terapia ou a doença, o farmacêutico clínico está habilitado a participar do tratamento e a avaliar a farmacoterapia empregada, para garantir o acesso, a utilização segura e eficácia dos medicamentos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013).

Os farmacêuticos auxiliam o paciente na procura por tratamento clínico adequado, com a finalidade de propiciar a recuperação/cura, ao invés de simplesmente executá-la como um produto ou um serviço. Com o propósito de garantir essa assistência ao paciente, foram atribuídas ao farmacêutico funções de realizar a anamnese farmacêutica, verificar sinais e sintomas, avaliar resultados de exames clínico-laboratoriais para acompanhar sua farmacoterapia e reestabelecimento da saúde.No que se refere à melhora da qualidade de vida dos

INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA:  
UMA REVISÃO

pacientes, constatados que a atenção farmacêutica melhorou a qualidade de vida dos pacientes nos Aspectos Físicos, Dor Física e Aspectos Emocionais (MEDINA; SOUTO; FERREIRA, 2015)

Quando utilizado o questionário específico PAID não foi encontrada diferença significativa na qualidade de vida dos pacientes do Grupo Intervenção. Isto ocorreu, provavelmente, por ser um questionário específico para diabetes (um dos constituintes da síndrome) que poderia estar compreendida e controlada melhor pelos pacientes, enquanto as outras disfunções que fazem parte da síndrome, não foram abordadas por este questionário e poderiam ser responsáveis pela piora da qualidade de vida que foi encontrada utilizando-se o questionário geral. Ficou clara a necessidade da validação de um questionário com uma linguagem simplificada para uso neste tipo de população, visto que esta faixa etária e escolaridade compõem a grande maioria dos estudos encontrados envolvendo a síndrome metabólica e a qualidade de vida (VIEIRA,2017).

Os estudos consultados nessa revisão da literatura, mostram que pacientes com SM assistidos por um serviço de atenção farmacêutica ou farmácia clínica em um sistema público de saúde, obtiveram melhorias efetivas em seus resultados clínicos, melhorando os parâmetros de saúde e reduzindo riscos de complicações cardiovasculares, enquanto que os mesmos resultados não foram obtidos em pacientes que não receberam intervenção farmacêutica (ABDALLA et al.,2017). Esses resultados demonstram a necessidade do profissional farmacêutico clínico no acompanhamento ao paciente com SM, bem como reforçam a importância da

Resolução Nº 585 do CFF (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013).

O desenvolvimento da atenção farmacêutica pressupõe, antes de qualquer coisa, o uso racional dos medicamentos, a fim de se evitar todo e qualquer prejuízo a saúde e o bem-estar do paciente. Através do delineamento do perfil desses pacientes, poderão ser desenvolvidas estratégias e intervenções farmacêuticas para promover o uso racional dos medicamentos, aumentando a aderência do paciente ao tratamento e uma melhor qualidade de vida. O delineamento do perfil epidemiológico é importante para fornecer informações que possibilitem a realização de estudos e protocolos de atendimento farmacêutico, de acordo com as características dos pacientes atendidos, independentes dos serviços serem especializados ou não (MINISTERIO DA SAUDE, 2014).

O nosso estudo sobre a automedicação certamente resultará em benefícios para a população, se implantado e implementado pelo Serviço, conforme descrito anteriormente por diversos autores, e através do desenvolvimento das seguintes ações, com base nas informações obtidas, através do estudo sobre o referido tema, tais como: orientação sobre o uso correto de medicamentos, educação sanitária de pacientes, em casos de doenças crônicas como os distúrbios psiquiátricos ou neurológicos, por reinternações por falta de adesão ao tratamento ou reações adversas a medicamentos. (tratamento farmacológico passa por tratar cada componente do síndrome metabólico de forma separada, dando especial atenção aos componentes que são mais susceptíveis ao tratamento (KAUR, 2014)Elaborar o perfil farmacoterapêutico para determinados pacientes e o contato com os profissionais prescritores e se comprometer com os resultados dos tratamentos

farmacológicos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013). Sendo também um excelente campo de estudo para os estudantes do curso de Farmácia e áreas de saúde afins.

A participação e os cuidados de um profissional farmacêutico são importantes na assistência ao paciente, para que desta forma possa prevenir iatrogenias medicamentosas, através da detecção precoce de erros e danos da farmacoterapia empregada (ROVER et al, 2016).

A partir da análise de exames laboratoriais, por exemplo, glicemia e colesterol, o profissional farmacêutico pode sugerir ao paciente terapias não-farmacológicas, como a dieta assistida pelo nutricionista e a prática regular de atividade física que também podem curar e prevenir complicações, bem como, os fatores de risco cardiovascular.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os fatores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada às doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) são: hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo. Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à atividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da Síndrome Metabólica (SM). A predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM, cuja prevenção primária é um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde. (RUDERMAN;SHULMAN, 2015). Destaca-se o aumento da prevalência da obesidade em todo o Brasil e uma tendência especialmente preocupante do problema em crianças em idade escolar, em adolescentes e nos estratos de mais baixa renda.



## INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO

A adoção precoce por toda a população de estilos de vida relacionados à manutenção da saúde, como dieta adequada e prática regular de atividade física, preferencialmente desde a infância, é componente básico da prevenção da SM (ROVER et al, 2016).

O acompanhamento farmacoterapêutico e a indicação de dieta equilibrada permitiu que pacientes apresentassem uma redução nos perfis lipídicos (colesterol e triglicerídeos) (GREGORI et al., 2013). Além de que a prática regular de atividade física atua como um fator preventivo de hipercolesterolemia e doenças metabólicas (DELMONDS; HAMERSKI; CARDOSO, 2014).

Assim, o acompanhamento contínuo desses pacientes com profissional farmacêutico clínico cria um vínculo profissional-paciente que pode levar a pactuação de metas de redução de peso e de redução dos índices glicêmicos e lipídicos, com maiores chances de obtenção de resultados satisfatórios (LUIZA et al. 2017)

## **CONCLUSÕES**

O acompanhamento direto do paciente com SM por um profissional farmacêutico clínico garante um processo de cura e prevenção de complicações cardiovasculares mais eficazes. Nesse contexto, as principais ações desempenhadas pelo farmacêutico clínico são: a garantia do uso racional e seguro dos medicamentos, o acompanhamento da adesão dos pacientes ao tratamento e realizações de ações para a promoção da saúde. Outras condutas relativas ao farmacêutico clínico são a determinação e análise de parâmetros bioquímicos

## INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO

do paciente, bem como a indicação de terapias não-medicamentosas, como a dieta equilibrada e a prática regular de atividade física, acompanhadas por profissional capacitado.

A realização de um plano alimentar para a redução de peso, associado a exercício físico são considerados terapias de primeira escolha para o tratamento de pacientes com síndrome metabólica

Os resultados demonstram a necessidade de se fortalecer a prática de farmácia clínica no novo modelo de saúde, que preconiza a proteção e promoção da saúde e prevenção de doenças, além da necessidade da realização de outros estudos clínicos para fortalecimento da atuação do farmacêutico clínico no acompanhamento dos pacientes com SM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO, C.W. et al. Perfil farmacoterapêutico de pacientes obesos pré-cirurgia bariátrica. **Ver Bras Farm Hosp**, v. 5, n. 3, p. 6-11, 2014. Disponível em:

<<http://www.sbrafh.org.br/rbfbhss/public/artigos/2014050302000612BR.pdf>>. Acesso em: 12 out., 2018.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 585**, 29 de agosto de 2013, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Brasília, 2013. Disponível em:

<<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acesso em 22 out., 2018.

DELMONDES, P.H.; HAMERSKI, T.L.; CARDOSO, G.; Perfil Lipídico de uma Equipe de Atletismo do Município de Barra do Garças/MT. **Ver Eletr UNIVAR**, v. 1, n. 11, p. 56-60, 2014.

GONZÁLEZ-VILLALOBOS, C.G. et al. Síndrome metabólico y aterosclerosis carotídea subclínica en niños y adolescentes mexicanos con acantosis nigricans. **Gaceta Médica de México**, v. 154, n. 4, p. 462-467, 2018. Disponível em:

## INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO

<<http://gacetamedicademexico.com/files/p4324ax174-gaceta-4-2018--p-463-467.pdf>>. Acesso em: 21 out., 2018.

GREGORI, F. et al. Acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes dislipidêmicos de um lar de idosos da cidade de Novo Hamburgo-RS.

**Revista Brasileira de Geriatr Gerontol**, v. 16, n. 1, p. 171-180, 2013.

Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/4038/403838809017.pdf>>.

Acesso em: 22 out., 2018.

MELCHORS, A.C. et al. Efeitos da Atenção Farmacêutica nos Resultados em Saúde Dos Pacientes: Revisão Sistemática Com Meta-Análises. **Value in Health**, v. 18, n. 7, p. A847, 2015. Disponível em:

<[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(15\)02489-4/pdf](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(15)02489-4/pdf)>. Acesso em: 29 set. 2018.

SOARES, T.S. et al. Hábitos Alimentares, Atividade Física e Escore de Risco Global de Framingham na Síndrome Metabólica. **Arq Brasileiro de Cardiologia**, v. 102, n. 4, p. 374-382, 2014. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/abc/2014nahead/0066-782x-abc-20140029.pdf>>.

Acesso em: 15 set., 2018.

VELLOSA, J.C.R. et al. Alterações Metabólicas e Inflamatórias em Condições de Estresse Oxidativo. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 34, n. 3, p. 305-312, 2013. Disponível em:

<<https://www.ingentaconnect.com/content/doi/18084532/2013/00000034/0000003/art00001>>. Acesso em: 22 out., 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2016 a, 160p.

ROVER MRM, VARGAS-PELÁEZ CM, FARIAS MR, LEITE SN. Da organização do sistema à fragmentação do cuidado: a percepção de usuários, médicos e farmacêuticos sobre o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Physis** 2016; 26(2):691-711.

VIEIRA FS. Integralidade da assistência terapêutica e farmacêutica: um debate necessário. **Rev Saude Publica** 2017; 51:126.

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS.

**Practice Guideline**. 2014.

LUIZA VL, OLIVEIRA MA, CHAVES GC, BERMUDEZ AZ, FLYNN MB.

Pharmaceutical Policies in Brazil. In: Zaheer -Ud-Din Babar, editor.

**Pharmaceutical policy in countries with developing healthcare systems**. New York: Springer Berlin Heidelberg; 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade**. 4. ed.

São Paulo: ABESO, 2016. Disponível em: . Acesso em: 25 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel

Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2014 a, 160p.

INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA:  
UMA REVISÃO

- GARVEY, W. T. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocr. Pract.**, n. 22, p. 1-203, 2016. Suppl. 3.
- NICE 2014. Obesity: identification, assessment and management: clinical guideline. **United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence**, 2014.
- ABDALLA MCE, CASTILHO SR. Análise da propaganda de medicamentos dirigida a profissionais de saúde. **Rev Direito Sanitário** 2017 9; 18(1):101 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE.
- DIRETRIZES BRASILEIRA DE OBESIDADE**. Abeso, v. 4, 2016.
- MALTA, D.C; et al. Cuidado em saúde em adultos com hipertensão arterial autorreferida no Brasil segundo dados da pesquisa nacional da saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Brasília, v. 18, n, 2, p. 109-122, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Grupo editora nacional**, n, 12, p. 1-348, 2016.
- FERREIRA, S. D; et al. Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e obesidade e a hipertensão arterial sistêmica em crianças da rede privada de ensino de Divinópolis MG. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n, 3, p. 289-297, 2015.
- CORTEZ, D. N; et al. Complicações e o tempo de diagnóstico do diabetes mellitus na atenção primária. **Acta paul enferm**, Divinópolis, v. 28, n, 3, p. 250-255, 2015
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **DIRETRIZES BRASILEIRA DE OBESIDADE**. Abeso, v. 4, 2016.
- BONOMINI, F., RODELLA, L. F., & REZZANI, R. (2015). Metabolic Syndrome , Aging and Involvement of Oxidative Stress. **Aging and Disease**, 6(2), 109–120
- POH, S., MOHAMED ABDUL, R. B. B., LAMOUREUX, E. L., WONG, T. Y., & SABANAYAGAM, C. CARINA TAVARES - Síndrome Metabólico Metabolic syndrome and eye diseases. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 113, 86–100. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.01.016>
- PRASAD, G. R. (2014). Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. **World Journal of Nephrology**, 3(4), 210–219.
- KAUR, J. **A comprehensive review on metabolic syndrome**. **Cardiology Research and Practice**, 2014.
- RUDERMAN, N. B., & SHULMAN, G. I. (2015). Metabolic Syndrome. In **Endocrinology: Adult and Pediatric** (Seventh Ed, pp. 752–769.e7). Elsevier Inc. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00043-3>

INTERVENÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA SÍNDROME METABÓLICA:  
UMA REVISÃO

NEUMANN, C. L., SCHETTLER, E., & SCHETTLER, V. J. J. (2016).

Significance of Monoclonal PCSK9-Antibodies - **New Approaches to the Therapy of Hypercholesterolemia**. *Blood Purification*, 24, 270–276.

MEDINA, J. L., SOUTO, S., FERREIRA, J. (2015). Diabetes e o futuro do tratamento. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, 7, 221–229

## CAPÍTULO 50

# ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARODA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)

Carlos Arthur Gouveia VELOSO <sup>1</sup>

Vicente Carlos de Oliveira COSTA <sup>2</sup>

Ana Rita Rodrigues de Almeida SILVA <sup>1</sup>

Nikole Durand TRIGUEIRO <sup>3</sup>

Jociano da Silva LINS <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pós-graduandos do PGPNSB, UFPB; <sup>2</sup> Orientador/Professor colaborador do PGPNSB/UFPB; <sup>3</sup> Graduanda de Farmácia, UFPB; Farmacêutico pela UFPB. arthurgouveia@lft.ufpb.br

**RESUMO:** O gênero *Varronia* pertence à família Boraginaceae, anteriormente classificada como *Cordia*, compreende cerca de 100 espécies. Algumas espécies são descritas na literatura com atividades anti-inflamatória, analgésica e cicatrizante. A espécie *Varronia dardani* não possui relatos na medicina popular. O material vegetal foi coletado em Serra Branca – PB, uma exsicata encontra-se depositada no herbário Prof. Lauro Pires Xavier sob registro JPB 29509. As folhas de *V. dardani* foram secas em estufa 40 °C, trituradas e extraídas com etanol a 95%, concentrado em rotaevaporador obtendo-se o Extrato Etanólico Bruto (EEB), o qual foi desengordurado com hexano e em seguida submetido a partição líquido/líquido obtendo-se as fases hexânica, diclorometano, acetato de etila e butanol. As estruturas químicas foram identificadas através de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e em comparações com a literatura. A fase diclorometano foi submetida a cromatografia líquida de média pressão de onde foram isoladas e identificadas três flavanonas (isosakuranetina, pinostrobina e sakuranetina-4'-

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)

metil éter). O estudo fitoquímico de *V. dardani* contribuiu para o seu conhecimento quimiotaxonômico resultando no isolamento três flavanonas, as quais foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e bidimensional. A isosakuranetina está sendo relatada pela primeira vez no gênero *Varronia* e a pinostrobinina pela primeira vez na espécie, porém o composto sakuranetina 4'-metil éter já havia sido isolado em *V. dardani*.

**Palavras-chave:** Flavanonas. Fitoquímica. Caatinga.

## INTRODUÇÃO

As plantas são fontes significativas de compostos bioativos para a sociedade, o uso destas com propriedades medicamentosas é tão antigo quanto a civilização humana. Por séculos, produtos derivados de minerais, vegetais e animais constituíram os únicos recursos para o alívio de enfermidades (ADAMS et al., 2009; PROENÇA DA CUNHA et al., 2010; RATES, 2001).

Nos primórdios, o homem buscou na natureza vários recursos para aliviar os distintos males que o afligia, sendo físicos ou espirituais. Na antiguidade, outra abordagem foi realizada a partir da relação entre o modo de vida e o ambiente o qual as pessoas viviam, assim, levando em conta o ditado hipocrático, onde os métodos de cura deixaram de ser associados somente à abordagem espiritual e mística (TITONELLI ALVIM et al., 2006).

A flora do Brasil é uma fonte renovável para o estudo de novos fármacos, devido à relativa facilidade de coleta, ambiente favorável para seu crescimento e a vasta biodiversidade estrutural de compostos orgânicos, contribuindo assim, para o

isolamento e elucidação de ativos, além de diversos outros itens que podem ser aproveitados para fins sociais (BRAZ-FILHO, 2010).

A caatinga ocorre em uma área no Brasil de 845.000 km<sup>2</sup>, ocupando 9,9% da área territorial brasileira, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (BRASIL, 2017), sendo o único bioma exclusivamente brasileiro, ou seja, grande parte do patrimônio biológico dessa região não é encontrada em outro lugar do mundo além do Nordeste do Brasil (MMA, 2002). Embora possua uma alta taxa de diversidade e endemismo, o bioma da caatinga é pouco estudado e o menos resguardado pelos órgãos responsáveis de conservação e proteção, havendo enorme falta na informação acerca de diversas espécies da sua flora (MARANGON et al., 2016).

Na caatinga encontram-se diversos vegetais da família Boraginaceae, a qual reúne mais de 2.000 espécies em cerca de 120 gêneros (DRESLER et al., 2017; TEKE & BINZET, 2017; LUEBERT et al., 2016).

A espécie *Varronia dardani* é endêmica da caatinga e está bem distribuída nos estados do Nordeste do país como: Ceará, Pernambuco, Bahia, Alagoas, Paraíba e Rio Grande do Norte. A espécie foi descrita por apresentar ramo subcilíndricos, folhas alternas, pecíolo sulcado e viloso com inflorescência espiciforme, congesta, terminal e axilar; pedúnculo densamente viloso (MELO, 2012).

São poucos os estudos relacionados à *Varronia dardani*. A triagem fitoquímica realizada por Duarte, no ano de 2015, identificou a presença de taninos flabobênicos, flavononóis, catequinas, flavanonas e quinonas em sua composição.



O objetivo deste trabalho foi contribuir para o conhecimento químico do gênero *Varronia* e da família Boraginaceae enfatizando os aspectos fitoquímico das folhas de *Varronia dardani* (Taroda) J.S. Mill, através da extração, isolamento e identificação de seus compostos, visto que a literatura apresenta poucos estudos descritos em relação à esta espécie.

## MATERIAIS E MÉTODO

A espécie *Varronia dardani* foi coletada no município de Serra Branca, estado da Paraíba, em 25 de janeiro de 2016 e a exsicata desta espécie encontra-se catalogada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (JPB) do Centro de Ciências Exatas e da Natureza – UFPB, sob registro JPB 29509 sendo identificado pelo botânico Prof. Dr. José Iranildo de Melo do Departamento de Ciências Biológicas – UEPB.

As folhas foram desidratadas em estufa com ar circulante à temperatura de 40 °C durante 72 horas. Após secagem, foram submetidas a um processo de pulverização em moinho mecânico, obtendo-se 1,3 kg do pó planta.

O material vegetal seco e pulverizado foi submetido à maceração com etanol (EtOH) a 95 %. Foram feitos três processos de extração em um intervalo de 72 horas cada. A solução etanólica obtida foi filtrada, realizando-se, em seguida, a evaporação do solvente com o auxílio de um rotaevaporador sob pressão reduzida a uma temperatura média de 40 °C. Após esse processo de evaporação do solvente, obteve-se o extrato etanólico bruto (EEB).

Uma parte do EEB (130 g) foi submetida a um desengorduramento com hexano e a parte insolúvel foi diluída

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)

em uma solução de metanol/água (7:3 v/v) e submetida à uma partição líquido/líquido para obtenção das fases hexânica, diclorometano, acetato de etila e butanólica.

Uma alíquota da fase diclorometano (2 g) foi submetida à cromatografia em coluna sob média pressão (BÜCHI Sepacore® Easy Purification Systems), utilizando como fase estacionária, 51 g de sílica gel 60 (7734 Merck - 0,063 – 0,200 mm) e uma coluna de vidro cilíndrica adequada. Como fase móvel, foram utilizados hexano, diclorometano (DCM) e metanol (MeOH), em sistema gradiente e isocrático, distribuídos em nove ciclos, todos com o fluxo a 15 mL/min. Foram coletadas 13 frações com 100 mL cada, as quais foram concentradas em evaporador rotativo a vácuo à temperatura média de 40 °C.

Ao solubilizarem-se as 13 frações em metanol para a realização da Cromatografia em Camada Delgada (CCDA), algumas apresentaram precipitados de cor alaranjada, os quais foram separados, obtendo-se assim 16 frações ao todo.

Após a análise por CCDA, foram reunidas algumas frações de acordo com os seus respectivos fatores de retenção (R<sub>f</sub>s).

Para as análises das amostras em CCDA foram utilizadas placas de sílica gel 60 PF254 7749 (Merck). As visualizações das placas foram realizadas através da exposição à lâmpada de irradiação ultravioleta com dois comprimentos de onda (254 e 366 nm) por meio de aparelho MINERALIGHT, modelo UVGL-58. Além disso foi utilizado como revelador uma câmara saturada com vapores de iodo.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H (RMN de <sup>1</sup>H) e de <sup>13</sup>C (RMN de <sup>13</sup>C) e HMBC foram obtidos em espectrômetros das marcas Varian-System e Bruker, operando

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE) a 500 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 125 ( $^{13}\text{C}$ ) e (400 MHz ( $^1\text{H}$ ) e 100 ( $^{13}\text{C}$ ) respectivamente. As amostras para análise foram preparadas solubilizando-as em solvente deuterado da *Cambridge Isotope Laboratories* ( $\text{CDCl}_3$  e  $\text{CD}_3\text{OD}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e foram referenciados para RMN de  $^1\text{H}$  pelos picos característicos dos hidrogênios pertencentes às frações não deuteradas destes solventes: clorofórmio ( $\delta_{\text{H}}$  7,24) e metanol ( $\delta_{\text{H}}$  3,30). Para os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , estes mesmos parâmetros foram utilizados: clorofórmio ( $\delta_{\text{C}}$  77,00), metanol ( $\delta_{\text{C}}$  49,00). As multiplicidades no espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo as convenções: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (dupletto), dd (duplo dupletto), m (multipletto).

Os pontos de fusão das amostras foram determinados em aparelho digital da marca Microquímica, modelo MQAPF-302, com bloco de platina em microscópio óptico tipo *Kopfle*, marca REICHERT, modelo R3279, com temperatura que variava de 0 a 350° C.

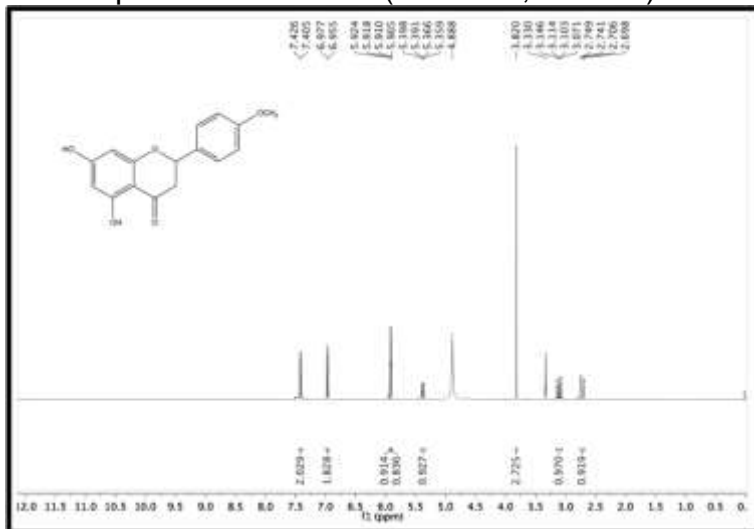
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O composto codificado como Vd-4 foi obtido em forma de cristais amarelo-claro com P.F.= 189 - 191 °C.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) (Figura 1), foi possível observar dois dupletos, um em  $\delta_{\text{H}}$  7,41 (H-2' e H-6') e outro em  $\delta_{\text{H}}$  6,96 (H-3' e H-5'), característico de sistema AA'BB' do anel B de um flavonoide. Este mesmo espectro mostrou ainda um simpleto integrando para três hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  3,82 (4'-OCH<sub>3</sub>), característico de prótons de metoxila, a qual pode ser confirmada pelo deslocamento químico em  $\delta_{\text{C}}$  55,74

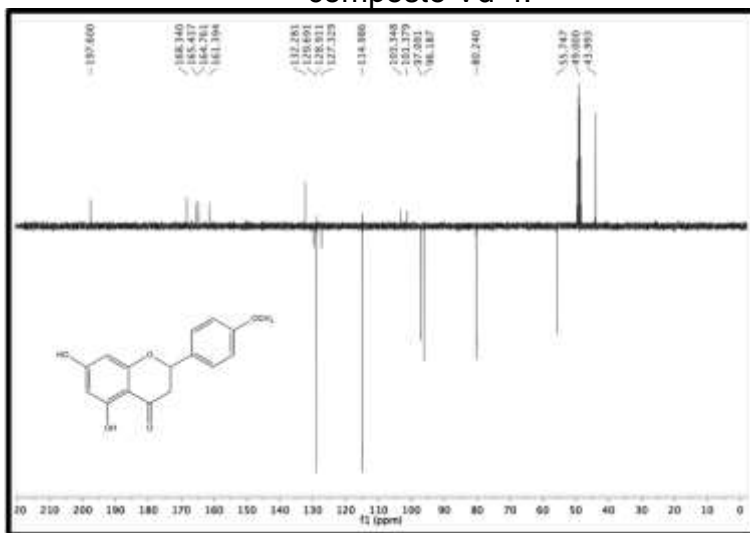
ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE) (4'-OCH<sub>3</sub>) no espectro de RMN <sup>13</sup>C APT (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (Figura 2).

**Figura 1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de Vd-4.



Fonte: Autoria própria.

**Figura 2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do composto Vd-4.



Fonte:

Autoria própria.

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)

Outros dados dos experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto Vd-4 estão compilados na Tabela 1.

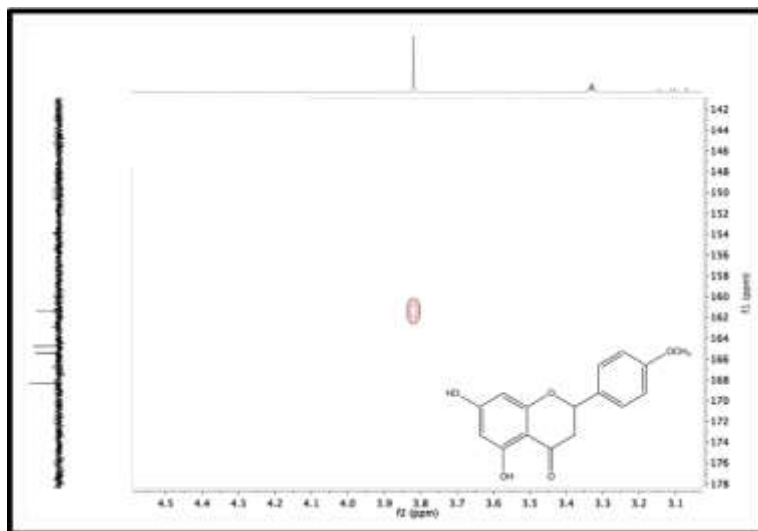
**Tabela 1.** Dados de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (400 e 100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) de Vd-4, 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavanona (isosakuranetina).

Posição	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
2	5,37 (1H, dd, $J = 12,8$ e $2,8$ Hz)	80,24
3	3,11 (dd; 1H; $J = 17,2$ e $12,8$ Hz) 2,76 (dd; 1H; $J = 17,2$ e $3,2$ Hz)	43,99
4	-	197,60
5	-	165,43
6	5,90 (d; 1H; $J = 2$ Hz)	97,09
7	-	168,34
8	5,92 (d; 1H; $J = 2$ Hz)	96,18
9	-	164,76
10	-	103,34
1'	-	132,28
2'	7,41 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)	127,32
3'	6,96 (2H, d, $J = 8,8$ Hz)	114,98
4'	-	161,39
5'	6,96 (2H, d, $J = 8,8$ Hz)	114,98
6'	7,41 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)	127,32
4'-OCH <sub>3</sub>	3,82 (3H, sl)	55,74

Fonte: Dados da pesquisa

No espectro de HMBC (Figura 3), foi possível observar a correlação entre os sinais dos hidrogênios  $\delta_{\text{H}}$  3,82 (4'-OCH<sub>3</sub>) com o carbono  $\delta_{\text{C}}$  161,39 (C-4'), sendo possível confirmar então, que uma metoxila estaria inserida no carbono da posição 4', do anel B.

**Figura 3.** Expansão do espectro de HMBC (400 e 100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) de Vd-4 na região de 3,10 – 4,60 e 178 - 142 ppm.

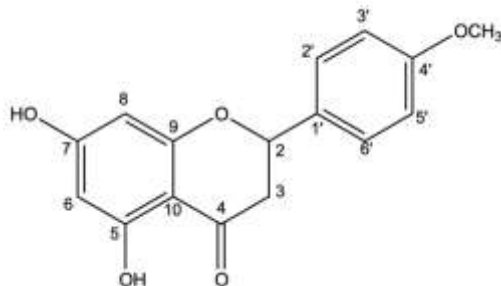


Fonte: Autoria própria.

Após análises dos dados espectrais, paralelamente com a análise da literatura, foi possível concluir Vd-4 como sendo 5,7-dihidroxi-4' metoxiflavanona, ou isosakuranetina (KIM et al., 1999) (Figura 4), identificada pela primeira vez no gênero *Varronia*, porém, já identificada na família Boraginaceae, como consta no estudo de Nogueira e colaboradores (2013), envolvendo a espécie *Cordia exaltata*.

Os compostos Vd-5a e Vd-5b foram obtidos como cristais amarelo-claro e com P.F.= 179 - 186 °C, suregindo que se tratava de uma mistura.

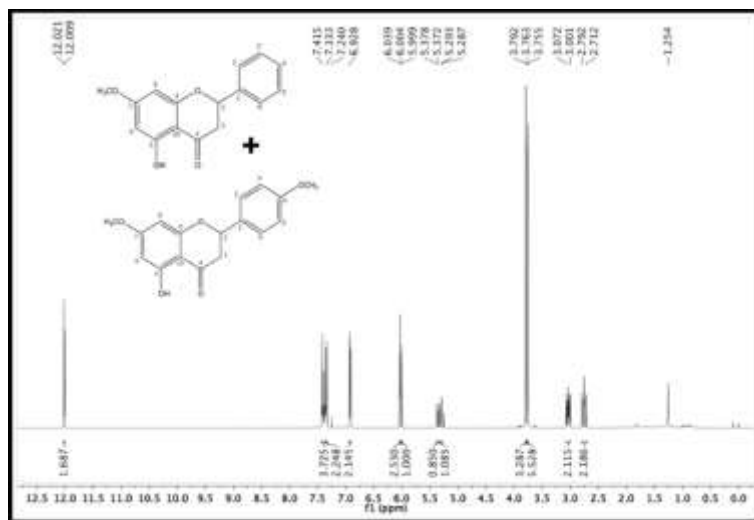
**Figura 4.** Estrutura química do composto Vd-4, identificado como sendo 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavanona (isosakuranetina).



Fonte: Autoria própria.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (Figura 5) foram observados 29 sinais referentes a 33 carbonos que permitem sugerir a presença de dois compostos com o esqueleto flavonoídico. Através de alguns deslocamentos norteadores,  $\delta\text{C}$  79,03 (C-2-Vd-5a),  $\delta\text{C}$  42,97 (C-3-Vd-5a) e 195,57 (C-4-Vd-5a);  $\delta\text{C}$  78,81 (C-2-Vd-5b),  $\delta\text{C}$  43,16 (C-3-Vd-5b) e 195,84 (C-4-Vd-5b) (ROMAN JÚNIOR et al., 2017; NYOKAT et al., 2017; OYAMA & KONDO, 2004; BANDONI et al., 1978), caracterizando a ausência da insaturação entre os carbonos C-2 e C-3 em ambos os compostos, foi possível sugerir que esses flavonoides seriam então do tipo flavanona. Observaram-se também, a presença de três sinais característicos de carbonos metoxílicos em  $\delta\text{C}$  55,49 (7-OCH<sub>3</sub>-Vd-5a), 55,47 (7-OCH<sub>3</sub>-Vd-5b) e 55,17 (4'-OCH<sub>3</sub>-Vd-5b).

**Figura 5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos Vd-5a e Vd-5b.



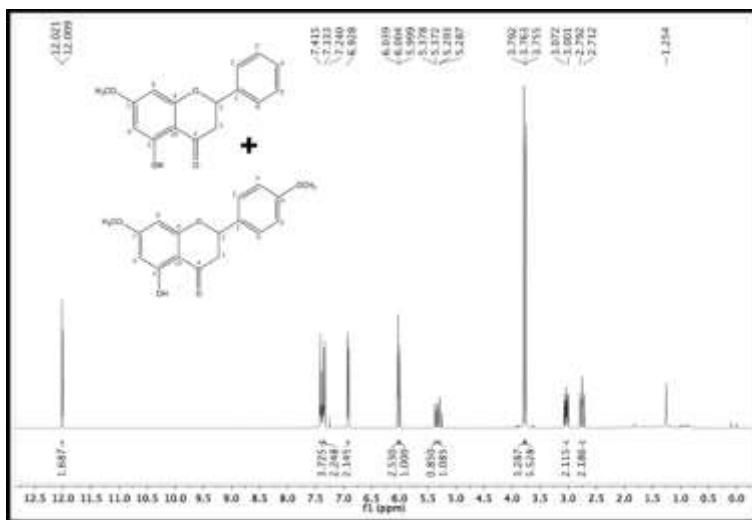
Fonte: Autoria própria.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e suas expansões (Figura 6) foram observados deslocamentos químicos, corroborando com o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , sendo um dos compostos (Vd-5a) com um anel B livre, assinalado pelo multipletto em  $\delta_{\text{H}}$  7,36 – 7,43 integrando para cinco hidrogênios, e o outro composto (Vd-5b) com um anel B em um sistema AA'BB', evidenciado pela presença de dois dupletos em  $\delta_{\text{H}}$  7,34 (2H, d,  $J = 7$  Hz, H-2' e H-6') e  $\delta_{\text{H}}$  6,92 (2H, d,  $J = 7$  Hz, H-3' e H-5'). Neste último caso, foi levado em consideração as constantes de acoplamento ( $J$ ) entre os prótons do anel B, provando assim, o acoplamento em *orto* entre H-2' e H-3', e H-5' e H-6' (YARIPOUR et al., 2017; GOSSAN et al., 2015).



ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)

**Figura 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) dos compostos Vd-5a e Vd-5b.



Fonte: Autoria própria.

Outros dados dos experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto Vd-4 estão compilados na Tabela 2.

O espectro de HMBC (Figura 7), indicou uma correlação entre os prótons metoxílicos em  $\delta_{\text{H}}$  3,76 (7-OCH<sub>3</sub> de Vd-5a),  $\delta_{\text{H}}$  3,75 (7-OCH<sub>3</sub> de Vd-5b) e  $\delta_{\text{H}}$  3,79 (4'-OCH<sub>3</sub> de Vd-5b) com os carbonos oxigenados dos flavonoides em  $\delta_{\text{C}}$  167,80 (C-7-Vd-5a),  $\delta_{\text{C}}$  167,76 (C-7 de Vd-5b) e  $\delta_{\text{C}}$  159,88 (C-4' de Vd-5b), respectivamente, confirmando a inserção de uma metoxila na posição C-7 no composto Vd-5a e de duas metoxilas no composto Vd-5b, uma na posição C-7 e outra em C-4'.

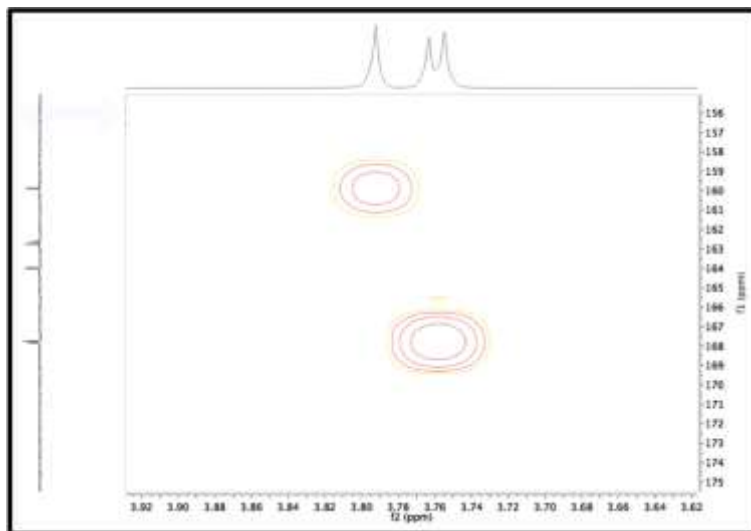
ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)

**Tabela 2.** Dados de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (400 e 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de Vd-5a e Vd-5b, 5-hidroxi-7-metoxiflavanona, ou pinostrobin e Vd-5b, 5-hidroxi-4',7-dimetoxiflavanona, ou sakuranetina 4'-metil éter.

Posição	$\delta_{\text{H}}$ (Vd-5a)	$\delta_{\text{H}}$ (Vd-5b)	$\delta_{\text{C}}$ (Vd-5a e Vd-5b)
2	5,36 (1H, dd, $J = 13$ e 3 Hz)	5,30 (1H, dd, $J = 13$ e 3 Hz)	79,03; 78,81
3	3,05 (dd; 1H; $J = 17,5$ e 13 Hz) 2,71 (dd; 1H; $J = 17,5$ e 3 Hz)	3,02 (dd; 1H; $J = 17$ e 13 Hz) 2,77 (dd; 1H; $J = 17$ e 3 Hz)	42,97; 43,16
4	-	-	195,57; 195,84
5	6,02 (d; 1H; $J = 2,5$ Hz)	6,00 (d; 1H; $J = 2,5$ Hz)	163,99; 163,97
6	-	-	94,98; 94,91
7	6,04 (d; 1H; $J = 2,5$ Hz)	6,03 (d; 1H; $J = 2,5$ Hz)	167,80; 167,76
8	-	-	94,10; 94,05
9	-	-	162,62; 162,74
10	-	-	104,84; 102,97
1'	-	-	138,30; 130,29
2'	7,36 – 7,43 (5H, m)	7,34 (2H, d, $J = 7$ Hz)	125,99; 127,57
3'	7,36 – 7,43 (5H, m)	6,92 (2H, d, $J = 7$ Hz)	129,69; 114,06
4'	7,36 – 7,43 (5H, m)	-	128,68; 159,88
5'	7,36 – 7,43 (5H, m)	6,92 (2H, d, $J = 7$ Hz)	129,69; 114,06
6'	7,36 – 7,43 (5H, m)	7,34 (2H, d, $J = 7$ Hz)	125,99; 127,57
7-OCH <sub>3</sub>	3,76 (3H, s)	3,75 (3H, s)	55,49
4'-OCH <sub>3</sub>	-	3,79 (s; 3H)	55,47
5-OH	-	12,02 (1H, s)	-

Fonte: Dados da pesquisa

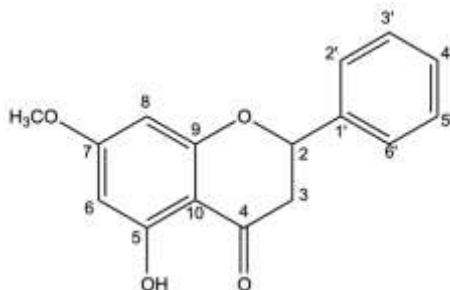
**Figura 7.** Expansão do espectro de HMBC (400 e 100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da mistura de Vd-5a e Vd-5b na região de 3,62 – 3,93 e 175 - 156 ppm.



Fonte: Autoria própria.

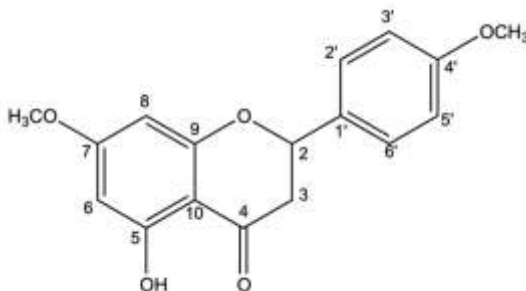
Com essas análises e suas comparações com os dados obtidos na literatura, foi possível identificar o composto Vd-5a como sendo a 5-hidroxi-7-metoxiflavanona, ou pinostrobinina (ROMAN JÚNIOR et al., 2017) (Figura 8) e Vd-5b, sendo a 5-hidroxi-4',7-dimetoxiflavanona, ou sakuranetina 4'-metil éter (Figura 9) (OYAMA & KONDO, 2004). A pinostrobinina está sendo relatada pela primeira vez na espécie, porém o composto sakuranetina 4'-metil éter já havia sido isolado em *V. dardani*, como consta no estudo de De Oliveira, em 2016.

**Figura 8.** Estrutura química do composto Vd-5a, identificado como sendo 5-hidroxi-7-metoxiflavanona, ou pinostrobin.



Fonte: Autoria própria.

**Figura 9.** Estrutura química do composto Vd-5b, identificado como sendo 5-hidroxi-4',7-dimetoxiflavanona, ou sakuranetina 4'-metil éter.



Fonte: Autoria própria.

## CONCLUSÕES

O estudo fitoquímico de *Varronia dardani* contribuiu para o seu conhecimento quimiotaxonômico resultando no isolamento de uma flavanona e na identificação de mais duas em uma mistura, as quais foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e bidimensional. A isosakuranetina está sendo relatada pela primeira vez no gênero *Varronia* e a pinostrobinina pela primeira vez na espécie, porém o composto sakuranetina 4'-metil éter já havia sido isolado em *V. dardani*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, M., BERSET, C., KESSLER, M., HAMBURGER, M. Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders-a survey of European herbals from the 16th and 17th century. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, n. 3, p. 343–59, 2009.
- BANDONI, A. L.; MEDINA, J. E.; RONDINA, R. V. D.; COUSSIO, J. D. Genus *Baccharis* L. I: Phytochemical Analysis of a non-polar Fraction from *B. crispa* Sprengel. **Planta Medica**, v. 34, n. 07, p. 328-331, 1978.
- BRASIL. **Ministério do Meio Ambiente. Serviço florestal Brasileiro**. Disponível em: <[www.florestal.gov.br/snif/recursos-florestais/os-biomas-e-suas-florestas](http://www.florestal.gov.br/snif/recursos-florestais/os-biomas-e-suas-florestas)>. Acesso em maio de 2017.
- BRAZ-FILHO, R. Phytochemical contribution to development of a emergent country. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 229–239, 2010.
- DE OLIVEIRA, F. A. G. Contribuição ao estudo fitoquímico da espécie *Varronia dardani* – (Taroda) J.S. Mill. (Boraginaceae). **Dissertação (Mestrado Ciências Naturais)**, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais, Mossoró, 2016.
- DRESLER, S.; SZYMCAK, G.; WÓJCIK, M. Comparison of some secondary metabolite content in the seventeen species of the Boraginaceae family. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 691-695, 2017.
- GOSSAN, D.P.; ALABDUL MAGID, A.; YAO-KOUASSI, P.A.; AHIBO COFFY, A.; VOUTQUENNE-NAZABADIOKO, L.; HARAkat, D. New

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)  
acylated flavonol glycosides from the aerial parts of *Gouania longipetala*. **Phytochemistry**, v. 11, p. 306–310, 2015.

LUEBERT, F.; CECCHI, L.; FROHLICH, M. W.; GOTTSCHLING, M.; GUILLIAMS, C. M.; HASENSTAB-LEHMAN, K. E.; HILGER, H. H.; MILLER, J. S.; MITTELBAACH, M.; NAZAIRE, M.; NEPI, M.; NOCENTINI, C.; OBER, D.; OLMSTEAD, R. G.; SELVI, F.; SIMPSON, M. G.; SUTORY, K.; VALDÉS, B.; WALDEN, G. K.; WEIGEND, M. Familial classification of the Boraginales. **Taxon**, v. 65, n. 3, p. 502-522, 2016.

MARANGON, G. P.; FELKER, R. M.; ZIMMERMANN, A. P. L.; FERREIRA, R. L. C.; DA SILVA, J. A. A. Análise de agrupamento de espécies lenhosas da Caatinga no Estado do Pernambuco. **Pesquisa Florestal Brasileira**, v. 36, n. 88, p. 347-353, 2016.

MELO, J. I. M. de. Flora do parque nacional do Catimbau, Pernambuco, Brasil: Boraginaceae sensu lato. **Biotemas**, v. 25, n. 4, p. 109-120, 2012.

MMA. **Avaliação e identificação de áreas e ações prioritárias para a conservação, utilização sustentável e repartição dos benefícios da biodiversidade nos biomas brasileiros**. Brasília: MMA/SBF, p. 404, 2002.

NOGUEIRA, T. B. S. S.; NOGUEIRA, R. B. S. S.; SILVA, D. A.; TAVARES, J. F.; LIMA, E. O.; PEREIRA, F. O.; FERNANDES, M. M. M. S.; MEDEIROS, F. A.; SARQUIS, R. S. F. R.; BRAZ-FILHO, R.; SOUZA, M. F. V. First Chemical Constituents from *Cordia exaltata* Lam and Antimicrobial Activity of Two Neolignans. **Molecules**, v. 18, p. 11086–11099, 2013.

NYOKAT, N.; YEN, K. H.; HAMZAH, A. S.; LIM, I. F.; SAAIDIN, A. S. Isolation and synthesis of pinocembrin and pinostrobin from *Artocarpus odoratissimus*. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v. 21, n. 5, p. 1156-1161, 2017.

OYAMA, K. I., KONDO, T. Total Synthesis of Flavocommelin, a Component of the Blue Supramolecular Pigment from *Commelina communis*, on the Basis of Direct 6-C-Glycosylation of Flavan. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 16, p. 5240-5246, 2004.

PROENÇA DA CUNHA, A.; CAVALEIRO, C.; SALGUEIRO, L. Fármacos Aromáticos (Plantas Aromáticas e Óleos essenciais. Fundação Calouste Gulbenkian, **Farmacognosia e Fitoquímica**. Lisboa, p. 670, 2010.

ROMAN JUNIOR, W. A.; GOMES, D. B.; ZANCHET, B.; SCHÖNELL, A. P.; DIEL, K. A.; BANZATO, T. P.; SANTOS, C. A. M. Antiproliferative effects of pinostrobin and 5, 6-dehydrokavain isolated from leaves of *Alpinia zerumbet*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 5, p. 592-598, 2017.

TEKE, H. I.; BINZET, R. Anatomical, morphological and palynological studies of some *Onosma* L. (Boraginaceae) taxa endemic to Anatolia. **Pakistan Journal of Botany**, v. 49, n. 2, p. 579-588, 2017.

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DE FLAVANONAS DAS FOLHAS DE *Varronia dardani* (TARÓDA) J.S. MILL (BORAGINACEAE)

TITONELLI ALVIM, N. A.; FERREIRA, M. D. A.; EVANGELISTA CABRAL, I.; DE ALMEIDA FILHO, A. J. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 3, 2006.

YARIPOUR, S.; DELNAVAZI, M. R.; ASGHARIAN, P.; VALIYARI, S.; TAVAKOLI, S.; NAZEMIYEH, H. A Survey on Phytochemical Composition and Biological Activity of *Zygophyllum fabago* from Iran. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7, n. 1, p. 109 – 114, 2017.

## CAPÍTULO 51

# MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPسيا

Fernanda Silva WANDERLEY<sup>1</sup>

Thiago Afonso Rodrigues MELO<sup>1</sup>

Ítalo Assis Bezerra da SILVA<sup>1</sup>

Morgana de Moraes MONTEIRO<sup>1</sup>

Luiz Henrique César VASCONCELOS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Professor do DFP/UFPB;  
fernaandasw@gmail.com  
henrique.luiz89@gmail.com

**RESUMO:** a pré-eclâmpسيا é uma síndrome caracterizada por níveis de pressão arterial sistêmica elevados (pressão arterial sistólica igual ou acima de 140 mmHg e pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg), com presença de proteínas na urina e/ou disfunção de órgãos-alvo. Normalmente é assintomática, e os sinais clínicos só se manifestam quando há disfunção destes órgãos. Achados clínicos como distúrbios visuais, cefaleia intensa, dor epigástrica forte e disfunção hepática podem indicar progressão da doença. A fisiopatologia provavelmente envolve fatores fetais e maternos, sendo a disfunção placentária o provável gatilho inicial. Anormalidades no processo de vascularização placentária podem resultar em hipóxia e estresse oxidativo; além disso, desbalanço de fatores antiangiogênicos e pró-angiogênico alteram as funções endoteliais e resultam na hipertensão. Algumas gestantes apresentam fatores de risco que elevam a probabilidade de desenvolvimento da doença, como gestação multifetal e idade materna avançada. A realização do pré-natal permite diagnóstico precoce. Se houver suspeitas, a gestante deve realizar exames complementares que permitam o descarte de outras patologias e confirmem o diagnóstico de pré-eclâmpسيا.



MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPسيا  
O tratamento definitivo é o parto, mas em alguns casos não é benéfico para o feto; assim, manejo expectante e terapia medicamentosa anti-hipertensiva, em casos selecionados, se tornam opções viáveis que permitem um melhor crescimento fetal e um parto mais seguro tanto para a mãe quanto para o feto.

**Palavras chave:** Pré-eclâmpسيا. Manejo. Tratamento medicamentoso.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão gestacional é caracterizada por níveis de pressão arterial sistólica maior que 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior que 90 mmHg, que costuma aparecer na vigésima semana de gestação ou após esse período. A hipertensão gestacional pode evoluir para um quadro de pré-eclâmpسيا, uma das principais doenças que marcam a gestação humana, que se caracteriza pelos mesmos parâmetros de pressão arterial elevada, entretanto apresenta proteinúria e lesão de órgãos-alvo. A pré-eclâmpسيا, pode, ainda, evoluir para um quadro de eclampsia que está atrelada a presença de convulsões e apresenta um risco maior à vida da gestante (MAGLOIRE; FUNAI, 2018).

Cerca de 5%-8% das mulheres desenvolvem a pré-eclâmpسيا, que em curto prazo não apresenta sérios riscos. Entretanto, em longo prazo pode ser responsável pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares tanto na gestante como no feto, se tornando a principal causa de morbidade e mortalidade fetal no mundo (MCNALLY et al., 2017).

Normalmente a prevalência da patologia aumenta de acordo com a presença de algumas condições, como, por exemplo, o diabetes mellitus (tipo I e tipo II), mulheres com pré-

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPسيا eclâmpسيا em uma gravidez anterior ou em mulheres com gestação multifetal e que apresentam sobrepeso (MCNALLY et al., 2017).

Embora a fisiopatologia seja pouco compreendida, progressos nos estudos indicam que um defeito na implantação placentária na parede do útero materno seja o gatilho (AOUACHE, 2018). A cascata subsequente, que resulta em liberação de fatores antiangiogênicos na circulação materna que alteram a função endotelial sistêmica materna causa hipertensão. Entretanto, o ponto de partida para o desenvolvimento placentário anormal ainda não está elucidado (KARUMANCHI et al., 2018).

O pré-natal funciona para triagem de fatores de risco na gestante. Um diagnóstico prévio e de qualidade torna possível um manejo adequado. Acompanhar a gestante e monitorar sinais e sintomas é fundamental.

Normalmente, o tratamento definitivo para prevenir a progressão da doença com conseqüente desenvolvimento de complicações maternas e fetais, para a pré-eclâmpسيا é o parto (AUGUST; SIBAI, 2018). Avaliar o risco de um parto prematuro para o feto se faz necessário para a escolha de um manejo adequado, visto que doença pode ser agravar e resultar em condições clínicas ainda mais graves como a eclâmpسيا, a síndrome HELLP (*Haemolysis, elevated liver enzyme activity, low platelets* - Hemólise, atividade enzimática hepática elevada, plaquetas baixas) e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

Tendo em vista que a pré-eclâmpسيا é um risco tanto para a gestante como para o feto, o presente trabalho visa discutir perspectivas terapêuticas que visem à melhora da qualidade de vida materna e fetal e a prevenção do desenvolvimento de complicações.

## **MATERIAIS E MÉTODO**

O presente trabalho foi realizado entre setembro e outubro de 2018, cujo critério de inclusão das fontes bibliográficas incluía trabalhos publicados ao longo de um período de 5 anos (2013 a 2018), utilizando-se as bases de dados PubMed e UpToDate. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves, bem como suas combinações e traduções para o inglês:

- (1) hipertensão gestacional;
- (2) pré-eclâmpسيا;
- (3) patologia;
- (4) fisiopatologia;
- (5) tratamento;
- (6) manejo;

Dentre os critérios de seleção dos artigos, elencam-se os seguintes critérios de inclusão: artigos que continham “pré-eclâmpسيا” no título, resumo e/ou texto integral, data da publicação do artigo, fator de impacto e relevância da revista.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Fatores de risco**

A pré-eclâmpسيا afeta cerca de 5 – 8% das mulheres gestantes (MCNALLY et al., 2017). É um distúrbio causado por disfunção vascular placentária que se caracteriza pelo aparecimento de hipertensão e proteinúria ou hipertensão e disfunção de órgão terminal com ou sem proteinúria após a vigésima semana de gestação (KARUMANCHI et al., 2018). Entretanto, o fator desencadeante dessa patologia ainda é pouco elucidado.

A realização de uma triagem de fatores de risco tradicionais para pré-eclâmpسيا é importante na primeira consulta pré-natal

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPسيا para identificar mulheres com alto risco de desenvolver a doença (AUGUST; SIBAI, 2018).

Em mulheres com história pregressa de pré-eclâmpسيا, o risco aumenta cerca de oito vezes quando comparado a mulheres que nunca desenvolveram a doença. Condições crônicas preexistentes, como diabetes, hipertensão crônica, lúpus eritematoso sistêmico, doença renal crônica e obesidade, também estão envolvidas em mecanismos de aumento de risco. Mulheres de maior idade tendem a apresentar mais destas condições crônicas e estão mais predispostas ao desenvolvimento da pré-eclâmpسيا. Estudos indicam que em gestações multifetais, o perigo aumenta de acordo com o número de fetos. Mecanismos hereditários sugerem que a ocorrência e a gravidade da doença possam estar ligadas a casos de pré-eclâmpسيا familiar em parente de primeiro grau (AUGUST; SIBAI, 2018).

Fatores dietéticos e associados ao estilo de vida também vêm sendo estudados como fatores desencadeantes da pré-eclâmpسيا. Estudos epidemiológicos indicam uma relação entre a baixa ingestão de cálcio e o risco aumentado de desenvolvimento da pré-eclâmpسيا. Teoria que ganha força pelo fato da suplementação de cálcio ser utilizada como prevenção em mulheres enquadradas em alto risco. Embora o mecanismo dessa associação ainda não esteja esclarecido, acredita-se que possa estar relacionado aos hormônios reguladores do cálcio e seus efeitos imunológicos ou vasculares que são alterados na pré-eclâmpسيا (KARUMANCHI et al., 2018).

## **Fisiopatologia**

Dado que muitos aspectos da gravidez permanecem normais e embora as causas da pré-eclâmpسيا sejam, ainda,

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPZIA uma grande incógnita médica, acredita-se que esta síndrome ocorra em dois estágios com placentação anormal, levando a uma resposta inflamatória materna (FISHER, 2015).

Em geral, a pré-eclâmpsia é dividida em dois tipos: precoce (de menor incidência) e a tardia, que compreende cerca de 80% dos casos. Acredita-se que cada um desses tipos seja resultante de uma fisiopatologia diferente (GATHIRAM; MOODLEY, 2016).

Para compreensão adequada da fisiopatologia da doença, faz-se necessário compreender a fisiologia de uma gestação normal, a fim de comparar as características do desenvolvimento placentário.

No início de uma gravidez, a placentação e a invasão do tecido materno pelo trofoblasto, que se diferencia em citotrofoblastos e sinciotrofoblastos, envolvem dois processos. Em um primeiro momento, para o estabelecimento de uma rede vascular entre o feto e a mãe, ocorre um processo de vascularização. Em um segundo momento, verifica-se a invasão das artérias espirais maternas, que se ramificam da artéria uterina e são responsáveis por nutrir a placenta, pelos citotrofoblastos (GATHIRAM; MOODLEY, 2016).

Oscitotrofoblastos emigram das vilosidades coriônicas e invadem o útero, atingindo os segmentos do miométrio das zonas decíduas e juncionais e o terço interno do miométrio. As artérias espirais são profundamente invadidas pelos citotrofoblastos após estes invadirem o útero. Os citotrofoblastos substituem de forma temporária o revestimento endotelial materno desses vasos. Eles se inserem, também, entre as células musculares lisas, talvez causando a perda da lâmina elástica, que formam a túnica média. Todo processo resulta em artérias espirais com propriedades fisiológicas adequadas, baixa resistência e alto fluxo, para perfundir a placenta de forma adequada e garantir um crescimento fetal normal (FISHER,

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPZIA (2015). Uma série de fatores, como citocinas, fatores de crescimento, ambiente celular local e tensão de oxigênio, influenciam a migração do trofoblasto para as artérias espirais. Além disso, o trofoblasto fetal é responsável por uma resposta inflamatória sistêmica estéril e de baixo grau, devido ao fato dele ser reconhecido como um aloantígeno pelo organismo materno (GATHIRAM; MOODLEY, 2016).

Estudos comparativos entre a morfologia de placentas humanas em estágios diferentes da gestação normal e da gestação pré-eclâmptica indicaram alterações placentárias na circulação uteroplacentária que provavelmente são relevantes para a pré-eclâmpsia (KARUMANCHI et al., 2018).

Na pré-eclâmpsia, especialmente a de início precoce, acredita-se que a fisiopatologia esteja relacionada às alterações placentárias na circulação uteroplacentária. A remodelação defeituosa da artéria espiral, especialmente nos segmentos miometriais da decídua e da zona juncional resulta em redução do fluxo sanguíneo para a placenta (GATHIRAM; MOODLEY, 2016). As artérias espirais não se desenvolvem em grandes canais vasculares tortuosos criados pela substituição da parede musculoelástica por material fibrinoide como ocorre na gestação normal. Em vez disso, os vasos permanecem estreitos, resultando em hipoperfusão placentária (KARUMANCHI et al., 2018). O mecanismo exato para isso ainda não é esclarecido, porém acredita-se que vários fatores, como variações genéticas anormais, biologia dos trofoblastos ou diferenciação trofoblástica defeituosa atuando em conjunto com fatores extrínsecos estejam envolvidos (GATHIRAM; MOODLEY, 2016).

Presume-se que a hipóxia resultante da redução do fluxo sanguíneo placentário reduzido possa ser a causa final da pré-eclâmpsia (GATHIRAM; MOODLEY, 2016), o que leva à

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPسيا  
liberação de fatores antiangiogênicos na circulação materna resultando em alteração da função endotelial sistêmica materna e causando hipertensão e as outras manifestações da doença, como alterações hematológicas (KARUMANCHI et al., 2018). Evidências sugerem que uma alteração no balanço entre fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos seja responsável pelos efeitos fisiopatológicos. Pressupõe-se que os trofoblastos secretem os fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o fator de crescimento placentário (PIGF), que desempenham papel fundamental na angiogênese placentária. Os receptores de VEGF (VEGFR1 e VEGFR2) e Eng (co-receptor responsável por transformar o fator de crescimento TGF $\beta$  e é altamente expresso nas membranas celulares do endotélio vascular e sincitiotrofoblastos) são fatores antiangiogênicos. O VEGFR1 é também conhecido como tirosina cinase-1 fms-like (Flt-1), que está ligada à membrana, enquanto o VEGFR2 é conhecido como receptor do domínio da inserção da quinase (KDR). Sabe-se que a sFlt-1, uma variante do Flt-1, é a forma livre encontrada na circulação. Assume-se o pressuposto de que os níveis desproporcionais de fatores antiangiogênicos, como sEng (*endoglin* solúvel – proteína antiangiogênica), e fatores pró-angiogênicos, como VEGF, PIGF e TGF $\beta$ , causem disfunções endoteliais maternas generalizadas, originando a hipertensão. Estudos sugerem que sEng iniba a sinalização de TGF $\beta$ 1 em células endoteliais, resultando em bloqueio da ativação de eNOS (sintase do óxido nítrico endotelial) e consequente vasodilatação, que seria mediada pelo TGF $\beta$ 1, sugerindo, dessa forma, que a sinalização desregulada de TGF $\beta$  pode estar envolvida na patogênese da pré-eclâmpسيا. (KARUMANCHI et al., 2018).

Observou-se também um aumento na sensibilidade à angiotensina II em pacientes com pré-eclâmpsia. Atrélado a isto estão aumento na expressão dos receptores B2 da bradicinina. A regulação positiva leva a heterodimerização desses receptores, resultando em uma responsividade maior a angiotensina II. A ligação da angiotensina II aos receptores de angiotensina do tipo I (AT1) e a presença de anticorpos agonistas para o receptor AT1 podem induzir a hipertensão e a lesão vascular presentes em quadros de pré-eclâmpsia (KARUMANCHI et al., 2018).

## **Diagnóstico**

A pré-eclâmpsia se caracteriza por ser um distúrbio multissistêmico e progressivo. Normalmente há o surgimento de hipertensão e proteinúria ou hipertensão e disfunção de órgão terminal com ou sem proteinúria após a vigésima semana de gestação. A doença pode ter característica leve ou progredir para um quadro mais grave de forma gradual ou rápida, embora seja comum a evolução da doença em um período de dias a semanas (NORWITZ, 2018).

O pré-natal é um dos pilares no diagnóstico precoce e no monitoramento da gestante através de sinais e sintomas característicos (NORWITZ, 2018).

O diagnóstico da doença é feito em mulheres previamente normotensas que apresentam parâmetros de pressão arterial sistólica igual ou acima de 140 mmHg e pressão arterial diastólica igual ou acima de 90 mmHg em duas medidas com pelo menos quatro horas de intervalo entre elas (AUGUST; SIBAI, 2018).

O diagnóstico de pré-eclâmpsia com características graves é feito em mulheres normotensas que apresentam



MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPZIA  
pressão arterial sistólica maior ou igual a 160 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 110 mmHg e proteinúria (com ou sem sinais de disfunção dos órgãos-alvo). Gestante com pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg (com ou sem proteinúria) e que apresentem algum sinal ou sintoma de disfunção orgânica também se encaixam nesse quadro. Entre os sinais e sintomas de disfunção de órgãos-alvo estão: perturbação cerebral ou visual, como flashes de luz, dor de cabeça intensa e estado mental alterado, dor epigástrica que não responde a medicamentos, insuficiência renal progressiva com níveis de creatinina alterados e edema pulmonar (AUGUST; SIBAI, 2018).

Dentre os critérios diagnósticos, é feita aferição da pressão arterial sistêmica seguindo todas as orientações da Diretriz Brasileira de Cardiologia. Se houver suspeita de pré-eclâmpsia, a gestante deve realizar exames para quantificar a concentração de proteínas na urina, além de hemograma completo e nível de creatinina. Devido à restrição de crescimento do feto, o estado fetal é avaliado concomitantemente com a avaliação da mãe ou após o diagnóstico, a partir da realização do teste *nonstress*, que consiste em monitorar a frequência cardíaca do feto em resposta aos seus movimentos (em geral, em um feto saudável, a frequência cardíaca é aumentada em resposta ao movimento), ou perfil biofísico, que pode ser realizado a partir do terceiro trimestre de avaliação e permite avaliar o feto a partir de indicadores e parâmetros, como o crescimento, o acompanhamento dos movimentos do feto, além da respiração, bem-estar e volume de líquido amniótico. O perfil biofísico é realizado a partir de ultrassonografia combinada a cardiotocografia (CTG), que se caracteriza pelo registro gráfico

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPZIA das contrações uterinas. Além disso, a realização do ultrassom é importante para avaliar o volume de líquido amniótico e estimar o peso fetal (AUGUST; SIBAI, 2018).

Mensurar os fatores angiogênicos como o fator de crescimento placentário (PIGF) e fatores antiangiogênicos como a tirosina quinase-1-solúvel-fms (sFlt-1), em matrizes como a urina e o plasma, permitem diferenciar a pré-eclâmpsia de outras patologias (AUGUST; SIBAI, 2018).

Além dos parâmetros de pressão arterial sistêmica elevado, a presença de outros achados clínicos indicam a progressão da doença para um quadro mais grave, como dor epigástrica de caráter forte, por vezes acompanhada de náuseas e vômitos, cefaleia, distúrbios visuais, acidente vascular cerebral, edema pulmonar, edema periférico e oligúria (AUGUST; SIBAI, 2018).

A partir da compreensão dos critérios diagnósticos e os perigos de uma progressão da doença de forma rápida, faz-se necessário um manejo adequado da gestante visando maior qualidade de vida tanto materna quanto fetal.

## **Manejo da gestante**

Se o diagnóstico for confirmado, o tratamento definitivo é o parto, que reduz o risco de progressão da doença e de complicações maternas e fetais, como hemorragia cerebral, ruptura hepática, insuficiência renal, edema pulmonar, convulsões ou deslocamento da placenta. Condições estas que estão atreladas a risco de vida. Entretanto, um parto prematuro também pode trazer complicações sérias ao feto e a gestante, logo, fatores como gravidade da doença, condição materna e fetal e idade gestacional devem ser avaliados. Fazer um balanço entre o risco de progressão da doença e o risco de um parto prematuro é necessário (NORWITZ, 2018).

## MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPZIA

O parto é indicado em casos em que a idade gestacional é igual ou maior que 37 semanas, mesmo que características graves da pré-eclâmpsia estejam ausentes. Com a finalidade de reduzir os perigos de um parto prematuro, como a alta taxa de mortalidade fetal, em casos selecionados em que a idade gestacional é maior ou igual a 24 semanas e menor que 34 semanas, o manejo expectante é uma alternativa razoável. No manejo expectante, um ciclo de corticosteroides antenatais, é administrado à gestante, buscando como resultado um maior tempo para crescimento e maturação fetal. O ciclo consiste na aplicação de duas doses de 12mg de betametasona intramuscular, separadas por um intervalo de 24 horas, ou de 4 doses de 6mg de dexametasona intramuscular, separadas por intervalos de 12 horas (NORWITZ, 2018).

O manejo expectante não é indicado em casos em que a gravidez não tenha atingido 24 semanas, que tenha 34 semanas ou mais, ou que as condições maternas ou fetais sejam instáveis. Nestes casos, o parto é preferível (NORWITZ, 2018).

Casos de hipertensão com características graves devem ser tratados com medicamentos anti-hipertensivos para redução do risco de complicações, como acidente vascular cerebral (NORWITZ; FUNAI, 2018).

### **Intervenções farmacológicas**

Como descrito, o tratamento definitivo para a patologia é o parto, que é sempre benéfico para a gestante, entretanto, por vezes, traz complicações fetais. O risco materno é diminuído horas após o parto, visto que as sequelas em longo prazo são raras. Visando aumentar o tempo de crescimento fetal e um melhor bem estar, um tratamento conservador, incluindo a

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPSIA  
terapia anti-hipertensiva, pode ser realizado em casos selecionados (AUGUST, 2018).

A grande maioria dos medicamentos atravessa a placenta, por isso a terapia anti-hipertensiva não é prescrita em casos de hipertensão leve no contexto da pré-eclâmpsia. A meta terapêutica é pressão arterial sistólica menor que 150 mmHg e pressão arterial diastólica de 80 a 100 mmHg (AUGUST, 2018).

Em casos de mulheres com hipertensão moderada os benefícios da terapia anti-hipertensiva é a redução do risco de progressão para um quadro mais grave. Ao colocar na balança os possíveis efeitos adversos que o feto poderá ser acometido, o uso de terapia medicamentosa parece não compensar. Além disso, devido à fisiopatologia da pré-eclâmpsia, a terapia medicamentosa não afeta o curso da doença (AUGUST, 2018).

Normalmente, casos graves necessitam de medicamentos para prevenir complicações maternas. Em casos em que a gestante apresenta pressão arterial igual ou superior a 150x90 mmHg, a terapia anti-hipertensiva é indicada. Existem dois manejos possíveis nesses casos: manejo agudo da hipertensão grave (que pode exigir terapia parenteral) e um controle em longo prazo da pressão arterial durante o manejo expectante da hipertensão grave (AUGUST, 2018).

O uso de labetalol ou hidralazina por via intravenosa é o tratamento de primeira linha no manejo agudo da hipertensão grave. Ambos são eficazes, tem início de ação rápido e apresentam melhor perfil de segurança na gestação. Medicamentos que a paciente já tenha experiência clínica e familiaridade podem ser utilizados. O nifedipino, por via oral, parece ser uma alternativa ao uso do labetalol e hidralazina. O sulfato de magnésio também é utilizado em certos casos, porém tem início de ação curto e efeitos mínimos

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPSIA sobre a normalização da pressão arterial. O monitoramento cardíaco fetal é imprescindível nos casos de terapia aguda (AUGUST, 2018).

O uso da nitroglicerina parece ser interessado nos casos em que a paciente apresenta edema pulmonar e que a paciente não apresenta resposta aos diuréticos intravenosos, como os tiazídicos (hidroclorotiazida). Em casos de pressão não controlada, o esmolol ou nicardipina por bomba de infusão são utilizados como opção de segunda linha. O nitroprussiato só deve ser administrado em ultimo caso. (AUGUST, 2018).

**Figura 1.** Mapa de manejo de gestantes diagnosticadas com quadro de pré-eclâmpsia.



Fonte: Própria. Legenda: PA= Pressão Arterial.

A terapia oral em longo prazo tem por objetivo estabilizar o quadro da gestante, evitando um parto prematuro e permitindo maior crescimento fetal. A preferência é iniciar o

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPSIA  
tratamento com labetalol, um bloqueador dos canais de cálcio de ação prolongada (por exemplo, nifedipino) ou metildopa (AUGUST, 2018).

## **Medidas preventivas**

Sabe-se que o diagnóstico precoce, seguido de tratamento adequado, previnem progressão da doença e sequelas. Porém algumas intervenções preventivas teriam impacto significativo na saúde materna e fetal (AUGUST; JEYBALAN, 2018).

Ao contrário de intervenções como suplementação de cálcio e perda de peso, que ainda estão em estudo para confirmação de benefícios, a administração de baixas doses de ácido acetilsalicílico é a única intervenção para a qual há evidências convincentes de benefícios quanto à diminuição do risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. A dose inicial pode variar de 50 mg a 150 mg por dia. Índícios mostram que o medicamento reduz a frequência da doença, bem como seus efeitos adversos (restrição do crescimento fetal e parto prematuro). O mecanismo de ação que resulta no efeito benéfico da aspirina ainda é pouco elucidado (AUGUST; JEYBALAN, 2018).

Indica-se que o tratamento ideal com o ácido acetilsalicílico seja iniciado entre a décima segunda e a décima sexta semana de idade gestacional, devido à fisiopatologia da doença, que se desenvolve no início da gravidez. No entanto, há evidências que demonstram efetividade na administração após a décima sexta semana. Faz-se necessário estimular uma boa adesão da paciente ao tratamento (AUGUST; JEYBALAN, 2018).

## MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPسيا

O perfil de segurança das baixas doses de ácido acetilsalicílico é bem estabelecido no segundo e terceiro trimestre de gestação, mas no primeiro ainda há dúvidas. No entanto, nenhum efeito adverso relacionado ao uso de baixas doses de aspirina foi relatado. Normalmente as doses são continuadas até o parto, embora não haja consenso acerca do momento certo de interrupção (AUGUST; JEYBALAN, 2018). Mulheres que já desenvolveram a pré-eclâmpsia parecem não responder a esse esquema terapêutico, apresentando pouco ou nenhum benefício. Na fase tardia, ao contrário do que se espera, a aspirina não previne a progressão da doença, mas parece estar envolvida na exacerbação de efeitos indesejáveis, como sangramentos (AUGUST; JEYBALAN, 2018).

## CONCLUSÕES

A pré-eclâmpsia é uma doença caracterizada por níveis de pressão arterial elevada com presença de proteinúria e/ou presença de disfunção de órgãos-alvo com alta capacidade de progressão e complicações. No entanto, sua fisiopatologia pouco elucidada. Um diagnóstico precoce e de qualidade é imprescindível. O parto é atualmente o tratamento definitivo e o preferível nestes casos, porém pode resultar em sequelas tanto para a gestante quanto para o feto. Tratamentos preventivos já vêm sendo estudados, buscando resultados satisfatórios. Evoluir na elucidação da fisiopatologia é primeiro passo para a evolução nos tratamentos que propiciem um crescimento fetal adequado e uma qualidade de vida materna.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, Asif; RAMMA, Wenda. Unravelling the theories of pre-eclampsia: Are the protective pathways the new paradigm? **British Journal of Pharmacology**, v. 172, n. 6, p. 1574–1586, 2015.

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPZIA  
ALI, Sajjadh M. J.; KHALIL, Raouf a. Genetic, Immune, and Vasoactive Factors in the Vascular Dysfunction Associated with Hypertension in Pregnancy. **Expert Opin Ther Targets**, 2015.

AOUACHE, Rajaa; BIQUARD, Louise; VAIMAN, Daniel; *et al.* Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, 2018.

ATTAR, Armin; MONABATI, Ahmad; PARSANEZHAD, Mohammad Ebrahim. Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: Findings and controversies. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 80, n. 10, p. 615–622, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2017.06.013>>.

AUGUST, Phyllis; JEYABALAN, Arun. Pre-eclampsia: prevention. **UpToDate**, 2018.

AUGUST, Phyllis. Management of hypertension in pregnant and postpartum women. **UpToDate**, 2018.

AUGUST, Phyllis; SIBAI, Baha M. Pre-eclampsia: clinical features and diagnosis. **UpToDate**, 2018.

BERHAN, Yifru. No Hypertensive Disorder of Pregnancy; No Preeclampsia-eclampsia; No Gestational Hypertension; No Hellp Syndrome. Vascular Disorder of Pregnancy Speaks for All. **Ethiopian journal of health sciences**, v. 26, n. 2, p. 177–86, 2016. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222631> %0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4864347>.

BREW, O.; SULLIVAN, M. H.F.; WOODMAN, A. Comparison of normal and pre-eclamptic placental gene expression: A systematic review with meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, p. 1–20, 2016.

DALTON, Jo Ann; HIGGINS, Melinda K; MILLER, Andrew H; *et al.* HHS Public Access. v. 38, n. 5, p. 457–464, 2016. WEISSGERBER, Tracey L.;

MUDD, Lanay M. Preeclampsia and Diabetes. **Current Diabetes Reports**, v. 15, n. 3, p. 1–16, 2015.

DE JAGER, Saskia C.A.; MEEUWSEN, John A.L.; VAN PIJPEN, Freeke M.; *et al.* Preeclampsia and coronary plaque erosion: Manifestations of endothelial dysfunction resulting in cardiovascular events in women.

**European Journal of Pharmacology**, v. 816, n. May, p. 129–137, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.09.012>>.

FAAS, M. M.; DE VOS, P. Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 119, p. 91–97, 2017. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.06.009>>.

FALCO, M. L.; SIVANATHAN, J.; LAORETI, A.; *et al.* Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 50, n. 3, p. 295–301, 2017.



MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPsia FISHER, Susan J. Why is placentation abnormal in preeclampsia? **Am J ObstetGynecol**, 2015.

GAROVIC, Vesna D. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury ADDENDUM. **Kidney international**, v. 86, n. 2, p. 2014–2015, 2015.

GATHIRAM, P; MOODLEY, J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 27, n. 2, p. 71–78, 2016. Disponível em:

<[http://cvja.co.za/onlinejournal/vol27/vol27\\_issue2/#17/z](http://cvja.co.za/onlinejournal/vol27/vol27_issue2/#17/z)>.

GILANI, Sarwat I.; WEISSGERBER, Tracey L.; GAROVIC, Vesna D.; *et al.* Preeclampsia and Extracellular Vesicles. **Current Hypertension Reports**, v. 18, n. 9, p. 1–11, 2016. Disponível em:

<<http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0678-x>>.

HAHN, Sinuhe; LAPAIRE, Olav; THAN, Nandor Gabor. Biomarker development for presymptomatic molecular diagnosis of preeclampsia: Feasible, useful or even unnecessary? **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 15, n. 5, p. 617–629, 2015.

HARMON, Ashlyn C; CORNELIUS, Denise C; AMARAL, Lorena M, *et al.*; The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. **Clin Science**, p. 409-419, 2016.

KARUMANCHI, S Ananth; LIM, Kee-hak; AUGUST, Phyllis. Pre-eclampsia: pathogenesis. **UpToDate**, 2018.

LALA, Peeyush K.; NANDI, Pinki. Mechanisms of trophoblast migration, endometrial angiogenesis in preeclampsia: The role of decorin. **Cell Adhesion and Migration**, v. 10, n. 1–2, p. 111–125, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/19336918.2015.1106669>>.

LEAPHART, Lynn W; BYCK, David B; ZHU, Xueqiong; *et al.* Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. **Cell Mol Life Science**, v. 73, n. 2, p. 365–376, 2017.

MARTIN, Gilles; TRUONG, Fabien. Nouveaux regards sur la prééclampsie. **Idées économiques et sociales**, v. 181, n. 3, p. 4, 2015. Disponível em: <<http://www.cairn.info/revue-idees-economiques-et-sociales-2015-3-page-4.htm>>.

MARTÍNEZ-VAREA, Alicia; PELLICER, Begoña; PERALES-MARÍN, Alfredo; *et al.* Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of preeclampsia. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, 2014.

MCNALLY, Ross; ALQUDAH, Abdelrahim; OBRADOVIC, Danilo; *et al.* Elucidating the Pathogenesis of Pre-eclampsia Using In Vitro Models of Spiral Uterine Artery Remodelling. **Current Hypertension Reports**, v. 19, n. 11, 2017.

MILIC, Natasa M; MILIN-LAZOVIC, Jelena; WEISSGERBER, Tracey L; *et al.* Preclinical atherosclerosis at the time of preeclamptic pregnancies and

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPZIA up to 10 years postpartum: Systematic review and meta-analysis. **Ultrasound ObstetGynecol**, v. 49, n. 1, p. 110–115, 2018.

NORWITZ, Errol R. Pre-eclampsia: management and prognosis. **UpToDate**, 2018.

NORWITZ, Errol R; FUNAI, Edmund F. Expectant management of preterm pre-eclampsia with severe characteristics. **UpToDate**, 2018.

PARK, HeeJin; SHIM, Sung Shin; CHA, Dong Hyun. Combined screening for early detection of pre-eclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 8, p. 17952–17974, 2015.

PEREIRA, Robyn D.; DE LONG, Nicole E.; WANG, Ruijun C.; *et al.* Angiogenesis in the placenta: The role of reactive oxygen species signaling. **BioMed Research International**, v. 2015, 2015.

PILLAY, Preenan; MOODLEY, Kogi; MOODLEY, Jagidesa; *et al.* Placenta-derived exosomes: potential biomarkers of preeclampsia. **International Journal of Nanomedicine**, p. 12–8009, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S142732>>.

RAMMA, Wenda; AHMED, Asif. Therapeutic potential of statins and the induction of heme oxygenase-1 in preeclampsia. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 101–102, n. 1, p. 153–160, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.12.120>>.

ROBILLAD, Pierre-Yves; DEKKER, Gustaaf; CHAOUAT, Gérard; *et al.* Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia. **Journal of Reproductive Immunology**, p. 72–77, 2017.

SAHAY, Akriti S.; SUNDRANI, Deepali P.; JOSHI, Sadhana R. Regional changes of placental vascularization in preeclampsia: A review. **IUBMB Life**, v. 67, n. 8, p. 619–625, 2015.

SANDGREN, Jeremy A; SCROGGINS, Sabrina M; SANTILLAN, Donna A; *et al.* Vasopressin : the missing link for preeclampsia? **Sou J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol**, n. 11, p. 1062–1064, 2015.

SASSER, J M; MURPHY, S R; GRANGER, J P. Emerging drugs for preeclampsia - the endothelium as a target. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 20, n. 4, p. 527–530, 2015.

SOSA, Salvador Espino Y.; FLORES-PLIEGO, Arturo; ESPEJEL-NUÑEZ, Aurora; *et al.* New insights into the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 7, p. 1–10, 2017.

TAKAHASHI, Nobuyuki; LI, Feng; FUSHIMA, Tomofumi; *et al.* Vitamin B3 Nicotinamide: A Promising Candidate for Treating Preeclampsia and Improving Fetal Growth. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 244, n. 3, p. 243–248, 2018. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/244/3/244\\_243/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/244/3/244_243/_article)>.

TANNETTA, Dionne; MASLIUKAITE, Ieva; VATISH, Manu; *et al.* Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and

MANEJO DE GESTANTES ACOMETIDAS PELO QUADRO DE PRÉ-ECLÂMPسيا  
preeclampsia. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 119, p. 98–106,  
2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2016.08.008>>.  
UDENZE, Ic. Association of pre-eclampsia with metabolic syndrome and  
increased risk of cardiovascular disease in women: A systemic review.  
**Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 19, n. 4, p. 431–435, 2016.

## CAPÍTULO 52

# MANEJO TERAPÊUTICO DIFERENCIADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS DE ETNIA NEGRA

David Henrique Xavier BARBOSA<sup>1</sup>

Thiago Afonso Rodrigues MELO<sup>1</sup>

Viviane Silva LIMA<sup>1</sup>

Ana Caroline Menezes Ferreira VERAS<sup>1</sup>

Iara Leão Luna de SOUZA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Orientadora/Professora do DFP/UFPB.  
hhenriquexavier757@gmail.com  
iara@lff.ufpb.br

**RESUMO:** A hipertensão arterial sistêmica é uma doença crônica, caracterizada pelo aumento sustentado dos níveis pressóricos, que apresenta uma etiologia multifatorial. Fisiologicamente, a regulação da pressão arterial a longo prazo é realizada através do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Alterações nesse sistema de controle da pressão arterial estão associadas com o agravamento da hipertensão. O manejo da pré-hipertensão e da hipertensão no estágio inicial pode ser realizado através das mudanças no estilo de vida, com a prática de exercícios físicos, a cessação tabágica, a redução do consumo de sal, entre outros. Para o tratamento farmacológico existem diferentes classes terapêuticas disponíveis no mercado, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores de canais de cálcio, os bloqueadores beta-adrenérgicos, os diuréticos tiazídicos, entre outros. Na população de etnia negra, observa-se uma ineficiência dos inibidores da enzima conversora de angiotensina no tratamento em relação aos diuréticos. Esse fato está associado à baixa expressão da enzima renina nesses indivíduos. Com base nisso, é recomendado como primeira

linha de tratamento na população de etnia negra, o uso de bloqueadores de canais de cálcio e/ou diuréticos tiazídicos, para otimizar os desfechos clínicos e reduzir os custos em saúde. Dessa forma, nessa revisão serão abordados aspectos fisiopatológicos e farmacoterapêuticos importantes para os indivíduos hipertensos de etnia negra.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial. Etnia negra. Farmacoterapia.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS), conhecida popularmente como pressão alta, é uma doença crônica que se caracteriza pela presença de níveis elevados de pressão sanguínea (OMS, 2018). Nesse contexto, muito se tem discutido sobre a HAS e a evolução dos sintomas dessa doença de base, pois, existem repercussões vasculares e pode causar lesões em órgãos-alvo, algo que já preocupa a sociedade. Dessa forma, para oferecer uma boa qualidade de vida ao paciente hipertenso, o requisito essencial é um tratamento farmacológico adequado às condições gerais do paciente com o auxílio das mudanças no estilo de vida (MEVs) (BRASIL, 2013).

Para fins diagnósticos, o indivíduo é considerado hipertenso quando seus níveis de pressão arterial sistólica estão acima de 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica acima de 90 mmHg (BHAGANI; KAPIL; LOBO, 2018). Atualmente, observam-se presença de estudos robustos que apontam a necessidade de uma prescrição diferenciada para o tratamento da hipertensão quando se trata da população com etnia negra, algo que não é feito rotineiramente pelos

profissionais prescritores (CESARINO et al., 2017; TAVARES et al., 2018).

É consenso a necessidade de um enfoque mais específico a essa etnia no estudo da fisiopatologia e do tratamento referente à HAS, algo que é negligenciado devido a dificuldade de abordagem sobre o tema e pela pouca atenção dada as especificidades da etnia negra. Adicionalmente, há questões relacionadas ao despreparo dos profissionais do sistema de saúde brasileiro para lidar com uma população que, outrora, era vítima de exclusão social (CRUZ; LIMA, 2016).

A etnia negra tem uma maior predisposição à HAS devido ao perfil fisiológico caracterizado por baixos níveis de renina (WILLIAMS et al., 2016). Essa característica da etnia somada aos fatores de risco que comumente estão presentes, tais como: uso de medicamentos que elevam a pressão arterial, como os anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides, contraceptivos orais hormonais, drogas ilícitas, além do uso excessivo de sal, tabagismo e o abuso de bebidas alcóolicas, aliado a um estilo de vida sedentário corroboram para a evolução da doença e até mesmo, em casos mais severos, representam um maior risco de ataque cardíaco e morte súbita (CRUZ; LIMA, 2016; BHAGANI; KAPIL; LOBO, 2018).

Diante disso, a mudança no estilo de vida é uma abordagem importante para o manejo da HAS. Contudo, a farmacoterapia também merece destaque, uma vez que, apesar de termos uma variedade de classes para o tratamento farmacológico da HAS, deve-se considerar que os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECAs) não são primeira escolha para tratamento das HAS em indivíduos da etnia negra, assim como os bloqueadores beta-adrenérgicos (CRUZ; LIMA, 2016). Para a utilização desses medicamentos, o ideal é

realizar o monitoramento dos níveis plasmáticos de renina através de exames laboratoriais para que o profissional prescritor faça a decisão mais adequada no que se refere a escolha da classe de anti-hipertensivo, conforme descrito na política de uso racional de medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS) (VASCONCELOS et al., 2017).

Além das objeções a nível biológico dos indivíduos de etnia negra, ainda há a problemática de uma maior não adesão ao tratamento por parte desse grupo em comparação com os indivíduos de etnia branca (BECKIE, 2017). Portanto, objetiva-se nessa revisão abordar informações sobre a epidemiologia, fisiopatologia, mudanças no estilo de vida e farmacoterapia da hipertensão arterial sistêmica em indivíduos de etnia negra, com a finalidade de destacar a importância de compreender essas diferenças para melhorar o manejo terapêutico dos hipertensos de etnia negra.

## **MATERIAIS E MÉTODO**

A presente revisão foi realizada entre agosto e novembro de 2018. Nessa pesquisa foram incluídos artigos publicados ao longo de um período de 5 anos (2013 a 2018), utilizando-se as bases de dados Scopus, Science direct, Google Acadêmico, PubMed e Periódicos CAPES.

Para tanto, foram utilizadas diferentes combinações das seguintes palavras chaves, em português e na sua respectiva tradução para o inglês: (1) hipertensão arterial sistêmica; (2) etnia negra; (3) afrodescendente; (4) sistema renina-angiotensina-aldosterona; (5) fisiopatologia; (6) mudança de estilo de vida; (7) farmacoterapia; (8) pressão arterial; (9) risco cardiovascular; (10) Sistema único de Saúde; (11) tabagismo;

(12) sedentarismo; (13) obesidade; (14) consumo de sal (15) desfecho clínico

Dentre os critérios de seleção dos artigos, elenca-se os seguintes critérios de inclusão: artigos com palavras-chave no título, data da publicação do artigo, fator de impacto do artigo, resumo e/ou texto integral.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Hipertensão: um olhar sobre o impacto epidemiológico**

A hipertensão arterial sistêmica é considerada uma epidemia mundial, apresentando como estimativa cerca de 1 bilhão de indivíduos hipertensos (KUMAR, 2013). Devido aos fatores de risco e complicações associadas à essa doença, há risco de morte caso não seja realizado o tratamento correto. Dessa forma, o conhecimento epidemiológico dessa doença é importante para que o sistema de saúde intensifique ações voltadas para a prevenção e o tratamento da HAS.

Nos Estados Unidos (EUA), a taxa de mortalidade para indivíduos de etnia negra foi maior do que para indivíduos brancos, além disso, foi demonstrado que as principais causas de morte na população negra estão associadas com a HAS e diferentes problemas cardíacos (MURPHY et al., 2017). A hipertensão arterial em indivíduos negros acomete, aproximadamente, 25% da população, e as estatísticas relatam que o índice de casos pode crescer até 29% no ano de 2025 (VELTEN et al., 2013). Adicionalmente, a morbidade e a mortalidade associadas à hipertensão são mais prevalentes em indivíduos da etnia negra (WHELTON et al., 2018).



Na diretriz americana de hipertensão publicada no ano de 2017 são expressos dados estatísticos relevantes sobre os adultos de etnia negra. Nessa população, há uma prevalência de HAS em 56% das mulheres e 59% dos homens. Com base nesses dados, demonstra-se que atualmente essa doença acomete mais indivíduos do sexo masculino que feminino, divergindo de dados mais antigos (WHELTON et al., 2018).

Além disso, é relevante o fato de que nos Estados Unidos mais da metade das pessoas com faixa etária de 60 a 69 anos são hipertensos. Com bases nesses dados, ratifica-se o fato de que a hipertensão tem sua prevalência aumentada de acordo com o grau de envelhecimento da população (KUMAR, 2013).

No cenário das diferenças étnicas mundiais, o Brasil possui a maior população de descendentes africanos fora do continente africano. Ademais, a posição social dessa população afrodescendente ainda apresenta resquícios do histórico de escravização, repercutindo na desigualdade social, discriminação racial e desvantagem econômica (FAERSTEIN et al., 2014).

No Brasil, a pesquisa nacional de saúde (PNS) realizou um estudo em domicílios das regiões metropolitanas do país e moradores foram submetidos a uma entrevista que englobou o estilo de vida e as doenças crônicas do indivíduo. Nesse estudo, aproximadamente 60 mil pessoas foram entrevistadas e, observou-se que 49% dos indivíduos se declararam de cor parda e 9,4% descreveram a cor da pele como sendo negra. Os dados dessa pesquisa também demonstraram que a prevalência da HAS autorreferida foi de 24,2% para os indivíduos de etnia negra, seguindo de 22,1% para os indivíduos de cor branca e 20% para os indivíduos de cor parda (ANDRADE et al., 2015).

Uma das características epidemiológicas que favoreceu o aumento do estudo específico da HAS em indivíduos de etnia negra é a sua relação com os eventos cardiovasculares, que supera o observado em pacientes brancos acometidos por essa doença (WHELTON et al., 2018).

Em países de maior poder aquisitivo, a HAS está elencada como a segunda maior causa de óbitos (16,8%), perdendo apenas para o tabagismo (17,9%). Entretanto, em países de menor renda, a HAS também se apresenta como segunda maior causa de óbitos (7,5%), ficando atrás apenas da desnutrição infantil (7,8%). Nesse contexto, a urbanização está diretamente relacionada ao aumento da incidência de indivíduos hipertensos, devido as condições extremas de estresse, dieta e ausência de atividades físicas regularmente (KUMAR, 2013).

Especificamente, a hipertensão em indivíduos negros tem maior incidência (cerca de 50%) do que em indivíduos de etnia branca. Além disso, há um menor grau de conscientização sobre a hipertensão em indivíduos da etnia negra (KUMAR, 2013). De acordo com essas informações, é preocupante observar que campanhas de conscientização sobre essa problemática são muito escassas. Como consequência, destaca-se a importância do sistema de saúde intensificar campanhas que abranjam essa população e as faça refletir e aderir às mudanças no estilo de vida com o objetivo de prevenir o desenvolvimento dessa doença.

Ao fazer avaliações comparativas entre indivíduos de etnia negra e asiáticos, observou-se que a doença cerebrovascular é mais recorrente em indivíduos de etnia negra, já a doença coronariana é mais recorrente em indivíduos de etnia asiática (KUMAR, 2013).

Em outro estudo realizado nos Estados Unidos, observou-se que os indivíduos de etnia negra também apresentam maior dificuldade no controle da hipertensão arterial, visto que os adultos de cor branca têm maior prevalência no controle da hipertensão (FRYAR et al., 2017).

Recentemente, dados da literatura demonstraram que a população de etnia negra que reside em zonas urbanas apresenta hipertensão prevalente com progressão para um prognóstico grave. Esse fato se deve não apenas a etiologia multifatorial da doença, mas também as condições socioeconômicas que ainda são, em grande parte, expostas como a desigualdade social e as condições adversas de estresse (PAULI, 2016).

### **Patogênese da HAS com foco no paciente de etnia negra**

Hipertensão arterial é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos  $\geq 140$  e/ou  $90$  mmHg. A pressão arterial acima do normal cronicamente, provoca lesão aos órgãos-alvo como coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos (MANCIA et al., 2013; MALACHIAS et al., 2016). Essa condição continua é uma das principais causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo, e tem sido considerada como o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares entre homens e mulheres no mundo (FOROUZANFAR et al., 2017; ZHANG; MORAN, 2017; NG et al., 2018).

O controle da hipertensão arterial está diretamente relacionado com a manutenção da pressão arterial (PA) em valores normais. Dessa forma, os níveis de PA nas variadas situações fisiológicas, são controlados de maneira integrada e

complexa entre ações dos sistemas cardiovascular, neural, renal e endócrino (JOYNER; WALLIN; CHARKOUDIAN, 2016).

Em curto prazo, a PA pode ser regulada por reflexos cardiovasculares, através dos barorreceptores que são fibras nervosas mecanossensíveis ao estiramento, localizadas no seio carotídeo, próximas à bifurcação e no arco aórtico. Fisiologicamente, essas fibras são estimuladas, em função de mudanças bruscas da PA (VICTOR, 2015; VAN KLEEF et al., 2018). Através dos nervos glossofaríngeo e vago, estes sinais viajam para o núcleo do trato solitário (NTS), considerado o principal centro regulatório da PA que integra múltiplas informações de diferentes sistemas de órgãos e do córtex cerebral (VAN KLEEF et. al., 2018).

Os sinais que chegam ao NTS ativam duas vias de sinalização: a via parassimpática e simpática. Sinais da via parassimpática são conduzidos através do núcleo ambíguo para o coração, onde o impulso parassimpático é aumentado. Os sinais da via simpática são conduzidos através da medula ventrolateral caudal, onde o sinal é convertido em um sinal inibitório, para a medula ventrolateral rostral (MVLr), diminuindo o débito simpático (VAN KLEEF et. al., 2018).

A regulação da PA a longo prazo, pode ser realizada por mecanismos renais, tendo como exemplo o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (KOBORI; NANGAKU; NISHIYAMA, 2007). A renina é uma enzima sintetizada a partir de um precursor inativo, a pró-renina, e a grande maioria da renina na circulação se origina nas células justaglomerulares localizadas em torno das arteríolas aferentes renais. A renina age enzimaticamente no angiotensinogênio liberando a angiotensina I, que possui propriedades vasoconstritoras leves, mas não o suficiente para causar mudanças significativas na

função circulatória. A enzima conversora de angiotensina é responsável por inativar a bradicinina que possui propriedade vasorelaxante, além disso, essa enzima converte a angiotensina I em angiotensina II, que por sua vez, produz constrição arteriolar e aumento da PA sistólica e diastólica. Através do receptor  $AT_2$  a angiotensina II regula a liberação de aldosterona, um hormônio esteroide. A aldosterona aumenta a absorção de  $Na^+$  e a secreção de  $K^+$  pelas células epiteliais tubulares renais, principalmente nos túbulos coletores, mas também nos túbulos distais e nos ductos coletores, embora em menor grau (MARTELLI, 2015).

Mesmo com a compreensão atual da fisiopatologia da hipertensão, em cerca de 90% dos casos a etiologia não é clara e os pacientes são classificados como portadores de hipertensão essencial. Em pacientes negros a patogênese é semelhante, envolve múltiplos mecanismos com a interação de diferentes fatores como obesidade, sensibilidade ao sal, [sistema renina angiotensina](#) e resposta [vascular do endotélio](#), entre outros fatores que são estudados (ORTEGA; SEDKI; NAYER, 2015).

A obesidade é um dos fatores relacionados a patogênese da hipertensão não apenas em negros, mas é um fator que para a hipertensão em todas as populações. Os efeitos fisiológicos relacionados à obesidade que contribuem para este fenótipo da hipertensão incluem: aumento da atividade simpática, alteração da sensibilidade ao sal e da resistência à terapia com drogas antihipertensivas, sem mencionar a lesão renal crônica devido à hiperfiltração glomerular (ORTEGA; SEDKI; NAYER, 2015).

A sensibilidade ao sal representa outro fator da propensão ao desenvolvimento da hipertensão em negros. Estudos recentes demonstraram que a sensibilidade ao sal está

associado a diversos genes, como o gene que codifica a enzima óxido [níttrico endotelial](#) (NOS3), ao gene do angiotensinogênio (AGT), ao gene do [receptor](#) receptor adrenérgico beta (ADRB2), além disso, a genes que codificam [canais de sódio](#) renais e e a cotransportadores de  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$  (NKCC2) (MISHRAA; INGOLEB; JAINB, 2018).

O sistema renina-angiotensina parece influenciar no desenvolvimento da hipertensão em negros, apesar de seu papel não ser claramente definido, mas o padrão de lesão excessiva do órgão-alvo dependente do SRAA nesta população demonstra a sua importância. A possível razão para que exista uma ineficiência dos inibidores de ECA no tratamento da população negra em relação aos diuréticos está relacionado aos baixos níveis de renina que provoca o aumento da produção vascular de angiotensina II promovendo os efeitos fibróticos da aldosterona (ORTEGA; SEDKI; NAYER, 2015)

O entendimento dos fatores complexos que podem influenciar a PA orientará o desenvolvimento de protocolos de tratamento que otimizarão a maneira como implementamos a dieta, a atividade física e a terapia medicamentosa, melhorando a qualidade de vida do hipertenso negro.

## **Mudanças de estilo de vida como estratégia para o controle da hipertensão arterial**

Segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, as principais orientações de MEV que comprovadamente reduzem a PA e minimizam o risco CV são a realização de atividade física, a cessação do tabagismo, a diminuição da massa corporal, quando elevada, e o consumo de uma dieta balanceada (hipossódica e rica em frutas e verduras). Esse tipo

de terapêutica é recomendado, especialmente, para pacientes idosos (SBH, 2016).

A cessação do tabagismo e do consumo de álcool são dois hábitos indicados como tratamento não farmacológico da HAS. A cessação tabágica é uma condição essencial para reduzir o risco de doença cardiovascular, obrigatória na abordagem ao portador de HAS, enquanto a redução ou abandono do consumo do álcool reduz a PA (SBH, 2016).

Adicionalmente, é descrito na literatura a relação da melhora na adesão ao tratamento de HAS e o consumo de um grupo de alimentos saudáveis (grelhados, cozidos, frutas, legumes, verduras, carnes brancas e magras, hipossódicos), o que não foi observado em pacientes que consumiram alimentos que não são indicados no tratamento não medicamentos de HAS (fritos, enlatados, doces) (FALCÃO et al., 2018).

A redução do consumo de sal é uma das MEVs mais bem estudadas como intervenção para o controle da PA. O estudo TONE fornece fortes evidências sobre os efeitos da redução do sódio da dieta dos idosos, com diminuição de 4,3 mmHg na PAS e 2 mmHg na PAD em indivíduos entre 60 e 80 anos com PA < 145/85 mmHg com consumo de 5 gramas de sódio por dia. Além disso, os benefícios da atividade física regular nos idosos extrapolam em muito a redução da PA, pois propiciam melhor controle de outras comorbidades, reduzindo o risco CV global. Além disso, há diminuição do risco de quedas e depressão, promovendo a sensação de bem-estar geral, melhorando a autoconfiança e a qualidade de vida (FALCÃO et al., 2018).

O estudo de Falcão e colaboradores (2018), realizado com 254 idosos portadores de HAS, ainda demonstrou que a adoção de um estilo de vida saudável requer mudanças que não são facilmente realizadas, pois, exigem disciplina e

paciência para que os resultados sejam alcançados. Com base nisso, o tratamento não medicamentoso representa o item mais difícil de ser alcançado na adesão ao tratamento de HAS, pois requer um maior empenho por parte dos pacientes. Nesse estudo, retrata-se que a inatividade física é o fator de risco para HAS mais prevalente. Por isso, a oferta de práticas de atividade física deve fazer parte dos trabalhos efetuados pela rede básica de saúde. Principalmente nos pacientes idosos, pois a associação direta e linear entre envelhecimento e prevalência de HAS é atribuída ao envelhecimento vascular, caracterizado por alterações na microarquitetura da parede dos vasos, com consequente enrijecimento arterial (ALVIM et al., 2017).

Além disso, o estudo realizado por Martins e colaboradores (2015) com uma amostra de 285 pessoas portadoras de HAS, identificou que a falta de motivação para a prática de exercício físico aumenta em cinco vezes a probabilidade de agravamento da HAS. A prevalência do estilo de vida sedentário (EVS) foi aumentada em 47% dos pacientes que descreveram ter atitudes, crenças e hábitos que dificultam a prática de exercícios físicos e a falta de apoio social para a realização dessas atividades, foi aumentada em 37% nos indivíduos que relataram falta de tempo para realização dos exercícios físicos e em 26% naqueles que apresentam intolerância à atividades físicas. Essa intolerância está associada ao desconforto, à dispneia e à frequência cardíaca inadequada durante a prática de exercícios físicos, o que pode dificultar a realização de tal atividade. Diante disso, aponta-se a importância da prática regular de exercícios físicos, em decorrência do auxílio na prevenção e no controle de doenças crônicas, como a HAS.



## **Farmacoterapia da hipertensão arterial: olhar voltado para o paciente negro**

Inicialmente, conforme descrito, a pré-hipertensão ou hipertensão estágio I pode ser manejada através das MEVs, como a prática de exercícios físicos, dieta balanceada, redução do consumo de sal, cessação tabágica e redução da massa corporal. Porém, em muitos casos, as mudanças no estilo de vida não são suficientes para manter os níveis pressóricos dentro de um padrão fisiológico, o que torna o tratamento farmacológico fundamental para o alcance das metas terapêuticas do paciente hipertenso. Várias classes de medicamentos estão disponíveis para este fim, as seis principais classes são os bloqueadores beta-adrenérgicos (BB), bloqueadores alfa-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), bloqueadores dos receptores AT<sub>1</sub> (BRA), inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os diuréticos tiazídicos (DIU) (WRIGHT, 2018).

### **Betabloqueadores**

Os medicamentos pertencentes a essa classe atuam como antagonistas competitivos dos receptores beta adrenérgicos, inibindo as respostas cronotrópicas e inotrópicas à ação das catecolaminas adrenalina e noradrenalina. Na terapêutica, existem betabloqueadores seletivos e não-seletivos. Alguns exemplos dos primeiros são o metoprolol e bisoprolol. Propanolol e timolol são exemplo de medicamentos betabloqueadores com ação não-seletiva. Alguns tipos de bloqueadores atuam ainda como antagonistas dos receptores alfa, como o carvedilol e o labetalol.

Atualmente, a diretriz nacional e as diretrizes internacionais não recomendam a utilização dos bloqueadores beta-adrenérgicos como primeira linha de tratamento (exceto em casos específicos), visto que esses foram associados, a longo prazo, a desfechos cardiovasculares indesejáveis e risco aumentado de acidente vascular encefálico (AVE) (EGA et al., 2018; WRIGHT, 2018).

### **Bloqueadores alfa-adrenérgicos**

Esses medicamentos agem por antagonizar os receptores  $\alpha$ -1 e, assim, impedem a ligação da noradrenalina e da adrenalina a estes receptores, promovendo vasodilatação e consequente diminuição da resistência vascular periférica (RVP) e a pressão arterial. A doxazosina e a prazosina são exemplos dessa classe (SHERWOOD et al., 2017).

### **Bloqueadores dos canais de cálcio**

Agem ao bloquear os canais de cálcio e inibir o fluxo do íon cálcio para o interior das células do músculo liso vascular e do miocárdio. Esses medicamentos reduzem a pressão arterial por diversos mecanismos, como vasodilatação, redução do inotropismo cardíaco, diminuição da frequência cardíaca e redução na produção de aldosterona. O anlodipino e nifedipino são exemplos de bloqueadores dos canais de cálcio (WRIGHT, 2018).

### **Bloqueadores do receptor AT1**

São antagonistas competitivas do receptor de angiotensina II, do tipo I. Promovem, dessa forma, vasodilatação e consequente diminuição dos níveis pressóricos. Além disso, esses medicamentos ainda reduzem a secreção de vasopressina e de aldosterona. São exemplos dessa classe a losartana e a valsartana (WRIGHT, 2018).

### **Inibidores da enzima conversora de angiotensina**

Os medicamentos dessa classe inibem a enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II, reduzindo assim as concentrações plasmáticas da última, o que promove vasodilatação arteriolar. Adicionalmente, aumentam a excreção de sódio na urina e, enquanto as concentrações de angiotensina II e aldosterona diminuem, por mecanismo de *feedback* negativo, os níveis de angiotensina I e renina aumentam consideravelmente. Além disso, inibem a degradação da bradicinina, aumentando as suas concentrações no sangue, o que é responsável pela presença de reações adversas comuns desta classe, como a tosse nos primeiros dias de tratamento. O captopril, lisonopril e enalapril são exemplos dessa classe (WRIGHT, 2018).

### **Diuréticos tiazídicos**

O mecanismo de ação dos medicamentos dessa classe se baseia na inibição do transportador  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  na porção proximal do túbulo distal promovendo, dessa forma, o aumento da excreção de sódio, cloreto e potássio. Porém, a longo prazo, não se sabe como os tiazídicos reduzem a pressão arterial, esses fármacos parecem diminuir também a resistência

vascular periférica. Ademais, fármacos como hidroclortiazida e clortalidona aumentam a reabsorção de íons  $\text{Ca}^{2+}$  na região do túbulo proximal (WRIGHT, 2018).

As diretrizes para o tratamento da HAS apresentam características diferenciadas, a depender do país. É consenso, porém, nas diretrizes norte-americana, francesa, inglesa e brasileira que a primeira linha para o manejo anti-hipertensivo pode ser feita com a monoterapia ou associação de BRA, BCC, IECA, DIU e/ou BB (em casos específicos). Além disso, essas diretrizes recomendam que, se a meta terapêutica não for atingida, pode-se fazer uso de associações de anti-hipertensivos. Nesse contexto, não é recomendado, porém, o tratamento em associação com IECA + BRA, visto o efeito adicional redutor nulo na pressão arterial e o aumento das reações adversas. Além disso, a associação entre BB e DIU é pouco testada, pois pode aumentar o risco de desenvolver diabetes (STEPHAN, 2017).

O principal objetivo do tratamento farmacológico para HAS é reduzir a morbimortalidade cardiovascular associada à doença, sendo fundamental que o fármaco tenha benefícios adicionais além da redução da pressão arterial, como a capacidade de prevenir o remodelamento cardiovascular, promover nefro-proteção em grupos específicos e reduzir as chances de eventos cardiovasculares (CV) e AVE. A farmacoterapia da hipertensão arterial sistêmica deve ser individualizada e a escolha do medicamento precisa se basear em alguns critérios, como idade, presença de outras doenças e a etnia. Além disso, deve-se dar preferência para medicamentos em que haja comprovação de diminuição de eventos CV, ficando os demais para casos especiais (SBH, 2016).

Nesse sentido, a etnia se destaca como um critério importante no contexto de HAS e deve ser considerada na escolha dos medicamentos, visto que afeta desproporcionalmente indivíduos negros, quando comparado com brancos (FERDINAND et al., 2017). Essa carga desigual está diretamente relacionada com o aumento na mortalidade deste grupo, ao passo que se estima uma prevalência de morte de 30% em homens negros e 20% em mulheres negras, cuja causa principal seja a pressão arterial elevada ou suas complicações, AVE, doença arterial coronariana (DAC) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Apesar disso, esse fator não parece estar relacionado com a inexistência de terapia, visto que esses pacientes apresentam uma taxa de tratamento semelhante aos demais grupos étnicos (BUCKLEY; WILLIAMS et al., 2016).

Essas consequências oriundas das disparidades raciais, porém, podem ser sanadas e os riscos de eventos CV diminuídos através de um tratamento eficaz. Alguns medicamentos, como BB, BRA e IECA apresentam baixa eficácia em pacientes negros e, portanto, deve ser recomendado, como primeira linha de tratamento, o uso de BCC e/ou diuréticos tiazídicos nessa população. A redução da pressão arterial e o perfil de segurança com o uso de IECA ou BRA em monoterapia é menor em indivíduos afro-americanos, do que em pacientes brancos, levando a um baixo controle pressórico e uma maior probabilidade de eventos adversos, como angioedema (BECKIE, 2017).

Além disso, os negros alcançam menor proteção cardiovascular quando tratados com IECA ou BRA, o que foi observado em um estudo de Coorte de aproximadamente 430.000 pacientes. Esses fatores possivelmente estão

relacionados à atividade menor do sistema renina angiotensina (SRA) em negros, além de fatores ambientais, como um menor peso corporal ao nascer, o que está interligado a uma quantidade menor de nefrons (KAPLAN, 2015).

Em abril do presente ano, porém, foi publicado um estudo no Jornal Americano de Cardiologia que apontou Azilsartana, um bloqueador de receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, como sendo uma escolha racional para monoterapia de pacientes afro-americanos hipertensos. O estudo demonstrou que o medicamento reduziu a pressão arterial tanto de pacientes negros, quanto de pacientes brancos e foi mais eficaz do que outros medicamentos da mesma classe associados com diuréticos, como o olmesartana + hidroclortiazida em pacientes de etnia negra (FERDINAND et al., 2018).

Contudo, a maioria dos pacientes não conseguirão controle pressórico dentro da meta terapêutica com a monoterapia, recorrendo a associação. Em pacientes negros, a combinação de anti-hipertensivos parece não se mostrar diferente em termos de eficácia, quando comparado a pacientes brancos, desde que um dos medicamentos seja um diurético tiazídico ou um bloqueador de canal de cálcio. Alguns exemplos de combinações eficazes são BCC ou diurético tiazídico + BRA ou IECA. Um estudo já mostrou, inclusive, uma eficácia superior entre a associação de anlodipino + benazepril, quando comparado a hidroclortiazida + anlodipino, em negros com alto risco cardiovascular (ORTEGA, 2015).

TAJEU e colaboradores (2017) em um estudo que avaliou a relação positiva entre a efetividade e o custo do tratamento anti-hipertensivo, em pacientes afro-americanos. Uma possível explicação para isso é que pacientes brancos, de forma geral, são mais saudáveis do que pacientes negros,

## MANEJO TERAPÊUTICO DIFERENCIADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS DE ETNIA NEGRA

sendo assim, os pacientes afro-americanos que não faziam o tratamento anti-hipertensivo progrediam mais facilmente para DAC, AVE ou ICC e, portanto, tinham um pior desfecho terapêutico (RUPPAR et al., 2017).

## CONCLUSÕES

A hipertensão arterial sistêmica possui alta prevalência e apresenta dificuldade de controle pressórico, morbidade e mortalidade por problemas cardiovasculares como principais problemáticas. Em decorrência disso, tornou-se um importante problema de saúde pública que afeta, de maneira diferente, diversas etnias. Com base nessas informações, evidencia-se o interesse em compreender a fisiopatologia dessa doença para realizar a escolha correta do medicamento anti-hipertensivo nos pacientes hipertensos de etnia negra e, dessa forma, melhorar os desfechos clínicos do indivíduo e reduzir os custos em saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVIM, R. O.; SANTOS, P. C. J. L.; BORTOLOTTI, J. G. M.; PEREIRA, A. C. Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 5, p. 433-441, 2017.
- ANDRADE, S. S. A.; STOPA, S. R.; BRITO, A. S.; CHUERI, P. S.; SZWARCOWALD, C. L.; MALTA, D. C. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2. p. 297-304, 2015.
- BECKIE, T. M. Ethnic and racial disparities in hypertension management among women. **Seminars in Perinatology**, v. 41, p. 278-286, 2017.
- BECKIE, T. M. Ethnic and racial disparities in hypertension management among women. **Seminars in Perinatology**, v. 41, n. 5, p. 27-286, 2017.
- BHAGANI, S.; KAPIL, V.; LOBO, D. M. Hypertension. **Medicine**, v. 42, n. 9, p. 5-490, 2018.

MANEJO TERAPÊUTICO DIFERENCIADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL  
SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS DE ETNIA NEGRA

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.

Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Hipertensão arterial sistêmica,**

Cadernos de Atenção Básica nº 37, Brasília. Ministério da Saúde, 2013.

BUCKLEY, L.; LABONVILLE, S.; BARR, J. A Systematic Review of Beliefs About Hypertension and its Treatment Among African Americans. **Current Hypertension Reports**, v. 18, n. 07, p. 1-9, 2016.

CESARINO, E. J.; SIGOLI, P. B. O.; LOURENÇO, V. C.; CESARINO, F. T.; ANDRADE, R. C. G. Fatores influentes na adesão ao tratamento anti-hipertensivo em pacientes hipertensos. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 24, n. 1, p. 110-115, 2017.

CRUZ, I. C. F.; LIMA, R. Etnia negra: um estudo sobre a hipertensão arterial essencial (HAE) e os fatores de risco cardiovasculares. **Journal of Specialized Nursing Care**, v. 8, n. 1, p. 33-44, 2016.

EGAN, B.; FLACK, J.; PATEL, M.; LOMBRERA, S. Insights on  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: A survey of health care practitioners. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 20, p. 1464-1472, 2018.

FAERSTEIN, E.; CHOR, D.; WERNECK, G.L.; LOPES, C.S.; KAPLAN, G. Race and perceived racism, education, and hypertension among Brazilian civil servants: the Pró-Saúde Study. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 81-87, 2014.

FALCÃO, A. S.; SILVA, M. G. C.; RODRIGUES-JÚNIOR, A. F.; MOURA, S. R.; SILVA, F. R. S.; SOUSA, A. S. J.; SILVA, E. S.; CARVALHO, I. L. N. Estilo de vida e adesão ao tratamento de hipertensão arterial sistêmica em homens idosos. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 31, n. 2, p. 1-10, 2018.

FERDINAND, K. C.; BAKRIS, G. L.; CUSHMAN, W. C.; WEBER, M. A.; LLOYD, E.; WU, J.; WHITE, W. B. Comparison of Effectiveness of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan in Blacks-vs-Whites with Systemic Hypertension. **The American Journal of Cardiology**, v. 122, p. 149-1505, 2018.

FERDINAND, K. C.; YADAV, K.; NASSER, S. A.; CLAYTON-JETER, H. D.; LEWIN, J.; CRYER, D. R. SENATORE, F. F. Disparities in hypertension and cardiovascular disease in blacks: The critical role of medication adherence. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 19, n. 10, p. 1015-1024, 2017.

FOROUZANFAR, M. H.; LIU, P.; ROTH, G. A., NG, M.; BIRYUKO, S.; MARCZAK, L. et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. **JAMA**, v. 317, p. 165-182, 2017.

FRYAR, C. D.; OSTCHEGA, Y.; HALES, C. M.; ZHANG, G.; MORAN, D. K. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2015-2016. **NCHS Data Brief**, v. 289, p. 1-8, 2017.



MANEJO TERAPÊUTICO DIFERENCIADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL  
SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS DE ETNIA NEGRA

- JOYNER, M. J.; WALLIN, B. G.; CHARKOUDIAN, N. Sex differences and blood pressure regulation in humans. **Experimental physiology**, v. 101, n. 3, p. 349-355, 2016.
- KAPLAN, N. M. Hypertension in blacks: a double disadvantage. **Jornal of American Society of Hypertension**, v. 9, n. 11, p. 825-827, 2015
- [KOBORI, H.](#); [NANGAKU, M.](#); [NAVAR, L. G.](#); NISHIYAMA A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. **Pharmacological Reviews**, v. 59, n. 3, p. 251-287, 2007.
- KUMAR, J. Epidemiology of hypertension. **Clinical Queries: Nephrology**, v. 2, n. 2, p. 57-60, 2013.
- MALACHIAS, M. V. B.; SOUZA, W. K. S. B.; PLAVNIK, F. L.; RODRIGUES C. I. S.; BRANDÃO, A. A.; NEVES, M. F. T, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-83, 2016.
- MANCIA, G.; FAGARD, R.; NARKIEWICZ, K.; REDÓN, J.; ZANCHETTI, A.; BÖHM, M. et al. 2013 ES/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management os arterial hypertension of the European Society os Hupertension (ESH) and of the European Society os Cardiology (ESC). **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 7, p. 1281-1357, 2013.
- MARTELLI, A. Sistema renal e sua influência no controle em longo prazo da pressão arterial. **Journal of Health Sciences**, v. 15, n. 1, p. 75-80, 2015.
- MARTINS, L. C. G.; LOPES, M. V. D. O.; GUEDES, N. G.; NUNES, M. M.; DINIZ, C. M.; CARVALHO, P. M. D. O. Estilo de vida sedentário em indivíduos com hipertensão arterial. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, n. 6, p. 1005-1012, 2015.
- MISHRAA, S.; INGOLEB, S.; JAINB, R. Salt sensitivity and its implication in clinical practice. **Indian Heart Journal**, v. 70, n. 4, p. 556-564, 2018.
- MURPHY, S. L.; XU, J.; KOCHANEK, K. D.; CURTIN, S. C.; ARIAS, E. Deaths: Final data for 2015. **National Vital Statistics Reports**, v. 66, n. 6, p. 1-75, 2017.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. **Health Topics - Hypertension**. 2018.
- ORTEGA L, M.; SEDKI, E.; NAYER, A. Hypertension in the African American population: A succinct look at its epidemiology, pathogenesis, and therapy. **Nefrologia**, v. 35, n. 2, p 139-145, 2015.
- ORTEGA, L. M.; SEDKI, E.; NAYER, A. Hypertension in the African American population: A succinct look at its epidemiology, pathogenesis, and therapy. **Nefrologia**, v. 35, n. 2, p. 139-145, 2015.

MANEJO TERAPÊUTICO DIFERENCIADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL  
SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS DE ETNIA NEGRA

PAULI, S. **Prevalência de hipertensão arterial e fatores associados em comunidades quilombolas do Rio grande do Sul, Brasil**. Dissertação

(Dissertação em epidemiologia) – UFRGS. Porto Alegre, 2016.

RUPPAR, T. M.; DUNBAR-JACOB, J. M.; MEHR, D. R.; LEWIS, L.; CONN, V. S. Medication adherence interventions among hypertensive black adults: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 6, p. 1145-1154, 2017.

SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão. **Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Sistêmica**. 7ª edição. Rio de Janeiro, 2016.

SHERWOOD, A.; HILL, L. K.; BLUMENTHAL, J. A.; JOHNSON, K. S.; HINDERLITER, A. L. Race and sex differences in cardiovascular  $\alpha$ -adrenergic and  $\beta$ adrenergic receptor responsiveness in men and women with high blood pressure. **Journal of Hypertension**, v. 35, n. 5, p. 975-981, 2017.

STEPHAN, D.; GAERTNER, S.; CORDEANU, E. A critical appraisal of the guidelines from France, the UK, Europe and the USA for the management of hypertension in adults. **Archives of Cardiovascular Diseases**, v. 108, p. 453-459, 2015.

TAJEU, G, S.; MENNEMEYER, S.; MENACHEMI, N.; WEECH-MALDONADO, R.; KILGORE, M. Cost-effectiveness of Antihypertensive Medication: Exploring race and sex differences using data from the reasons for geographic and racial differences in stroke study. **Medical Care**, v. 55, n. 6, p. 552-560, 2017.

TAVARES, H. H. F.; MORAES, B. A.; MATIAS, A. G.; SILVA, H. B. S.; BERNARDO, L. N. G. Análise e perspectiva sobre a formação do profissional de saúde para o atendimento à mulher negra. **Extensio: Revista Eletrônica de Extensão**, v. 15, n. 28, p. 19-28, 2018.

VAN KLEEF, M. E. A. M.; BATES, M. C.; SPIERING, W. Endovascular Baroreflex Amplification for Resistant Hypertension. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 5, p. 46, 2018.

VASCONCELOS, D. M. M. D.; CHAVES, G. C.; AZEREDO, T. B.; SILVA, R. M. D. Política Nacional de Medicamentos em retrospectiva: um balanço de (quase) 20 anos de implementação. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 2609-2614, 2017.

VELTEN, A. P. C.; MORAES, A. N.; OLIVEIRA, E. R. A. O.; MELCHIORS, A. C.; SECCHIN, C. M. C.; LIMA, E.F.A. Qualidade de vida e hipertensão em comunidades quilombolas do norte do Espírito Santo, Brasil. **Revista Brasileira de Pesquisa em saúde**, v. 15, n. 1, p. 9-16, 2013.

WHELTON, P. K.; CAREY, R. M; ARONOW, W. S; CASEY, J. R.; COLLINS, K. J.; DENNISON HIMMELFARB, C. et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. **Journal of the American College of Cardiology**, p. 1-193, 2018.

MANEJO TERAPÊUTICO DIFERENCIADO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL  
SISTÊMICA EM INDIVÍDUOS DE ETNIA NEGRA

WILLIAMS, S. K.; RAVENELL, J.; SEYEDALI, S. NAYEF, S. OGEDEGBE, G. Hypertension Treatment in Blacks: Discussion of the U.S. Clinical Practice Guidelines. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 58, n. 03, p. 282-288, 2016.

WILLIAMS, S. K.; RAVENELL, J.; SEYEDALI, S.; NAYEF, S.; OGEDEGB, G. Hypertension Treatment in Blacks: Discussion of the U.S. Clinical Practice Guidelines. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 59, n. 3, p. 282-288, 2016.

Wright, J. M; Musini, V. M; Gill, R. First-line drugs for hypertension (Review). **Cochrane Library**, 2018.

ZHANG, Y.; MORAN, A. E. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension among Young Adults in the United States, 1999-2014. **Hypertension**, v. 70, n. 4, p. 736-742, 2017.

## CAPÍTULO 53

# AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI- INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE)

Jhonnata Alexandre Brito DIAS<sup>1</sup>  
Helimarcos Nunes PEREIRA<sup>1</sup>  
Rômulo Carlos Dantas da CRUZ<sup>1</sup>  
Mônica OliveiraSIMÕES<sup>2</sup>  
Vanda Lucia dos SANTOS<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doutorando pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas-PPGCF/UFPE;

<sup>2</sup>Professora do departamento de farmácia-UEPB; <sup>3</sup>Professora/Orientadora do Departamento de Farmácia- UEPB.  
jhontta@hotmail.com

**RESUMO:** Úlceras pépticas e inflamação podem ocasionar a dor, a qual pode ser classificada como crônica ou aguda. A dor é entendida como um mecanismo de proteção, no qual o corpo inibe comportamentos que levam a uma injúria maior. A necessidade do desenvolvimento de novos fármacos com propriedades gastroprotetora, anti-inflamatória e antinociceptiva de baixo custo e com poucos efeitos colaterais, tem estimulado a pesquisa e obtenção de compostos naturais. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi estudar o potencial gastroprotetor, anti-inflamatório e antinociceptivo do extrato etanólico de *Spondias tuberosa*, administrado via oral, nos modelos farmacológicos de Úlcera Gástrica induzida por Etanol, peritonite induzida pela carragenina em ratos *Wistar*, contorções abdominais pelo ácido acético, tail-flick em camundongos *Swiss* e teste da formalina em ratos. Os

resultados demonstraram que o extrato, na dose de 250 mg/kg inibiu as lesões gástricas. Em relação à atividade anti-inflamatória foi observada atividade pró-inflamatória na dose de 250 mg/kg quando comparado às quantidades de leucócitos apresentados pelo grupo controle. No que diz respeito ao potencial antinociceptivo foram observados dados promissores referentes à redução do número de contorções nos animais com a utilização do extrato etanólico (49,3%). Dessa forma, através do estudo realizado concluiu-se que o extrato etanólico de *Spondias tuberosa* apresenta, na dose testada, potencial gastroprotetor, pró-inflamatório e antinociceptivo em modelos animais.

**Palavras-chave:** Atividade biológica. Caatinga. *Spondias*.

## 1 INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta não específica resultante da microcirculação, lesão dos tecidos e podendo ser provocada por estímulos biológicos, físicos, químicos ou combinação destes. É caracterizada por calor, rubor, edema e a dor. A união destes leva a uma cascata de eventos bioquímicos, que provocam a ativação de enzimas envolvidas na liberação de mediadores, fenestração endotelial, extravasamento de líquido, migração de células, quebra e reparo de tecidos (KUMAR et al., 2013).

Sendo um componente do processo inflamatório a dor pode ter diferentes classificações, localizada ou generalizada, superficial ou profunda, de origem visceral, somática, neuropática ou psicogênica, local ou ainda do tipo referida. Pode ainda alterar-se em algumas situações: postura, atividade física, temperatura, emoções e umidade ambiental (ALMEIDA et al., 2012). A pele ou outros órgãos quando expostos a

estímulos nocivos produzem uma sensação desagradável que informa ao indivíduo o perigo real ou potencial para a sua integridade física. Essa informação pode ser diferenciada como sendo dor fisiológica ou patológica. O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção e este consiste nos processos de transdução, transmissão e modulação de sinais neurais gerados em resposta a um estímulo nocivo externo (SANTOS et al., 2016; TEIXEIRA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017).

As úlceras pépticas são processos lesivos que decorrem, dentre outros motivos de uma forma de tratamento de enfermidades inflamatórias. Isso porque os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são capazes de impedir o processo de reparo, proliferação celular e angiogênese, retardando o processo de cicatrização da mucosa gástrica (BJARNASON et al., 2007). Dos efeitos indesejados no trato digestório provocados pelos AINEs, podem ser citados sintomas dispépticos, erosões gástricas e até úlceras pépticas com complicações graves, como perfuração ou sangramento (MARTINEZ; SILVEIRA, 2013).

Os mecanismos fisiológicos envolvidos na proteção das células são representados pela secreção de mucina, barreira de muco-bicarbonato, fluxo sanguíneo da mucosa, fosfolipídios de superfície, PGs, renovação celular, enzimas antioxidantes como a catalase, superóxido dismutase e fatores de crescimento (PRABHA et al., 2009; ALRASHDI et al., 2012).

A terapia da úlcera péptica alia a redução da secreção de ácido gástrico usando antagonistas dos receptores H<sub>2</sub> (cimetidina, ranitidina, nizatidina e famotidina) ou Inibidores da Bomba de Protões, bem como a neutralização do ácido secretado com antiácidos (hidróxido de magnésio, hidróxido de alumínio e bicarbonato de sódio) e protetores da mucosa, como

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE) o sucralfato (FERREIRA, 2016). Entretanto, tais tratamentos, além de não serem totalmente eficazes, provocam reações adversas desagradáveis e em muitos casos permitem recidivas do quadro patológico inicial.

Nessa perspectiva, muitos pesquisadores, inclusive grandes empresas nacionais buscam nos produtos naturais alternativas para o tratamento de enfermidades inflamatórias, para dor e para as úlceras pépticas. Nessa área já foram conduzidos estudos exitosos, tais como a validação do uso e produção de medicamentos à base da espinheira santa-*Maytenus ilicifolia*, coadjuvante no tratamento de gastrite e úlcera do estômago e duodeno (GONELI et al., 2014).

Dentre os produtos naturais pesquisados, aqueles à base de plantas são maioria. Uma família botânica que se destaca pela grande diversidade de espécies e importância medicinal é a Anacardiaceae. Seus representantes são conhecidos por apresentarem importantes compostos fitoquímicos, tais como os ácidos fenólicos. Na literatura há alguns relatos do uso de espécies do gênero *Spondias* na medicina tradicional para diversas aplicações (ARIF et al., 2008; JAIN et al., 2014; SILVA et al., 2014).

Uma das espécies desse gênero é *Spondias tuberosa* (Anacardiaceae), oriunda e endêmica do nordeste do Brasil e popularmente conhecida como "Umbuzeiro", "tapereba" ou "umbu" (SILVA-LUZ e PIRANI, 2014). O umbuzeiro é uma das espécies mais importantes do bioma Caatinga, que cobre 11% do território brasileiro e 70% do nordeste do país. Analogamente às outras espécies no bioma, o umbu tem se habituado à escassez e irregularidade das chuvas que se dão ao longo dos anos. Essas são características da região do

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE) semiárido, onde esta espécie pode ser encontrada (LIMA et al., 2018).

Outro fator importante é que *Spondias tuberosa* não possui efeito tóxico agudo, demonstrado através de protocolos de toxicidade realizados, fato que embasa uma determinada segurança e que reforça a indicação de uso pela medicina tradicional (BARBOSA et al., 2016). Diante desta perspectiva e com o reforço do seu uso popular, os estudos com *Spondias tuberosa* devem ser conduzidos para validar as suas atividades farmacológicas e gerar subsídio para formulação de fitoterápicos ou fitofármacos.

Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial gastroprotetor, anti-inflamatório e antinociceptivo do extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosas*.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Local da pesquisa**

Os ensaios foram realizados nos Laboratórios de Ensaio Farmacológicos e de Análises Clínicas, enquanto que o processamento do material botânico e obtenção do extrato bruto foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio em Medicamentos, todos eles pertencentes ao Complexo Integrado de Pesquisas “Três Marias”, localizado no campus I da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).

### **Material botânico**

As folhas de *Spondias tuberosa* foram coletadas na região do semiárido do estado da Paraíba, coletada na área destinada a reserva particular do patrimônio natural fazenda ligeiro, da fundação universitária de apoio ao ensino, à pesquisa e extensão (FURNE). A exsicata foi confeccionada e depositada



AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE) no Herbário Arruda Câmara da UEPB (ACAM00176).

### **Preparação do extrato**

O material botânico foi seco em estufa de circulação forçada de ar ( $40 \pm 1$  °C), pulverizado em moinho de facas tipo Willey, com granulometria de 10 mesh. Em seguida, o material foi exposto à percolação exaustiva, utilizando etanol a 95% como solvente (1:1, m/v), durante 72 horas. A solução etanólica obtida foi filtrada e concentrada em Evaporador Rotativo (Q344M), obtendo-se o extrato etanólico bruto.

### **Materiais e reagentes**

Extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa* (EEtOH-St), carragenina, solução de NaCl 0,9%, ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), ácido acético, cloridrato de quetamina 5%; cloridrato de xilazina 2%; Dipirona sódica, Dexametazona, fosfato de potássio monobásico anidro P.A.; fosfato de sódio dibásicoheptahidratado P.A.; solução de formaldeído 1%, solução de hidróxido de sódio 0,01N e etanol 95%.

### **Animais experimentais**

Camundongos *Swiss* (machos e fêmeas), pesando entre 25-35 g e ratos *Wistar* (machos e fêmeas), pesando entre 180-250g, foram provenientes do Laboratório de Ensaios Farmacológicos. Os animais foram aclimatados às condições do biotério local, durante sete dias, antes dos ensaios experimentais, ( $23 \pm 2^{\circ}$  C) e ciclos claro-escuro, controlado de 12 horas. Os animais foram alimentados com ração *Presencetipo* pellets e água *ad libitum*, distribuídos nos diferentes grupos experimentais. Todos os animais foram devidamente eutanasiados segundo a metodologia proposta para roedores e outros pequenos mamíferos contida no Anexo I da Resolução N° 1000, de 11 de Maio de 2012, do Conselho Federal de Medicina Veterinária. Os protocolos experimentais

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE) foram realizados mediante a aprovação (0045/22052014), concedido pela Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA/CESED-PB.

### **Atividade gastroprotetora**

Para avaliar a atividade gastropotetora induziu-se a úlcera gástrica por Etanol. Os ratos foram submetidos a um jejum de 12 horas, posteriormente, tratados por via oral (gavagem) com veículo 10 mL/kg (controle negativo), Lansoprazol 30 mg/Kg (controle positivo) e com Extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa*, na dose de 250 mg/Kg. Após 50 minutos foi administrado 4 mL/Kg de etanol absoluto (agente lesivo) aos animais por via oral e 1 hora após a administração, estes foram submetidos ao procedimento de eutanásia. Os estômagos foram retirados, abertos ao longo da grande curvatura e as ulcerações foram quantificadas, de forma que o índice de lesão ulcerativo (ILU) foi determinado. O conteúdo estomacal foi coletado, e determinado o volume e o pH.

### **Atividade Anti-inflamatória**

Para avaliar a atividade anti-inflamatória, os camundongos foram submetidos a um jejum de 12 horas, em seguida foram pré-tratados oralmente com veículo 10 mL/kg (controle negativo), dexametasona 5 mg/kg (controle positivo) e o Extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa* em uma concentração de 250 mg/kg. Após 60 minutos houve a injeção de 50 µL de carragenina 1% na cavidade peritoneal. Os animais foram anestesiados 3 horas após a injeção de carragenina. Posteriormente, 2 mL de solução de EDTA (1mg/mL) foram injetadas na cavidade peritoneal e uma massagem suave em toda a extensão abdominal foi realizada para uma subsequente coleta do fluido do peritônio. Este foi centrifugado (3200 rpm, 10

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr. Cam. (ANACARDIACEAE) minutos) à temperatura ambiente. O sobrenadante foi descartado e o precipitado ressuspenso em 1 mL de salina. Logo após, a suspensão foi colhida (10 µL) e foi diluída em 190 µL de solução de Turk e os leucócitos totais foram contados em câmara de Neubauer, sob o auxílio de microscópio óptico.

### **Atividade antinociceptiva**

Para avaliar a atividade antinociceptiva, contorções abdominais foram induzidas por ácido acético. Os camundongos foram submetidos a um jejum prévio de 12 horas. Foram tratados por via oral com 10 mL/kg do veículo (controle negativo), dipirona sódica 150 mg/kg (controle positivo) e o Extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa*, em uma concentração 250 mg/kg. Após 40 minutos foi administrada 100 µL da solução de ácido acético a 1% na região intraperitoneal. Posteriormente, estes animais foram colocados individualmente, sob funis de vidro e realizada observação, esta foi realizada por 20 minutos, onde foram contabilizados o número e o tempo de contorções abdominais apresentadas pelos animais.

Foi utilizado além do modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético, também o modelo de formalina 1%, onde os ratos foram submetidos a um jejum prévio de 4 horas. Foram tratados por via oral com 10 mL/kg do veículo (controle negativo), dipirona sódica 150 mg/kg (controle positivo) e o Extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa*, em uma concentração de 250 mg/kg. Após 1 hora foi administrada um injeção subplantar de 20 µL de uma solução de formalina 1% na pata direita traseira. Posteriormente, estes animais foram colocados individualmente, sob funis de vidro e analisado imediatamente após a injeção subplantar o tempo em que os animais iniciaram a lambar, sacudir, levantar ou morder a pata

traseira, sendo então cronometrado o tempo. Uma primeira fase (0-5 minutos após injeção), chamada fase neurogênica e uma segunda fase (15-30 minutos após a injeção), chamada fase inflamatória.

### **Análise estatística**

Os resultados obtidos dos ensaios farmacológicos foram tratados utilizando-se a análise de variância de uma via (ANOVA), seguido do teste Dunnett. Todos os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (d.p.) da média e o nível de significância mínimo foi de  $p < 0,05$ . Todos os resultados foram analisados com o software, GraphPad Prism 5.0, San Diego, CA, EUA. O percentual de inibição foi calculado usando a fórmula:  $\text{Inibição} = (A-B)/A \times 100\%$ , onde A representa a média do grupo controle negativo e B, o controle positivo ou testes.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As plantas medicinais são responsáveis por cerca de 40% dos medicamentos desenvolvidos na atualidade e constituem uma alternativa menos tóxica, mais eficaz e de baixo custo, sendo, portanto, consideradas alvos de estudos e fonte de compostos bioativos para o tratamento de inúmeras doenças (SIMÕES et al., 2016).

*Spondias tuberosa* tem sido amplamente utilizada na medicina tradicional, o que pode significar uma fonte de moléculas para novos medicamentos (BARBOSA et al., 2018).

### **Atividade gastroprotetora**

A fim de verificar o efeito gastroprotetor das folhas de *Spondia tuberosa* foi utilizado o modelo animal de indução de úlceras agudas por etanol. Este modelo é considerado rápido e conveniente para avaliar o potencial antiulcerogênico,

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE) citoprotetor e/ou antioxidante de extratos de plantas (SUZUKI et al., 2012).

O mecanismo multifatorial pelo qual o etanol atua promove desde lesões envolvendo danos ao endotélio vascular e estagnação do fluxo sanguíneo gástrico, com consequente aparecimento de hemorragia, necrose e injúria tecidual; além de provocar erosão da membrana protetora de muco (a primeira camada de defesa do tecido estomacal); formação de edema e esfoliação celular (QADER et al., 2012; PRABHU; RAJAN, 2015; VIDAL et al., 2017).

Os resultados obtidos demonstraram que o EEtOH-St , na dose de 250 mg/kg, inibiu as lesões gástricas, demonstrando resultados satisfatórios. No modelo agudo de úlcera gástrica induzida por etanol em ratos, tanto o Lansoprazol (30mg/kg) como o extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa* (250mg/Kg) apresentaram uma boa proteção, reduzindo o índice de lesão ulcerativa (ILU) da mucosa gástrica dos animais, apresentando um percentual de inibição das lesões em 60,11% e 38,69%, respectivamente, quando comparado com o grupo que recebeu apenas o veículo, conforme demonstra a Tabela 1.

De acordo com Donatini et al. (2013), o extrato hidroetanólico a 70% de folhas de *Syzygium jambos*, na dose de 400 mg/kg, também comparado ao Lansoprazol apresentou um efeito preventivo promissor de lesões gástricas no modelo de indução aguda em ratos, pois apresentou significativo poder de proteção, reduzindo o índice de lesão ulcerativa. O mecanismo desta atividade provavelmente está relacionado a fatores citoprotetores e a uma provável atividade antioxidante apresentada pelo extrato.

**Tabela 1.** Efeito gastroprotetor do extrato etanólico bruto obtido das folhas de *Spondias tuberosa* em úlcera gástrica aguda induzida por etanol em ratos.

Tratamentos	VO	ILU	Inibição (%)	pH	VE (mL)
Veículo	10 mL/kg	168±7,4	-	3,6±0,39	5,7±0,32
Lansoprazol	30 mg/kg	67±8,8***	60,11	6,5±0,50***	2,6±0,62***
EEtOH-St	250 mg/kg	103±5,4***	38,69	4,5±0,53	3,4±0,50***

Os resultados estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo, \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ .

Entretanto, a comparação do efeito antiulcerogênico do Lansoprazol que é um fármaco da classe dos inibidores de bomba de prótons com o efeito de um extrato é, de certa forma, desproporcional tendo em vista que em extratos vegetais existem múltiplos compostos e estes podem atuar de forma sinérgica numa determinada ação farmacológica

Nos estômagos dos animais que receberam apenas o agente lesivo em questão, observou-se que as lesões se apresentaram de forma severa, com ampla área de hemorragias e necroses teciduais visíveis em diversos pontos, estendendo-se ao longo da extensão do tecido gástrico. Já os estômagos do grupo dos animais tratados com o EEtOH-St (250 mg/kg), bem como o grupo dos animais tratados com o lansoprazol (30mg/kg) as mucosas destes mantiveram-se preservadas, apresentando discretos e raros pontos inflamatórios ao longo de sua extensão.

### **Atividade Anti-inflamatória**

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE)

Conforme o modelo de inflamação induzido pela carragenina foi investigado o efeito de EEtOH-St (250 mg/kg) sobre o aumento na migração leucocitária sobre o peritônio.

Rodrigues et al (2015), também relataram atividade anti-inflamatória de extratos botânicos sobre ratos, pois foi observada uma significativa resposta inflamatória 4 horas após a indução da peritonite nos animais pela carragenina. Neste período, foi observado um aumento de leucócitos do tipo polimorfonucleares, aumento da atividade de enzimas relacionadas ao processo de inflamação: mieloperoxidase e adenosina desaminase, aumento dos níveis de metabólitos do óxido nítrico (nitrito e nitrato) e ainda aumento da exsudação tanto peritonal (local) como sistêmica (órgãos), além de induzir uma resposta inflamatória local altamente reprodutiva. Estes resultados são similares aos apresentados neste trabalho com o extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa*, na concentração de 250 mg/kg, particularmente com relação ao aumento da migração leucocitária (tabela 2).

**Tabela 2.** Efeito anti-inflamatório do extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa* (EEtOH-St) sobre o número de leucócitos totais no exsudato da peritonite induzida por carragenina.

Tratamentos	Via oral	Leucócitos/mm <sup>3</sup>	% de inibição
Veículo	10 mL/kg	13667±781	-
Dexametasona	5 mg/kg	4130±509***	69,78%
EEtOH-St	250 mg/kg	11970±1583	-

Os resultados estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo, \*\*\* = p<0,001.

O processo que ocorre após a administração do agente flogístico via intraperitoneal consiste na liberação de vários

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr. Cam. (ANACARDIACEAE) mediadores pró-inflamatórios, os quais estão envolvidos neste tipo de inflamação aguda como neuropeptídios e prostaglandinas, NO e citocinas (BATISTA et al., 2016).

Os resultados obtidos na Tabela 2 demonstram uma possível atividade pró-inflamatória do extrato na dose de 250 mg/kg quando comparado as quantidades de leucócitos apresentados pelos grupos veículo e fármaco de referência, apresentado efeito indesejado, esta ação provavelmente esteja relacionada com a dose que possivelmente não foi suficientemente efetiva para promover a ação esperada que seria a de diminuir a quantidade de leucócitos totais coletados na cavidade peritoneal dos animais tratados com o extrato etanólico bruto das folhas de *Spondias tuberosa*.

De acordo com Adedapo et al. (2013), o teste de contorções abdominais utiliza-se da estimulação (pelo ácido acético) de receptores peritoneais locais para promover a constrição abdominal e com isso estabelecer (periféricamente) a ação de analgésicos. Além disso, o estímulo produzido pelo ácido acético pode ainda causar um aumento nos níveis de prostaglandinas (PGE2 e PGF2) no fluido peritoneal e, com isso, ocasionar dor inflamatória devido ao aumento da permeabilidade capilar.

### **Atividade antinociceptiva**

Foi observada uma redução do número de contorções com a utilização do extrato na dose testada, o mesmo demonstrou um resultado promissor quando comparado com o grupo veículo, apresentando um número de contorções de 49,3 e 66,3 respectivamente, exibindo um valor consideravelmente inferior ao grupo que recebeu somente o veículo. O tempo de início das contorções nos animais também se apresentou de maneira satisfatória, sendo observado um



aumento do tempo de início das contorções, e que, portanto, podemos constatar que o extrato apresenta ação antinociceptiva pela via oral em camundongos (tabela 3).

**Tabela 3.** Efeito antinociceptivo do extrato etanólico bruto de *Spondia tuberosa* (EEtOH-St), avaliado pelo método das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

Tratamentos	Via oral	Nº de contorções	Inibição (%)
Veículo	-	66,3±5,90	-
Dipirona	150 mg/kg	30,2±2,74***	54,5
EEtOH-St	250 mg/kg	49,4±7,23***	25,5

Os resultados estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo, \*\* =  $p < 0,01$ ; \*\*\* =  $p < 0,001$ .

Deste modo, a inibição da resposta às contorções pode ser devido à inibição ou redução de estimulação dos receptores abdominais, ou ainda esteja diretamente relacionada com a diminuição da liberação de prostaglandinas por esta via, ou ainda por estar relacionada com ambos os mecanismos.

De acordo com Souza et al. (2012), a redução do número de contorções também foi verificada ao utilizar o extrato hidroalcoólico de plantas, administrado também pela via oral no animal e de forma profilática. Dessa forma, os resultados demonstraram que a administração pela via oral nos animais com o extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa* e submetidos a indometacina reduzem o número de contorções abdominais nos camundongos.

Resultados semelhantes foram obtidos por Araujo et al (2013), após a administração prévia do extrato etanólico de *F.*

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE) *vulgare* Mill, nas doses de 298, 149 e 74,5 mg/Kg. Vale ressaltar que apenas a dose de 298 mg/Kg conseguiu uma redução significativa no número de contorções abdominais dos animais. As demais dosagens apresentaram efeito dose-resposta, uma vez que a diminuição gradativa das dosagens implicou em resultados semelhantes aos obtidos com o controle. Esse resultado é semelhante ao observado nos animais tratados com o extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa*, pois a dose de 250 mg/kg também demonstra uma redução das contorções.

De acordo com Araujo et al. (2013), bioensaios relacionados a contorções também permite a avaliação de substâncias analgésicas de ação central e/ou periféricas dotadas dos mais variados mecanismos de ação. Os resultados obtidos neste trabalho também corroborar com o estudo realizado por Silva et al. (2014), no qual a administração oral de extratos de espécies do gênero *Spondias* reduziu significativamente a estimulação térmica, o que estar relacionado aos efeitos analgésicos centrais das drogas. Consequentemente, é provável que o extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa* também produza efeitos analgésicos centrais ou, como já conhecido para os AINE'S, pois ele inibe os receptores da dor no local da inflamação.

Como pode ser observado na Tabela 4, à dose testada de extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa* apresenta inibição da nocicepção induzida por formalina em relação ao grupo veículo, apresentando ação bastante significativa na fase I (neurogênica), quanto na fase II (inflamatória), embora a resposta na fase II tenha sido altamente significante chegando a inibir 100% impedindo até mesmo que a mesma ocorresse, sendo sua ação superior a ação do fármaco de referência Indometacina em ambas as fases.

AValiação DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE)

A ação sobre a fase II não corrobora com os resultados obtidos com a avaliação da peritonite, divergindo com a ação anti-inflamatória do extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa*, evidenciada no experimento de formalina.

Esta elevada reação gastroprotetora deve-se provavelmente à ação dos numerosos compostos fitoquímicos supostamente presentes no extrato. Dentre os fitocompostos possivelmente presentes, os flavonoides são os responsáveis por deterem o maior número de integrantes com atividade gastroprotetora, todavia terpenos e esteroides também possuem notável aplicação nessa área (EWALD et al., 2015).

As *Spondias* pertencem à família Anacardiaceae sendo conhecidas do ponto de vista fitoquímico por apresentarem diversos metabólitos secundários já comprovados, em especial compostos fenólicos, responsáveis por importantes atividades biológicas (SANTOS et al., 2017).

**Tabela 4.** Efeito do extrato etanólico bruto de *Spondias tuberosa*(EEtOH-St) sobre a nocicepção induzida por formalina (fases I e II).

Tratamentos	Via oral	Fase I (s)	Inibição (%)	Fase II (s)	Inibição (%)
Veículo	10 mL/kg	300±0	-	900±0	-
Indometacina	10 mg/kg	268±22*	10,66	220±24***	75,55
EEtOH-St	250 mg/kg	242±46**	19,33	0***	100,00

Os resultados estão expressos como média ± d.p. Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido do teste de Dunnett comparado ao grupo veículo, \* = p < 0,05, \*\* = p < 0,01; \*\*\* = p < 0,001.

## 4 CONCLUSÕES

*Spondias tuberosa* é uma espécie já utilizada na medicina popular no tratamento de diversas enfermidades, inclusive nas desordens gástricas e inflamatórias, porém não há estudos científicos que comprovem tais aplicações. Nesse sentido, pode-se comprovar a partir dos bioensaios pré-clinicamente realizados que o extrato etanólico bruto das folhas de *Spondias tuberosa* apresenta-se como uma fonte promissora de substâncias com atividades gastroprotetora e antinociceptiva. Todavia, ressalva-se que novos estudos devam ser realizados com doses diferentes para, assim, explorar de maneira mais ampla os efeitos relacionados a estas atividades, bem como outras possíveis ações farmacológicas apresentadas pelo extrato etanólico obtido das folhas deste vegetal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, C. L. F. **Atividade gastroprotetora de *Spondiaspurpuea* L. (Anacardiaceae) em modelos animais.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande. 2013.
- ALMEIDA, A. B. A. A.; LUIZ-FERREIRA, A.; COLA, M.; MAGRI, L. DI P.; BATISTA, L. M. B.; PAIVA, J. A. P.; TRIGO, J. R.; SOUZA-BRITO, A. R. M. **Journal of Medicinal Food.** v. 15, n. 4, 2012.
- ALMEIDA, M.G.; ALVES, M. S., P.F. OLIVEIRA, B.M. SILVA, Are polyphenols strong dietary agents against neurotoxicity and neurodegeneration?, *Neurotox. Res.* 30 345–366, 2016.
- ALRASHDI, A. S.; SALAMA, S. M.; ALKIYUMI, S. S.; ABDULLA, M. A.; HADI, A. A. H.; ABDELWAHAB, S. I.; TAHA, M. M.; HUSSIANI, J.; ASYKIN, N. Mechanisms of Gastroprotective Effects of Ethanolic Leaf Extract of *Jasminum sambac* against HCl/Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.** v. 2012, n. 15, 2012.

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr. Cam. (ANACARDIACEAE)

ARAUJO, R.; SOUZA, I. A.; SENA, K. X. F. R.; BRONDANI, D. J.; SOLIDÔNIO, E. G. Biological evaluation of *Foeniculum vulgare* (Mill.) (Umbelliferae/Apiaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 2, 2013.

ARIF, M.; ZAMAN, K.; FAREED, S.; HUSSAIN, S. Antibacterial, anti-diarrhoeal and ulcer-protective activity of methanolic extract of *Spondias mangifera* bark. **International Journal of Health Research**, v.1, n. 4, 2008.

ARUN, K.B.; U. ASWATHI, V.V. VENUGOPAL, T.S. MADHAVANKUTTY, P. NISHA. Nutraceutical properties of cumin residue generated from Ayurvedic industries using cell line models, **J. Food Sci. Technol.** 53, 38143824, 2016.

Barbosa, H.M., Nascimento, J.N., Araújo, T.A., Duarte, F.S., Albuquerque, U.P., Vieira, J.R., et al.. Acute toxicity and cytotoxicity effect of ethanolic extract of *Spondias tuberosas*, 2016.

BATISTA, E.; TRINDADE, H.; LIRA, S.; MULLER, J.; SILVA, L.; BATISTA, M. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Lueheadivaricatea* ethanolic extract. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 2, 2016.

BJARNASON, I.; SCARPIGNATO, C.; TAKEUCHI, K.; RAINSFORD, K .D. Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, n. 95, 2007.

CUEVAS-VALENZUELA, J.R. Vergara-Salinas, J.R. Pérez-Correa, Advances in technologies for producing food-relevant polyphenols, CRC Press, Boca Ratón, 2017.

DA SILVA SIQUEIRA, E. M. et al. *Spondias tuberosa* (Anacardiaceae) leaves: profiling phenolic compounds by HPLC-DAD and LC-MS/MS and in vivo anti-inflammatory activity. **Biomedical Chromatography**, v. 30, n. 10, p. 1656-1665, 2016.

Dai, R.J. Mumper, Plant phenolics: Extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties, **Molecules** 15(10) 7313–7352, 2010.

DONATINI, R. S., ISHIKAWA, T., BARROS, S., BACCHI, E. M. Atividades anti-úlceras e antioxidante do extrato de folhas de *Syzygium jambos* (L.) Alston (Myrtaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1, 2009

EWALD, B. T.; LOYOLLA, C. M.; PEREIRA, A. C. H.; LENZ, D.; MEDEIROS, A. R. S.; ANDRADE, T. U.; ENDRINGER, D. Atividade gastroprotetora do extrato etanólico de *Pavonia anifolia* A. St.-Hil. **Rev. bras. plantas med**, v. 17, n. 3, 2015

GONELI, A. L. D. et al. Drying kinetics of *Cordia verbenacea* DC. leaves. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 434-443, 2014.

ISLAM, M.A. F. ALAM, M. SOLAYMAN, M.I. KHALIL, M.A. KAMAL, S.H. GAN, Dietary phytochemicals: Natural swords combating inflammation and oxidation-mediated degenerative diseases, **Oxid. Med. Cell. Longev.** 1–25, 2016.

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVA DE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE)

JAIN, P.; HOSSAIN, K. R.; MISHU, T. R.; HASAN, M. R. Antioxidant and Antibacterial Activities of *Spondias pinnata* Kurz. Leaves. **European Journal of Medicinal Plants**, v. 4, n. 2, 2014.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins patologia básica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, p.51, 2013.

LIMA, M. A. C.; SILVA, Silvanda de M.; DE O., Viseldo R. Umbu—*Spondias tuberosa*. In: **ExoticFruits**. p. 427-433, 2018.

MARTINEZ, A. J. R.; SILVEIRA, A. G. E. O estômago equino: agressão e mecanismos de defesa da mucosa. **Ciência Rural**, v. 43, n. 2, 2013.

MATSUSHITA, M.; CORRÊA JÚNIOR, C.; SANTOS, A.; HOSOKAWA, R. Production and commercialization of guaco (*Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker) in the south of Paraná State. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 3, 2015.

MOURA, B. H. et al. *Spondias tuberosa* inner bark extract exert antidiabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 227, p. 248-257, 2018.

OLIVEIRA, A. J. E.; VIEIRA, E. M. P.; SARTORI, F.; CATELLI, M. F. Aspectos clínicos e experimentais da dor em equinos: revisão de literatura. **Science And Animal Health**, v. 4, n. 2, 2017.

PRABHA, T.; DORABABU, M.; GOEL, S.; AGARWAL, P.K.; SINGH, A.; JOSHI, V. K. GOEL, R. K. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 47, n. 08, 2009.

RODRIGUES, L. C. C.; MEYER, T. N.; PEREIRA, J. B. B.; DA SILVA, G. R. Avaliação Da Atividade Anti-Inflamatória Do Extrato Hidroalcoólico Do Caroço De Abacate Sobre A Peritonite Induzida Pela Carragenina Em Ratos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 2, 2015.

SANTOS, M. V. T.; HENTSCHKE, G. S.; GUIDOT, A. B.; HENTSCHKE, V. S. Seleção das ferramentas fisioterapêuticas baseado no conhecimento da patologia da inflamação e cicatrização—revisão narrativa. **Revista da Jornada Nacional de Atividades Físicas-JONAF**, v. 1, n. 1, 2016.

SANTOS, R.; SANTOS, R.; MARISCO, G. Avaliação da atividade genotóxica, citotóxica e antimicrobiana da infusão das folhas de *Spondias purpurea* L. **Scientia Plena**, v. 13, n. 3, 2017.

SILVA, G. A.; DE BRITO, N. J. N.; DOS SANTOS, E. C. G.; LÓPES, J. A.; DAS GRAÇAS ALMEIDA, M. Gênero *Spondias*: Aspectos botânicos, composição química e potencial farmacológico. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 10, n. 1, 2014.

SILVA-LUZ, C.L; PIRANI, J.R. ANACARDIACEAE. **Lista de espécies da flora do Brasil**, Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2014.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Artmed Editora, 2016, p. 502.

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES GASTROPROTETORA, ANTI-INFLAMATORIA E ANTINOCICEPTIVADE *Spondias tuberosa* Arr. Cam.(ANACARDIACEAE)

TEIXEIRA, M. J.; ALMEIDA, D. B.; YENG, L. T. Conceito de dor neuropática aguda. O papel do nervinervorum na distinção entre dores agudas nociceptiva e neuropática. **Revista Dor**, 2016.

SUZUKI, R. B.; COLA, R. F.; COLA, L. T. B.; FERRARI, C. G.; ELLINGER, F.; THEREZO, A. L; SILVA, L. C.; ETEROVIC, A.; SPERANÇA, M. A. Different risk factors influence peptic ulcer disease development in a Brazilian population. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 38, p. 5404-5411, 2012.

## CAPÍTULO 54

# MUSA PARADISIACA: CARACTERÍSTICAS, USO POPULAR E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Tamires Gonçalves de JESUS <sup>1</sup>  
Heivila Monique da Silva ALEXANDRE <sup>1</sup>  
Michelle Liz de Souza PESSÔA <sup>1</sup>  
Giciane Carvalho VIEIRA <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Orientadora/Professora do DMORF/UFPB.  
tamiresgoncalvess1109@gmail.com.

**RESUMO:** Uma expressiva parcela da população atualmente depende de plantas medicinais para tratar problemas de saúde. *Musa paradisiaca* é uma planta cultivada em todo o mundo com propriedades nutricionais e terapêuticas de grande importância, principalmente em populações mais carentes. Esse trabalho traz uma revisão da literatura acerca do uso popular e dos avanços recentes nos estudos das propriedades farmacológicas de *Musa paradisiaca*. Essa planta, um tipo de banana-da-terra, é um híbrido das duas espécies selvagens *Musa acuminata* e *Musa balbisiana*, com uma distribuição mais expressiva em países tropicais e subtropicais. No Brasil, a banana-da-terra é mais cultivada na região Norte. Essa espécie apresenta na sua constituição principalmente carboidratos, fibras e amido, minerais como sódio, cálcio, fósforo e potássio, vitaminas A, B, C e os compostos bioativos fenólicos, flavonoides, glicosídeos e alcaloides. A espécie é amplamente utilizada pela população no tratamento de problemas respiratórios e gastrintestinais, mas também como cicatrizante e hipoglicemiante. Os estudos farmacológicos recentes trazem destaque para seu efeito anti-inflamatório, antioxidante, antidiabético, antitumoral, antibacteriano, antiparasitário e



antiulcerogênico. Os dados expressos na literatura demonstram um futuro promissor para essa planta no âmbito terapêutico devido seu potencial, diversidade em compostos bioativos e propriedades terapêuticas. Os estudos farmacológicos recentes a tornam importante candidata a produção de fármacos que possam melhorar a qualidade de vida da população.

**Palavras-chave:** *Musa paradisiaca*. Plantas medicinais. Compostos bioativos.

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais tem sido uma prática comum na população desde as civilizações mais antigas antes de Cristo. A propagação oral das informações foi a principal forma de divulgação, permitindo assim, a persistência do conhecimento tradicional e o uso desses recursos até as gerações atuais, de tal maneira que se tornaram a base para a produção de muitas substâncias químicas que levam ao desenvolvimento de drogas inovadoras (CARNEIRO et al., 2014; RAO; AHMAD; MOHD, 2016).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2018) define como planta medicinal qualquer espécie vegetal, cultivada ou não, que é utilizada com fins terapêuticos e/ou profiláticos e contém substâncias ou classes de substâncias responsáveis por esse efeito. Estima-se que cerca de 80% da população dependa de práticas tradicionais para tratamento de problemas de saúde e a prática do uso de plantas apresenta relevância principalmente dentre as populações mais carentes, isso devido ao fácil acesso aos recursos naturais, os quais são vendidos em feiras, mercados, muitas vezes gratuitos e cultivados em casa (CARNEIRO et al., 2014; LEITE et al., 2015).

O Brasil é um país com uma das maiores biodiversidades do mundo, apresenta quase um terço da flora mundial distribuída nos variados e complexos biomas brasileiros, fato que pode justificar a longa tradição brasileira no uso de plantas medicinais para o tratamento de diferentes doenças. Diversas classes de princípios ativos já foram extraídos de plantas brasileiras, no entanto, ainda são necessários estudos sobre o uso de diversas substâncias naturais, seu potencial terapêutico e possíveis efeitos adversos/colaterais inerentes a seu uso (DUTRA et al., 2016).

O gênero *Musa* pertencente à família de monocotiledôneas Musaceae contém diversas espécies de plantas (seção Eumusa) conhecidas como banana ou bananeira. O Brasil é o quinto maior produtor dessa planta (FAO, 2016). O seu fruto, a banana, é um dos frutos mais consumidos e em conjunto com o arroz, o trigo e o milho são consideradas as fontes de alimentos mais importantes do mundo. Pode ser consumido cru, cozido, torrado, fermentado ou como farinha (ALMEIDA et al., 2014). Através do cozimento ainda verde é possível a obtenção de subprodutos como o amido, por exemplo, que apresenta importante valor nutricional, além disso, é utilizada na produção de doces, pães e sobremesas.

A maior parte das bananas comestíveis são diploides ou triploides e são híbridos de *Musa acuminata* (AA) e *Musa balbisiana* (BB). Mais de 300 espécies de bananas são cultivadas no mundo e diferem entre si pela quantidade de amido e açúcar produzido pelo seu fruto. Podem, ainda, ser diferenciadas popularmente como banana-da-terra (banana de cozinha) que são preferencialmente cozidas ou assadas para

consumo e aquelas que geralmente são consumidas cruas (bananas de sobremesa) (SINGH et al., 2016).

*Musa paradisiaca* (Musaceae) é uma espécie de banana com importantes propriedades terapêuticas, cultivada em todo o mundo principalmente em muitos países subtropicais, sendo conhecida como uma banana-da-terra. Essa espécie é utilizada principalmente na sua fase imatura (verde) na preparação de alimentos cozidos, fritos, assados ou mesmo transformada em pó para utilização como farinha por ser fonte abundante de ferro, potássio, vitamina A e carboidratos, além disso, a variedade “da terra” pode apresentar importante valor industrial devido ao seu elevado teor de amido. O amido está em maiores concentrações no seu estágio imaturo, de modo que no decorrer do amadurecimento esse amido é degradado com concomitante aumento do teor de açúcares, conferindo o sabor mais adocicado (PELLISSARI et al., 2012).

Além de seu valor alimentício, *Musa paradisiaca* também apresenta uma variedade de compostos bioativos que conferem efeito terapêutico para diversas afecções, sendo, assim, utilizada na medicina popular para tratamento de diabetes tipo 2, úlceras, tosse, bronquite, ferida, dentre outras. Ao longo dos anos, muitos estudos farmacológicos vêm sendo desenvolvidos com diferentes partes da planta como flor, folha, caule, raiz, mangará, fruto e polpa, demonstrando seus efeitos principalmente anti-inflamatório, antimicrobiano e antioxidante e antidiabético (IMAN; AKTER, 2011; KUMAR et al., 2012; SINGH et al., 2016).

Diante do exposto fica evidente a importância de estudos acerca dessa planta devido a sua ampla distribuição no Brasil, seu fácil acesso à população e seu potencial terapêutico. Esse trabalho teve como propósito revisar conceitos e avanços no

*MUSA PARADISIACA*: CARACTERÍSTICAS, USO POPULAR E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS  
uso terapêutico e nos estudos farmacológicos de *Musa paradisiaca*.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

### **Tipo de estudo**

O presente trabalho consiste em uma revisão da literatura realizada em fonte eletrônica sobre as características gerais, uso medicinal popular e propriedades farmacológicas de *Musa paradisiaca*, realizada no período entre setembro e novembro de 2018.

### **Amostragem**

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em periódicos internacionais e nacionais num período de 5 anos (2013 a 2018), em língua portuguesa e inglesa disponíveis de forma integral para leitura, com cerca de apenas 10-12% dos artigos incluídos publicados antes desse período. Foram selecionados de acordo com a data da publicação do artigo e fator de impacto do artigo.

### **Instrumentos**

A busca foi realizada nas bases de dados: *Science Direct*, Pubmed, Google Acadêmico e Periódicos Capes, utilizando os descritores em português e inglês: (1) *Musa paradisiaca*; (2) Banana; (3) Plantas medicinais; (4) Uso popular; (5) Nutrição; (6) Efeito terapêutico; (7) Anti-

inflamatório; (8) Antioxidante; (9) Antibacteriano; (10) Hipoglicemiante.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### Classificação taxonômica

*Musa paradisiaca* é uma angiosperma monocotiledônea classificada da seguinte forma:

Reino: Plantae

Divisão: Magnoliophyta

Classe: Liliopsida

Ordem: Zingiberales

Família: Musaceae

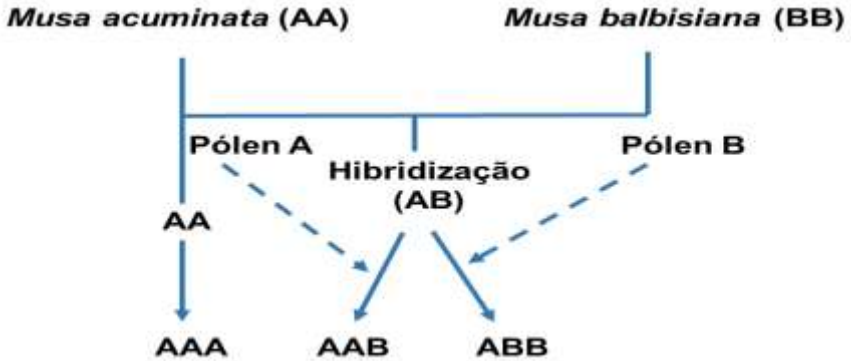
Gênero: *Musa*

Espécie: *Musa paradisiaca*

#### Características gerais

*Musa paradisiaca*, é uma “banana-da-terra” ou “banana de cozinha” (AAB), e é um dos resultados da hibridização das espécies silvestres *Musa acuminata* (AA) que doou o genoma A e *Musa balbisiana* (BB) que doou o genoma B, oriundas primariamente da Ásia, gerando por combinações as cultivares triploides AAA, AAB e ABB, disponíveis como produtores de bananas comestíveis, tanto bananas de cozinha ou da terra como também bananas de sobremesa (SILVA et al., 2013; SINGH et al., 2016) (Figura 1).

**Figura 1.** Evolução por hibridização da bananeira.



Fonte: Adaptado de SILVA et al., 2013.

A planta é estruturalmente herbácea perene, com cerca de 2-9 metros de altura. Sua estrutura é constituída de forma geral de: raiz, tronco, folhas, flores, frutos (Figura 2). O seu tronco, na verdade se apresenta como o rizoma e o pseudocaule, do qual surgem as folhas e as flores, e em determinado estágio surgem os frutos.

**Figura 2.** Foto de *Musa paradisiaca*.



Fonte: IMAM; AKTER, 2011.

*MUSA PARADISIACA*: CARACTERÍSTICAS, USO POPULAR E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A parte aérea da planta é constituída nas suas bases de pecíolo unidas por um pseudocaule, cada pseudocaule suporta cerca de 6-20 folhas, que surgem a partir do pseudocaule como um “tronco falso”. O ponto de crescimento das suas flores surge do centro do grupo de folhas enroladas, tal florescimento forma um alongado e roxo broto conhecido como “mangará”, “coração” ou “inflorescência” da planta, que exhibe flores que amadurecem em frutos (Figura 3)

**Figura 3.** Folhas, flores e coração de *Musa paradisiaca*.



Fonte: FERREIRA, 2016.

## Distribuição geográfica

Segundo a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) (2016), a planta tem maior prevalência em regiões tropicais e subtropicais, prefere solos férteis e condições climáticas mais quentes. Os maiores produtores de banana são a Ásia, a América Latina e a África, sendo a Índia o maior produtor entre 2010 e 2015. As regiões Nordeste, Sul e Sudeste são os maiores produtores no Brasil segundo o IBGE (2017), sendo São Paulo e Bahia os estados principais, responsáveis por 33,31% da produção nacional.

A espécie *Musa paradisiaca* não é considerada endêmica do Brasil, contudo sua ocorrência já foi confirmada em todas as regiões do país e na região norte são as mais prevalentes juntamente com outras triploides AAB (ALMEIDA, 2014; FERREIRA, 2016).

## Constituintes da planta

Já é bem descrito na literatura que essa planta é rica em potássio, açúcares e amido. Além desses, outros constituintes e compostos bioativos têm sido encontrados. Ighodaro (2012) em seu estudo com *Musa paradisiaca* Nigeriana demonstrou a presença de alcaloides, flavonoides, glicosídeos, taninos e terpenoides em cascas imaturas e maduras. Mostrou também teores variados de carboidratos, proteínas, gorduras e fibra, já em relação aos minerais, os encontrados foram cálcio, cobre, ferro, fósforo, manganês, nitrogênio, potássio e zinco.

Pelissari e colaboradores (2012), encontraram em seu estudo com a farinha dessa planta além de teor de proteínas, lipídeos e fibra, quantidades elevadas de amilose e amido.



Odenigbo e colaboradores (2013), demonstraram uma quantidade maior de proteína e menor de carboidrato na planta, fato esse que pode estar associado a seu já descrito efeito no controle de diabetes *mellitus*. São ainda importantes fontes de vitaminas A, B6, C e D (KUMAR et al., 2012).

Kandasamy e Aradhya (2014) identificaram, em seu estudo, compostos fenólicos no rizoma de bananeiras cultivadas na Índia, que reduziram radicais livres. Os compostos fenólicos são compostos bioativos que merecem atenção nessa planta, pois estão associados a seu potencial e elevado efeito antioxidante (SINGH et al., 2016).

Adeolu e Enesi (2013) analisaram a farinha do mangará de *Musa paradisiaca*, a qual era composta por cerca de 60% de carboidratos, além de fibras, proteínas, gorduras e o mineral mais abundante era o sódio, seguido do fósforo, cálcio e potássio. Vitaminas em menores proporções A, B1, B2, B3 e C, sendo essa última a mais abundante e os constituintes fitoquímicos bioativos em maiores proporções foram as saponinas, seguidas de flavonoides e taninos.

Compostos como o ácido aspártico, ácido glutâmico, arginina, celulose, hemicelulose, leucina, fenilalanina, treonina e valina também foram isolados da polpa e da casca de *Musa paradisiaca* (IMAM; AKTER, 2011). Os teores e a presença de cada componente variam para cada parte da planta e podem variar também de acordo com o estágio de maturação.

## Uso popular

Já é sabida a importância da banana-da-terra como alimento, seus teores de fibras, carboidratos, vitaminas e minerais a tornam importante componente nutricional em vários

tipos de preparações, logo, é capaz de gerar as calorias de energia necessárias para atuar como suplemento alimentar (KUMAR et al., 2012).

*Musa paradisiaca* é uma das plantas mais antigas no uso popular e basicamente todas as partes da planta têm aplicações medicinais. Estudo realizado no interior da Paraíba, mostrou a *Musa paradisiaca* como uma das plantas mais utilizadas pela população para o tratamento de problemas respiratórios, onde é indicado o chá de suas folhas secas ou do mangará para rouquidão, bronquite e asma (NASCIMENTO, 2014).

Já um estudo em Assaré, Ceará, indicou *Musa paradisiaca* como planta utilizada pela população para tratamento de úlceras, dor de dente, verrugas e gripe (RIBEIRO et al., 2014). Rodrigues e Andrade (2014), em seu estudo com a população de Inhamã, Pernambuco, trazem *Musa paradisiaca* como uma das plantas mais importantes utilizadas pela população local, indicada para transtornos do sistema respiratório tais como tosse, rouquidão, gripe, garganta inflamada, bronquite, sinusite, asma, congestão e inflamação nasal, falta de ar, cansaço, do sistema digestório como inflamações na boca, gastrite, úlcera, dor no estômago, má digestão, gastura, vômito, constipação, diarreia, dor no intestino, desinteria, e outros como ferimentos, cicatrizante, queimaduras, verrugas, hematomas, pancadas, dor de dente, nascimento de dente, e problemas do sistema nervoso.

As suas partes são assim utilizadas:

### Raiz

Pode ser utilizada como anti-helmíntico, para doenças venéras, distúrbios sanguíneos e desordens digestivas (IMAN; AKTER, 2011; KUMAR et al., 2012).

### Folhas

Podem ser utilizadas em eczemas como curativos ou cicatrizantes em queimaduras (IMAN; AKTER, 2011).

### Flor, mangará ou inflorescência

É geralmente utilizada para problemas gastrintestinais como disenterias e úlceras, diarreia e inflamação intestinal, pode ser utilizada também como hipoglicemiante e para estabilizar o fluxo sanguíneo (KUMAR et al., 2012). Também é utilizada em problemas respiratórios tais como bronquite, asma, tosse e rouquidão (NASCIMENTO, 2014).

### Fruto

É utilizado por maceração como antiparasitário (SANTOS-LIMA et al., 2016). Também é amplamente utilizado assado, cozido, em forma de farinha ou mesmo cru como antidiarreico, para disenteria, diabetes, hipertensão, gota, nefrite, colite ulcerativa, doenças coronarianas, câimbras. A seiva e as cascas do seu fruto também são utilizadas para queimaduras, hemorragias, hemorroidas, inflamações, feridas, verrugas, artrite, úlceras intestinais, dor de dente (IMAN; AKTER, 2011; RIBEIRO et al., 2014).

A planta também é utilizada para cólera, otalgia hemoptise, anemia, infecções, distúrbios menstruais, deficiência de vitamina A, azia e até transtornos do sistema nervoso (KUMAR et al., 2012).

## **Estudos farmacológicos**

No âmbito experimental, tem surgido novos estudos com diferentes partes, extratos e frações dessa planta e mostrado uma variedade de potenciais terapêuticos, que fundamentam muitas de suas utilizações populares, são esses efeitos:

### Anti-inflamatório

Flavonoides da inflorescência de *Musa paradisiaca* (MPIF) tiveram efeito anti-inflamatório em ratos diabéticos (NISHA; MINI, 2013). Apresentou atividade cicatrizante de ferida em experimentos com ratas Wistar (AMUTHA; SELVAKUMARI, 2016). O extrato de diversas partes da planta demonstrou atividade anti-inflamatória em ensaio *in-vitro* (RAO; AHMAD; MOHD, 2016). A farinha de seu fruto demonstrou ainda atividade anti-inflamatória intestinal em modelo experimental de inflamação intestinal e em modelo de colite em ratos (COSTA, 2018).

### Antioxidante

Extratos aquosos de *Musa paradisiaca* apresentaram efeito antioxidante em pâncreas de ratos *in vitro*, e esse efeito foi atribuído aos constituintes fenólicos presentes nos extratos (SHODEHINDE; OBOH, 2013). O MPIF apresentou efeito antioxidante em ratos diabéticos (NISHA; MINI, 2013).

### Antiparasitário

Venkatesh e colaboradores (2013) sugerem efeito anti-helmíntico do extrato etanólico da raiz da planta por paralisar e levar à morte dos helmintos de forma semelhante à droga padrão em modelo experimental. Triterpenos e esteróis isolados da caca de *Musa paradisiaca* apresentaram efeito antileishmanial de forma semelhante à droga padrão utilizada (SILVA et al., 2014).

### Hipoglicemiante

MPIF reduziu inflamação e atenuou complicações em ratos diabéticos (NISHA; MINI, 2013). O extrato bruto e algumas frações das folhas da planta aumentaram a secreção de insulina, reduziram a glicemia e aumentaram o glicogênio hepático em ratos hiperglicêmicos (KAPPEL et al., 2013). Tais

estudos sugerem fortemente um importante papel dessa planta no tratamento da diabetes *mellitus*. Ajiboye e colaboradores (2017) demonstraram efeito anti-hiperglicêmico e antidislipidêmico da dieta à base de *M. paradisiaca* em ratos com diabetes *mellitus*. A dieta reduziu glicemia de jejum e aumentou insulina e glicogênio, além de reduzir os níveis de colesterol, triacilglicerol, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL), que quando elevadas estão associadas ao aumento de colesterol no sangue, aumentou lipoproteína de alta densidade (HDL) que transporta o colesterol para o fígado, dessa forma seu aumento é considerado positivo, em comparação ao controle diabético e reverteu os níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), importantes marcadores de lesão hepática, complicação essa que pode ser acarretada pela doença.

#### Anti-hipertensivo

Em estudo realizado por Arun e colaboradores (2017) a inflorescência de *M. paradisiaca* reduziu a oxidação de LDL e da enzima conversora de angiotensina (ECA) além melhorar a diabetes *mellitus* tipo 2, demonstrando seu potencial efeito na proteção contra problemas cardiovasculares.

#### Antiulcerativo

Ezekwesili e colaboradores (2014), sugeriu potencial antiulcerogênico do extrato aquoso das cascas verdes da planta em modelo de úlcera induzida por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Alese e colaboradores (2018), mostraram que a fração rica em flavonoides do seu fruto conferiu efeito protetivo em lesão gástrica induzida por aspirina.

#### Antibacteriano

O extrato etanólico da raiz apresentou atividade antibacteriana significativa contra cepas de *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* pelo método de difusão em ágar (VENKATESH et al., 2013). O extrato metanólico do caule inibiu o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (AMUTHA; SELVAKUMARI, 2016). Kapadia e colaboradores (2015) demonstraram seu efeito antimicrobiano *in vitro* contra *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

#### Antitumoral

Seu extrato exibiu citotoxicidade à células cancerígenas, inibiu proliferação celular, formação de tubo, e angiogênese *in vitro* e *in vivo* em modelo experimental de tumor de Ehrlich (HARSHA et al., 2017).

#### Nefroprotetivo

Abbas e colaboradores (2017) avaliaram a atividade nefroprotetora do extrato metanólico de diferentes partes da planta em modelo de nefrotoxicidade induzida por gentamicina em camundongos. No qual o tratamento com extrato metanólico de bráctea e pedúnculo preveniram significativamente as alterações bioquímicas e histológicas produzidas pela toxicidade da gentamicina. Podendo sugerir dessa forma, que tais partes da planta com seus constituintes poderiam contribuir para a descoberta de novos fármacos para o tratamento da nefrotoxicidade induzida por drogas.

## 4 CONCLUSÕES

Esse trabalho de revisão da literatura traz dados relevantes acerca dos conhecimentos já consolidados sobre a espécie *Musa paradisiaca*, suas características botânicas, seu uso na medicina popular, sua abundância de compostos bioativos e sobre os estudos farmacológicos que investigam e fundamentam o uso popular. Entre os vários estudos já realizados, torna-se interessante os estudos do seu efeito hipoglicemiante e anticancerígeno, entretanto, ainda se faz necessário a realização de pesquisas mais amplas e aprofundadas que possam assegurar esses efeitos. Dessa forma, dado seu potencial e isolamento de diversos compostos bioativos, poderão ser descobertos promissores futuros candidatos a fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, K et al. Evaluation of nephroprotective activity of *Musa paradisiaca* L. in gentamicin-induced nephrotoxicity. **Pak Journal Pharm Science**, v. 30, n. 3, p. 881-890, 2017.
- ADEOLU, A.T; ENESI, D. O. Assessment of proximate, mineral, vitamin and phytochemical compositions of plantain (*Musa paradisiaca*) bract – an agricultural waste. **International Research Journal of Plant Science**, v. 4, n. 7, p. 192-197, 2013.
- AJIBOYE, B. O; OLOYEDE, H. O. B; SALAWU, M. O. Antihyperglycemic and antidyslipidemic activity of *Musa paradisiaca*-based diet in alloxan-induced diabetic rats. **Food Science Nutr**, v. 6, n. 1, p. 137-145, 2017.
- ALESE, M. O. et al. Mucus secretion and collagen fibres integrity are compromised in aspirin induced gastric lesion; protective role of *Musa paradisiaca*. **Italian Journal of Anatomy and Embryology**, v. 123, n. 2, p. 136-148, 2018.
- ALMEIDA, U. O et al. **Características físicas e de produção de banana comprida cultivar d'angola em diferentes espaçamentos (1º ciclo)**. XXIII Congresso brasileiro de fruticultura, Cuiabá, Mato Grosso, 2014.

*MUSA PARADISIACA*: CARACTERÍSTICAS, USO POPULAR E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

AMUTHA, K; SELVAKUMARI, U. Wound healing activity of methanolic stem extract of *Musa paradisiaca* Linn. (Banana) in Wistar albino rats.

**International Wound Journal**, v. 13, n. 5, p. 763-767, 2016.

ARUN, K. B et al. Dietary fibre and phenolic-rich extracts from *Musa paradisiaca* inflorescence ameliorates type 2 diabetes and associated cardiovascular risks. **Journal of Functional Foods**, v. 31, p. 198–207, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de vigilância sanitária. **Primeiro Suplemento do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**, 1ª ed, Brasília: Agência Nacional de vigilância sanitária, 2018.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e estatística, Ministério do planejamento, orçamento e gestão. **Levantamento sistemático da produção agrícola, Pesquisa mensal de previsão e acompanhamento das safras agrícolas no ano civil**, Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e estatística, 2017.

CARNEIRO et al. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais**, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.

COSTA, E.F. **Avaliação da atividade anti-inflamatória intestinal da dieta enriquecida com farinha de banana prata verde (*Musa sp* AAB) no modelo de inflamação intestinal induzida por TNBS em ratos, 2018**. Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Instituto de Biociências Campus Botucatu, São Paulo-SP, 2018.

DUTRA, R. C. et al. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4–29, 2016.

EZEKWESILI, C. N et al. Evolution of the anti-ulcer property of aqueous extract of unripe *Musa paradisiaca* Linn. peel in Wistar rats. **African Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 8, n. 39, p. 1006-1011, 2014.

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. **Tudo sobre bananas: coisas que você deve saber sobre a fruta tropical**. Roma: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2016.

FERREIRA, J. P. R. **Musaceae in Flora do Brasil 2020 em construção**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB85800>>. Acesso em: 16 nov. 2018.

HARSHA, R. M et al. Suppression of VEGF-induced angiogenesis and tumor growth by *Eugenia jambolana*, *Musa paradisiaca*, and *Coccinia indica* extracts. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 1489-1499, 2017.

IGHODARO, O. M. Evaluation study on Nigerian species of *Musa paradisiaca* Peels: Phytochemical screening, Proximate analysis, Mineral Composition and Antimicrobial Activities. **Researcher**, v. 4, n. 8, p. 17-20, 2012.



*MUSA PARADISIACA*: CARACTERÍSTICAS, USO POPULAR E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

- IMAM, M. Z; AKTER, S. *Musa paradisiaca* L. and *Musa sapientum* L.: A Phytochemical and Pharmacological Review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 1, n. 5, p.14-20, 2011.
- KANDASAMY, S; ARADHYA, S. M. Polyphenolic profile and antioxidant properties of rhizome of commercial banana cultivars grown in India. **Food Bioscience**, v. 8, p. 22-32, 2014.
- KAPADIA, S. P; PUDAKALKATTI, P. S; SHIVANAİKAR, S. Detection of antimicrobial activity of banana peel (*Musa paradisiaca* L.) on *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. **Contemp Clin Dent**, v. 6, n. 4, p. 496-499, 2015.
- KAPPEL, V. D et al. Beneficial effects of banana leaves (*Musa x paradisiaca*) on glucose homeostasis: multiple sites of action. **Rev. bras. farmaceut**, v.23, n.4, p.706-715, 2013.
- KUMAR, K. P. S et al. Traditional and Medicinal Uses of Banana. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 1, n. 3, p. 57-70, 2012.
- LEITE, I. A et al. A etnobotânica de plantas medicinais no município de São José de Espinharas, Paraíba, Brasil. **Biodiversidade**, v.14, n.1, p. 22-30, 2015.
- NASCIMENTO, L. D. **Uso de plantas no tratamento de doenças respiratórias na Comunidade Caiana dos Mares, Alagoa Grande, Paraíba**. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Estadual da Paraíba. Curso de graduação em Farmácia. 45f. Campina Grande—PB, 2014.
- NISHA, P; MINI, S. Flavanoid rich ethyl acetate fraction of *Musa paradisiaca* inflorescence down-regulates the streptozotocin induced oxidative stress, hyperglycaemia and mRNA levels of selected inflammatory genes in rats. **Journal of Functional Foods**, v. 5, n. 4, p. 1838-1847, 2013.
- ODENIGBO, M. A et al. Proximate Composition and Consumption Pattern of Plantain and Cooking-Banana. **British Journal of Applied Science & Technology**, v. 3, n. 4, p. 1035-1043, 2013.
- PELISSARI, F. M et al. Isolation and characterization of the flour and starch of plantain bananas (*Musa paradisiaca*). **Starch/Stärke**, v. 64, p. 382–391, 2012.
- RAO, M; AHMAD, B.A; MOHD, K.S. In vitro nitric oxide scavenging and anti-inflammatory activities of diferente solvente extracts of various parts of *Musa paradisiaca*. **Malaysian Journal of Analytical Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1191-1202, 2016.
- RIBEIRO, D. A et al. Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 4, p. 912-930, 2014.
- RODRIGUES, A. P; ANDRADE, L. H. C. Levantamento etnobotânico das plantas medicinais utilizadas pela comunidade de Inhamã, Pernambuco,

*MUSA PARADISIACA*: CARACTERÍSTICAS, USO POPULAR E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, n.3, 2014.

SANTOS-LIMA T. M et al. Plantas medicinais com ação antiparasitária: conhecimento tradicional na etnia Kantaruré, aldeia Baixa das Pedras, Bahia, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 240-247, 2016.

SHODEHINDE, S. A; OBOH, G. Antioxidant properties of aqueous extracts of unripe *Musa paradisiaca* on sodium nitroprusside induced lipid peroxidation in rat pancreas in vitro. **Asian Pacific Journal Tropical Biomed**, v. 3, n. 6, p. 449–457, 2013.

SILVA, A. A. S et al. Activity of cycloartane-type triterpenes and sterols isolated from *Musa paradisiaca* fruit peel against *Leishmania infantum* chagasi. **Phytomedicine**, v. 21, n. 11, p. 1419-1423, 2014.

SILVA, S. O et al. Melhoramento genético da bananeira: estratégias e tecnologias disponíveis. **Revista Brasileira. Frutic., Jaboticabal**, v. 35, n. 3, p. 919-931, 2013.

SINGH B et al. Bioactive compounds in banana and their associated health benefits-a review. **Food Chemistry**, v. 206, p. 1-11, 2016.

VENKATESH, K. V et al. Antibacterial activity of etanol extract of *Musa paradisiaca* cv. Puttabale and *Musa acuminata* cv. Grand naine. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 6, n. 2, p. 169-172, 2013.

VENKATESH, K. V et al. Anthelmintic Activity of *Musa paradisiaca* (L.) cv. Puttabale. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 5, n. 2, p. 67-69, 2013.

## CAPÍTULO 55

# NOVAS PERSPECTIVAS NO MANEJO TERAPÊUTICO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Ana Caroline Meneses Ferreira VERAS<sup>1</sup>

Maria do Socorro Lopes CASIMIRO<sup>1</sup>

Viviane Silva LIMA<sup>1</sup>

Priscilla Maria Pereira MACIEL<sup>2</sup>

Fabíola Fialho Furtado GOUVÊA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Doutoranda do PPgPNSB / UFPB; <sup>3</sup>  
Orientadora/Professora do ETS/UFPB.  
Carol.farmaufpb@gmail.com.br

**RESUMO:** O Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é um estado provisório que acomete mulheres durante a gravidez e, caracteriza-se por intolerância a glicose em diferentes graus. Pode causar macrossomia fetal, peso ao nascer > 4 kg, que pode gerar lesões no bebê durante o parto, bem como complicações futuras, como obesidade e diabetes na criança. O diagnóstico é feito no primeiro trimestre da gravidez, através do Teste de Tolerância Oral a Glicose (TOTG). O tratamento convencional é dietético juntamente com exercício e associação de insulina, se necessário. No entanto, atualmente, estuda-se a possibilidade da inserção dos hipoglicemiantes orais, como metformina e glibenclamida no manejo terapêutico, visto que possuem um melhor perfil de adesão devido a fácil administração. Além disso, essa classe de medicamentos apresenta uma maior comodidade frente à insulina, quando se considera o armazenamento. Outrossim, a glibenclamida pode causar hipoglicemia fetal, macrossomia e um maior peso ao nascer. No entanto, para confirmar essa inclusão, faz-se

necessário estudos de longa duração, com intuito de confirmar a segurança dos hipoglicemiantes orais, pois a metformina a curto prazo atravessa a placenta, embora não cause danos potenciais ao feto. Em contrapartida, em relação à glibenclamida, existem controversas a respeito, mas de forma aguda já causa danos ao feto. A utilização de terapias complementares ajuda no melhor controle dos parâmetros glicêmicos.

**Palavras-chave:** Diabetes *Mellitus* Gestacional. Tratamento. Farmacoterapia.

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2013), Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) é definido como uma condição provisória de intolerância a carboidratos de grau variável, que se inicia durante a gestação atual e não preenche os critérios de diagnósticos do Diabetes *Mellitus* (DM) I e II. É um estado clínico comum na gestação e tem prevalência em 3 a 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado.

Os fatores de risco para o DMG são: idade materna avançada; sobrepeso, obesidade ou ganho excessivo de peso na gravidez atual; deposição central excessiva de gordura corporal; história familiar de diabetes em parentes de primeiro grau; crescimento fetal excessivo, polidraminio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual; antecedentes obstétricos como: abortos consecutivos, mal formações, morte fetal ou neonatal, macrossomia ou DMG; síndrome de ovários policísticos e baixa estatura (menos de 1,5m) (SBD, 2017; SBD, 2018).

O rastreio do DMG é realizado em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de diabetes. O critério de diagnóstico, é determinado quando o nível de glicemia de jejum é maior ou igual a 92 mg/dL e menor que 126 mg/dL, realizado durante a primeira consulta do pré-natal. Este deve ser confirmado entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semanas de gestação através do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG), com dieta sem restrição de carboidratos ou com, no mínimo, ingestão de 150 g de carboidratos nos três dias anteriores ao teste e jejum de 8 horas (SBD, 2017; SBD, 2018).

Segundo a *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), o DMG é definido para valores de glicemia  $\geq 92$  mg/dL em jejum de 8 horas,  $\geq 180$  mg/dL em 1 hora e  $\geq 153$  mg/dL em 2 horas, sendo necessária a alteração de apenas um dos parâmetros acima, para fins de diagnóstico. A OMS (2013) atribuiu igualmente esses critérios preconizados pela IADPSG (2010).

O tratamento convencional do DMG, recomendado pela SBD é inicialmente dietético aliado a prática de atividade física. Caso os níveis glicêmicos permaneçam elevados, inicia-se a terapia com *insulina humana protamina neutra de Hagedorn* (NPH) de ação intermediária e rápida, ou seus análogos, com dose inicial de 0,5 U/kg. A utilização de agentes hipoglicemiantes orais na gravidez, como metformina e glibenclamida, têm como inconveniente, a capacidade destes fármacos ultrapassarem a barreira placentária, oferecendo riscos ao feto. Como demonstra o estudo de Elliott colaboradores (1991), referente a glibenclamida atravessar a barreira placentária. Adicionalmente, Nanovskaya e colaboradores (2016) que confirmaram, por meio de estudo in vivo, utilizando placenta de mulheres grávidas com DMG,

evidenciaram que a metformina atravessa a barreira placentária. Entretanto, atualmente os riscos e benefícios do tratamento do DMG com estes agentes, principalmente metformina e glibenclamida, estão sendo reavaliados.

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão integrativa da literatura com intuito de buscar estudos que avaliam a inclusão dos hipoglicemiantes orais e de terapias complementares no manejo terapêutico do DMG.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na qual foi utilizado o banco de dados PubMed no decorrer dos dias 22 a 30 de Setembro de 2018. Aplicando como descritores: Diabetes *Mellitus* Gestacional; Diabetes Induzida pela Gravidez; Diabetes Induzida por Gravidez, de acordo com a plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). A busca iniciou a partir do tema geral Diabetes *Mellitus*, em seguida, em modo avançado, foi utilizado “*gestational*” e posteriormente aplicado ao modo avançado “*treatment*”. O idioma selecionado foi Inglês.

Foram empregados como critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra, dos últimos 5 anos, com pesquisas realizadas em humanos, adultos e maiores de 19 anos; estudos que retrataram sobre o tratamento, terapias inovadoras; estudos de Coorte, randomizado e meta-análise. Os critérios de exclusão foram: estudo Piloto; relato de Caso; estudo protocolo; estudos baseados em entrevistas; estudo de resultados preliminares; casos específicos; autorrelatos; estudos que não descreviam o tratamento do DMG e estudos em animais.

NOVAS PERSPECTIVAS NO MANEJO TERAPÊUTICO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

A análise dos artigos seguiu os critérios de inclusão e exclusão, por três etapas: leitura dos títulos, resumos e do artigo na respectiva ordem. Ocorrendo exclusão do artigo em qualquer uma dessas etapas. Quando estes, não apresentaram todos os critérios de inclusão, não foram selecionados para utilização no presente trabalho, como demonstrado na figura 1. Ao final da seleção, foram analisadas a efetividade do tratamento proposto e o risco de toxicidade fetal por meio do tratamento.

**Figura 1.** Organograma para triagem dos artigos.



Fonte: Autor, 2018

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A decisão de instituir uma farmacoterapia adequada durante a gravidez, deve levar em consideração os benefícios e riscos para a gestante e o feto. Os principais riscos dos medicamentos estão associados a sua transposição placentária, que podem gerar riscos ao feto, efeitos adversos maternos e segurança dos medicamentos durante a amamentação (REFUERZO, 2011). Os estudos avaliaram a inclusão dos hipoglicemiantes orais e de terapias complementares no manejo terapêutico do DMG, analisando o binômio “risco x benefício”.

Dos 16 estudos selecionados, todos abordaram sobre o o tratamento do DMG. Sendo, 4 (25%) referentes a farmacoterapia com insulina publicados entre os anos de 2014 e 2016, 1 (6,25%) sobre metformina em 2017, 1 (6,25%) glibenclamida em 2016, 3 (18,75%) insulina e metformina entre 2014 e 2016, 1 (6,25%) insulina e glibenclamida em 2017, 3 (18,75%) insulina, metformina e glibenclamida entre 2015 e 2017, 1 (6,25%) óleo de peixe em 2017 e 1 (6,25%) antioxidantes em 2016.

#### **Insulina**

Ikenoue e colaboradores (2014) avaliaram o impacto dos novos critérios de diagnóstico para o DMG, preconizados pela IADPSG e sua relação com as características perinatais. Através de um estudo coorte retrospectivo com 995 mulheres grávidas em uma unidade perinatal, nos anos de 2011 e 2012. Dessa população, 141 (14,2%) foram diagnosticadas com DMG. O estudo demonstrou aumento na frequência de



diagnóstico do DMG com a implantação dos critérios da IADPSG e que mulheres classificadas por esse critério necessitam menos da utilização de insulina, do que aquelas classificadas por critérios que necessitam da confirmação de dois parâmetros ou mais. Adicionalmente, constataram que a insulino terapia não dependeu de qual resultado de glicose atingiu ou ultrapassou o limiar único de TOTG, mas estava correlacionada ao histórico familiar de DM, sendo esse um indicador para o tratamento. É importante destacar, que não foram encontradas diferenças significativas na ocorrência de resultado perinatal entre os grupos tolerância normal a glicose (TNG) e DMG, incluindo bebês grandes para idade gestacional (GIG) e hipertensão induzida pela gravidez neste estudo coorte.

Ito e colaboradores (2015) avaliaram os indicadores para o início do tratamento com insulina em um estudo retrospectivo, entre junho de 2011 e agosto de 2013. Foram acompanhadas 102 mulheres grávidas portadoras de DMG. O diagnóstico foi determinado de acordo com os critérios da IADPSG. Foi constatado que o TOTG (75 g) em jejum de 1 hora, é um indicador da necessidade do tratamento com insulina, sendo iniciada quando os níveis glicêmicos normais não foram reestabelecidos por meio de dietoterapia, apresentando nível de glicose em jejum de  $\geq 100$  mg/dL ou um nível de glicose pós-prandial de 2h  $\geq 120$  mg/dL. Ademais, foi constatado significativa diferença de peso corporal dos recém-nascidos de mães que receberam apenas o manejo dietético e insulino terapia, visto que, este tratamento com insulina foi associado a um baixo peso ao nascer, que está relacionado a maior mortalidade e morbidade neonatal e infantil, sendo considerado o fator isolado mais influente na sobrevivência nos primeiros anos de vida.

Rice; Landon (2016), por sua vez, realizou um estudo do tipo coorte observacional, em mulheres com menor grau de intolerância à glicose. Embora o tratamento de DMG leve não reduzisse o risco do resultado perinatal primário composto de hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, nível elevado de peptídeo C do cordão umbilical, morte fetal, morte neonatal ou traumatismo no nascimento, o risco de suerescimento fetal. Entre as mulheres com DMG leve não tratada, o índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional foi associado, ao aumento da hipertensão gestacional, peso ao nascer e massa gorda neonatal. 5 a 10 anos após parto as mulheres que participaram inicialmente do estudo juntamente com seus filhos, foram submetidos à medidas antropométricas e de pressão arterial. Desse modo, constatou-se que o tratamento durante a gravidez de mulheres identificadas com DMG leve, não teve impacto sobre o risco subsequente do diabetes materno, síndrome metabólica, IMC ou adiposidade. Da mesma forma, nenhuma redução da obesidade ou disfunção metabólica nos filhos de mulheres tratadas em comparação com mulheres não tratadas foi observado.

Nesse sentido, Poolsup e colaboradores (2014), realizaram uma revisão sistemática e meta-análise a respeito da utilização de insulina no tratamento da DMG e forneceram evidências dos benefícios dessa terapia. Foram observados que a implementação da insulino terapia associado ao controle dietético regula os níveis glicêmicos maternos e reduz os riscos ao feto de vários desfechos importantes decorrente da hiperglicemia, como macrossomia, nascimentos de bebês grandes para idade gestacional, distocia de ombro e hipertensão gestacional. Além disso, a análise também indicou que o tratamento do DMG usando a intervenção acima

mencionada não está associado a nenhum dano potencial, incluindo nascimentos de bebês pequenos para idade gestacional.

## **Metformina**

Singh e colaboradores (2017) avaliaram a eficácia da metformina em mulheres grávidas em um estudo não randomizado prospectivo no All India Instituto de Ciências Médicas, Nova Delhi, em outubro de 2011 a agosto de 2014. O DMG foi rastreado em 223 mulheres grávidas por meio do teste de tolerância oral à glicose (75 g) no início da gestação e na 24<sup>a</sup> semana se o primeiro resultado for negativo, usando como referência os valores da American Diabetes Association (ADA) 2011. O tratamento foi conduzido inicialmente com terapia nutricional e exercícios. As pacientes que não obtiveram controle dos níveis glicêmicos após duas semanas com esta conduta terapêutica iniciaram a terapia com metformina 500 mg uma vez ao dia 15 minutos antes do café da manhã. Após uma semana, os níveis glicêmicos foram avaliados e a dose do medicamento foi ajustada, quando necessário.

A dose foi aumentada gradualmente até um máximo de 2500 mg de acordo com a necessidade da paciente. Das 64 mulheres inclusas, 60 atingiram controle glicêmico e quatro falharam em atingir o status glicêmico. Os resultados indicam que a metformina é eficaz como um agente hipoglicêmico oral no DMG e considerado segura. (SINGH et al., 2017)

De acordo com Dhulkotia (2010), em uma meta-análise, seis estudos consistindo de 1388 participantes foram analisados. O uso de hipoglicemiantes orais não foi associado ao risco de hipoglicemia neonatal, incidência de cesariana ou

incidência de bebês com GIG. O estudo de Poulakos e colaboradores (2015) também relata a segurança da utilização da metformina, mas como a metformina atravessa a placenta, o acompanhamento neonatal é necessário para aceitar a metformina como segura na gravidez, e especialmente, em locais com poucos recursos onde o custo, o armazenamento e a conformidade são questões logísticas.

### **Glibenclamida**

Glover e colaboradores (2016) realizaram um estudo de coorte retrospectivo de gestações únicas, com DMG em um centro de atendimento terciário de 2007 a 2013. Após triagem do DMG com base nos critério de Carpenter-Coustan. Embora uma dose inicial maior de glibenclamida em pacientes selecionados não esteja associada ao aumento da hipoglicemia materna, ela também não foi associada à melhores resultados neonatais. À medida que os pacientes iniciavam com doses mais altas, tendiam a ter valores mais altos de glicose em jejum, mais hipertensão crônica e maior IMC.

### **Insulina e metformina**

O uso de medicamentos durante o período gestacional e a amamentação pode gerar riscos para mãe e para a criança durante a vida intrauterina e após o nascimento. A estatura do recém-nascido é uma das alterações características decorrentes do tratamento recebido pela mãe durante a gravidez. Bebês grandes para a idade gestacional é uma das complicações mais comuns e preocupantes, pois apresentam risco aumentado de traumas obstétricos, risco de hipoglicemia,

disfunção respiratória e outras complicações graves (SILVA et al., 2016).

Silva e colaboradores (2016), analisaram os diferentes desfechos neonatais do tratamento da DMG com dietoterapia, insulina, metformina ou com a associação de insulina e metformina. Foi observado que o tratamento combinado, insulina e metformina aumentou o risco de doença hipertensiva durante a gravidez ao contrário dos outros tratamentos.

O tratamento hipoglicemiante durante a gravidez com metformina diminuiu as chances de recém-nascidos de menor tamanho que o esperado para a idade gestacional. Enquanto que, o tratamento com insulina aumentou as chances de filhos prematuros. O tratamento combinado, insulina e metformina apresentou menor probabilidade de filhos prematuros, mas os riscos de recém-nascidos grandes para a idade gestacional aumentaram em cerca de três vezes. Ao comparar o tratamento com dietoterapia e demais formas foi observado que as mães tratadas com insulina ou a combinação de metformina e insulina apresentam maior risco de ter filhos prematuros em relação a dieta. Dessa forma, a metformina se mostrou satisfatória em relação a outras terapias para o tamanho e peso adequado para a idade gestacional do recém-nascido (SILVA et al., 2016).

No trabalho de Ijäs e colaboradores (2014), mulheres grávidas com DMG, sem resposta a dietoterapia, foram acompanhadas oito semanas pós-parto. Verificou-se que as gestantes que fizeram tratamento com a metformina ou insulina, não apresentaram diferenças no IMC ou em relação ao modo de alimentação (amamentação, mamadeiras ou ambos). Ao analisar características dos bebês como, tais como: perímetro cefálico médio, altura e peso médio aos seis meses de idade, não foram constatadas diferenças entre os grupos. Porém, aos

doze e dezoito meses de idade, as crianças expostas à metformina no período pré-natal eram mais pesadas comparada a exposição a insulina.

Zawiejska e colaboradores (2016) observaram que o tratamento da DMG com insulina ou metformina apresentam impacto similar sobre o perfil glicêmico e a glicemia de jejum, sem qualquer influência significativa no nível de hemoglobina glicada (HbA1c), um índice de controle metabólico a longo prazo. E que, esses tratamentos demonstram uma melhora semelhante no controle metabólico de mulheres com DMG que necessitam de tratamento antidiabético.

## **Glibenclamida e insulina**

Song e colaboradores (2017) realizaram uma metanálise para avaliar a eficácia e segurança da glibenclamida em pacientes com DMG e compará-la com a terapia com insulina. O controle glicêmico materno não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento, no estudo, um indicativo que glibenclamida e insulina foram igualmente eficazes para o tratamento do DMG. Entretanto, com relação ao tratamento oral do DMG, a metformina pode ser preferida à glibenclamida como terapia de primeira linha.

A hipoglicemia neonatal frequentemente ocorre em bebês de mulheres com DMG. Todos os ensaios incluídos nesta meta-análise relataram a incidência de hipoglicemia neonatal e os resultados indicaram um aumento deste risco após o tratamento materno com glibenclamida em comparação com o tratamento com insulina. O uso da glibenclamida na gravidez para mulheres com DMG parece ser eficaz como o uso de insulina, mas a hipoglicemia neonatal deve ser monitorada.

Além disso, o risco potencial da glibenclamida para o feto não é claro, especialmente a longo prazo, e deve ser reavaliado devido a evidência que indica a presença de glibenclamida na circulação fetal (KIMBER et al., 2014).

## **Insulina, metformina e glibenclamida**

Reynolds e colaboradores (2017) em um estudo randomizado em gestantes portadoras de DMG demonstrou que a combinação de glibenclamida e metformina parece menos eficaz do que a combinação de insulina e metformina. Os dados sugerem que a insulina (em combinação com a metformina) fornece controle glicêmico superior, com uma menor incidência de excursões de glicose <3,5 mmol/L (comparado a combinação de glibenclamida e metformina). No estudo não foram observados efeitos adversos no tratamento combinado, metformina e glibenclamida. Dessa forma, o tratamento combinado pode ser considerado uma opção para mulheres com DMG que não estejam alcançando as metas glicêmicas apenas com metformina, se houver monitoramento cuidadoso do controle glicêmico.

Em um estudo de metanálise comparando os antidiabéticos orais (metformina e glibenclamida) com a insulina, a glibenclamida foi classificada como pior escolha. Devido a associação a maior incidência de pré-eclâmpsia, macrossomia, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia neonatal, além de parto prematuro e baixo peso ao nascer. Enquanto que, a metformina (mais insulina quando necessário) apresentou menor risco de macrossomia, hipertensão gestacional, GIG, síndrome do desconforto respiratório (SDR), parto prematuro e baixo peso ao nascer. O melhor tratamento para a redução do

risco de hipoglicemia neonatal foi metformina (mais insulina quando necessário), em seguida a insulina e como última escolha a glibenclamida (LIANG et al., 2017).

Balsells e colaboradores (2015) em um estudo sistemático de literatura e metanálise, comparou os benefícios da glibenclamida, metformina e insulina no tratamento do DMG. O tratamento com glibenclamida apresentou falha média de 6,37%. Ademais, quando comparada à insulina, a glibenclamida foi associada a um maior peso ao nascer (cerca de 100 g mais alto), macrossomia e hipoglicemia (duas vezes maior) neonatal.

Os resultados para o tratamento com glibenclamida foram considerados inaceitáveis, e a explicação mais provável para isso seria a transferência materna de glibenclamida para o feto. Neste caso, quando necessário uma alternativa à insulina, a metformina, com perfil de curto prazo mais favorável, seria uma opção melhor. (BALSELLS et al., 2015)

### **Suplementação com óleo de peixe**

O perfil de ácidos graxos pode estar comprometido em pacientes com DMG, o que sugere uma possível relação entre os ácidos graxos e o metabolismo da glicose no DMG (SAMIMI et al., 2015). Dessa forma, o estudo desenvolvido por Jamilian e colaboradores (2015) avaliaram efeitos da suplementação com omêga 3 sobre fatores inflamatórios, biomarcadores de estresse oxidativo e resultados de gravidez entre mulheres com DMG. Os resultados demonstraram a diminuição da proteína C reativa e concentrações plasmáticas de malondialdeído (MDA). Resultados favoráveis, visto que a DMG está associada a aumento da inflamação e estresse oxidativo.



O estudo desenvolvido por Jamilian e colaboradores (2018), avaliou os efeitos da suplementação de ômega-3 em gestantes com DMG, sobre a insulina, lipídios no sangue e inflamação em gestantes com DMG. Os resultados demonstraram o aumento significativo da expressão gênica de PPAR- $\gamma$  (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma) em células mononucleares do sangue periférico (CMSP) após 6 semanas de suplementação, que por sua vez reduz a produção de marcadores inflamatórios. Os PPARs regulam principalmente a diferenciação celular, o metabolismo da insulina, glicose e lipídios. Em relação aos marcadores inflamatórios, a suplementação com ômega-3 diminuiu significativamente a expressão gênica de IL-1 e TNF- $\alpha$  em CMSP. A suplementação com ômega-3 diminuiu de forma significativa a glicose em jejum ( $95,6 \pm 4,3$  mg/dL para  $91,1 \pm 3,8$  mg/dL), triglicerídeos ( $221,3 \pm 80,7$  mg/dL para  $213,1 \pm 71,9$  mg/dL) e aumentou significativamente os níveis de LDL ( $119,9 \pm 34,2$  mg/dL para  $131,1 \pm 33,6$  mg/dL) e HDL ( $57,6 \pm 9,1$  mg/dL para  $60,4 \pm 9,6$  mg/dL), mas não afetou a insulina sérica, os níveis de colesterol total e o índice HOMA-IR (modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina) em comparação com o placebo.

### **Vitaminas antioxidantes**

Diversos estudos já demonstram a importância do uso de antioxidantes na terapia do diabetes. O trabalho de Yung e colaboradores (2016) buscou determinar se o estresse do retículo endoplasmático (RE) placentário pode contribuir para a fisiopatologia do DMG e avaliar a eficácia vitaminas

antioxidantes em amostras de placenta de grávidas com DMG e de controles normoglicêmicos.

Os resultados encontrados sugerem que o estresse oxidativo observado em placenta de DMG pode ser desencadeado, pelo menos em parte, pela acidose metabólica placentária. A suplementação com as vitaminas C e E restauraram o pH e protegem as células musculares do dano mitocondrial. Portanto, as vitaminas podem manter a integridade e função mitocondrial durante a acidose metabólica, reduzindo assim a produção de lactato anaeróbico. As vitaminas C e E podem ser utilizadas como suplemento para o controle dietético e de insulina para diminuir os efeitos adversos da acidose metabólica na placenta (YUNG et al., 2016).

#### **4 CONCLUSÕES**

Com esta revisão é possível concluir que mulheres com histórico familiar de DM tem maior propensão ao uso de insulina. Observamos que a insulina pode causar ao feto baixo peso ao nascer, fato que não ocorre no tratamento com metformina. A associação da Insulina com a metformina aumentou o risco de desencadear uma doença hipertensiva durante a gravidez e nascimento de bebês prematuros. Glibenclamida demonstra causar hipoglicemia neonatal, bem como associação com macrossomia e maior peso ao nascer. Existem evidências que indicam a presença de glibenclamida na circulação fetal. Metformina atravessa a barreira placentária, mas não demonstra possuir riscos deletérios materno-fetal a curto prazo, sendo preferível seu uso ao de glibenclamida. Além disso, demonstra maior acessibilidade para locais com poucos recursos, diminuindo custo, facilitando o armazenamento e

facilidade administração. A suplementação com óleo de peixe é uma terapia complementar que demonstram satisfatoriedade no controle glicêmico em associação com outras terapias. Bem como vitaminas C e E podem ser utilizadas como suplemento para o controle dietético e de insulina, que podem diminuir a acidose metabólica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALSELLS, M.; PATTERSON, A. G; SOLÀ, I.; ROQUÉ, M.; GICH, I.; CORCOY, R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 350, p. h102, 2015.
- DHULKOTIA, J.S.; OLA, B.; FRASER, R.; FARRELL, T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: A systematic review and metaanalysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 203, n. 5, p. 457, 2010.
- [ELLIOTT, B.D.](#); [LANGER, O.](#); [SCHENKER, S.](#); [JOHNSON, R.F.](#) Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 165, n. 4, p. 807-812, 1991.
- GLOVER, A.V.; TITA, A.; BIGGIO, J.R.; HARPER, L.M.; Examining the Starting Dose of Glyburide in Gestational Diabetes. **American journal of perinatology**, v. 33, n. 2, p. 214–220, 2016.
- IJAˆS, H.; VAARASMAKI, M., SAARELA, T., KERAVUO, R.; RAUDASKOSKI, T. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes *mellitus*: growth and development of the children at the age of 18 months. **British journal of obstetrics and gynaecology**, v. 122, n. 7, p. 994-1000, 2014.
- IKENOUE, S.; MIYAKOSHI, K.; SAISHO, Y.; SAKAI, K.; KASUGA, Y.; FUKUTAKE, M. et al. Clinical impact of women with gestational diabetes *mellitus* by the new consensus criteria: two year experience in a single institution in Japan. **Endocrine Journal**, v. 61, n. 4, p. 353-358, 2014.
- ITO, Y.; SHIBUYA, M.; HOSOKAWA, S.; MOTOKI, Y.; NAGATA, R.; KONISHI, H. et al. Indicators of the need for insulin treatment and the effect of treatment for gestational diabetes on pregnancy outcomes in Japan. **Endocrine Journal**, v. 63, n. 3, p. 231-237, 2016.
- JAMILIAN, M.; SAMIMI, M.; MIRHOSSEINI, N.; EBRAHIMI, F.A.; AGHADAVOD, E.; TAGHIZADEH, M.; ASEMI, Z. Omega-3 fatty acid supplementation affects pregnancy outcomes in gestational diabetes: A

NOVAS PERSPECTIVAS NO MANEJO TERAPÊUTICO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

randomized, double-blind, placebo- controlled trial. **Journal of maternal-fetal and neonatal medicine**, v. 29, n. 4, p. 669-675, 2016.

KIMBER, Ž. T.; MARCINIAK, B.; PATRO, J.M.; SKORZYNSKA, K.D.; PONIEDZIALEK, E.C.; MIERZYNSKI, R.; GALCZYNSKI, K. et al. Is glyburide safe in pregnancy?. **Current pharmaceutical biotechnology**, v.15, n. 1, p. 100-112, 2014.

LIANG, H.L.; MA, S.J.; XIAO, Y.N.; TAN, H.Z. Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs and insulin in treating gestational diabetes *mellitus*. **Medicine, Balt**, 96:38, 2017.

NANOVSKAYA, T.N.; NEKHAYEVA, I.A.; PATRIKKEVA, S.L.; HANKINS, G.D.; AHMED, M.S. Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 195, n. 4, p. 1081-1085, 2006.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy**, 2013

POULAKOS, P.; MINTZIORI, G.; TSIROU, E.; TAOUSANI, E.; SAVVAKI, D.; HARIZOPOULOU, V.; GOULIS, D.G. Comments on gestational diabetes *mellitus*: from pathophysiology to clinical practice. **Hormones**, v. 14, n. 3, p. 335-344, 2015.

POOLSUP, N.; SUKSOMBOON, N.; AMIN, M. Effect of Treatment of Gestational Diabetes *Mellitus*: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Public Library of Science one**, v. 9, n. 3, 2014.

RICE, M. M.; LANDON, M.B. What We Have Learned About Treating Mild Gestational Diabetes *Mellitus*. **American Journal of Perinatology**, v. 40, n. 5, p. 298–302, 2016.

REYNOLDS, R. M.; DENISON, F.C.; JUSZCZAK, E.; BELL, J.L.; PENNEYCARD, J.; STRACHAN, M.W.J. et al. Glibenclamide and metformin versus standard care in gestational diabetes (GRACES): a feasibility open label randomised trial. **BioMed Central pregnancy and childbirth Pregnancy and childbirth**, v. 17, n. 1, p. 316, 2017.

SAMIMI, M.; JAMILIAN, M.; ASEMI, Z.; ESMAILLADEH, A. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical nutrition**, v. 34, n. 3, p. 388–393, 2015.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**, São Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br>.

SINGH, N.; MADHU, M.; VANAMAIL, P.; MALIK, N.; KUMAR, S. Efficacy of metformin in improving glycaemic control & perinatal outcome in gestational diabetes *mellitus*: A non-randomized study. **Indian Journal of Medical Research**, v. 145, n. 5, p. 623-628, 2017.

NOVAS PERSPECTIVAS NO MANEJO TERAPÊUTICO DO DIABETES *MELLITUS* GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SILVA, A. L.; AMARAL, A.R; OLIVEIRA, D.S; MARTINS, L; SILVA, M.R; SILVA, J.C. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes *mellitus*. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 1, p. 87-93, 2017.

SONG, R.; CHEN, L.; CHEN, Y.; SI, X.; LIU, Y.; LIU, Y.; IRWIN, D.M.; FENG, W. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A metaanalysis. **Public Library of Science one**, v. 12, n. 8, 2017.

YUNG, H.; YUNG, H.W.; ALNÆS, P.K.; JONES, C.J.; EL-BACHA, T.; GOLIC, M.; STAFF, A.C.; BURTON, G.J. Placental endoplasmic reticulum stress in gestational diabetes: the potential for therapeutic intervention with chemical chaperones and antioxidants. **Diabetologia**, v. 59, n. 10, p. 2240-2250, 2016.

ZAWIEJSKA, A.; WENDER, E.O.; GREWLING, K.S.; BRAZERT, M.; BRAZERT, J. Short-Term Antidiabetic Treatment with Insulin or Metformin has a Similar Impact on The Components of Metabolic Syndrome in Women with Gestational Diabetes *Mellitus* Requiring Antidiabetic Agents: Results of A Prospective, Randomised Study. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 67, n. 2, p. 227-233, 2016.

## CAPÍTULO 56

# OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

Severino Ferreira NETO<sup>1</sup>

Morgana de Moraes MONTEIRO<sup>2</sup>

Fernanda Silva Wanderley <sup>2</sup>

Fabíola Bernardo CARNEIRO<sup>3</sup>

Pablo Queiroz LOPES <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduado em Farmácia pela UFPB; <sup>2</sup>Graduanda do curso de Farmácia na UFPB;

<sup>3</sup>Professor(a) do DCF/CCS/UFPB.

severino.neto@hotmail.com

fabiola@ccs.ufpb.br

**RESUMO:** A série de drogas das N-[(2-metoxifenil)metil]etamina ou NBOMe, são drogas psicodélicas que mimetizam o efeito de drogas como o ácido lisérgico (LSD) e 3-4 metilenodioximetanfetamina (MDMA). Este trabalho teve por objetivo otimizar e validar parâmetros referentes a teste de triagem das drogas 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe em Cromatografia em Camada Delgada (CCD). Foram realizados testes de seletividade/especificidade, onde foram analisados os sistemas TA (metanol:hidróxido de amônia – 100:1,5), TC (clorofórmio:metanol – 9:1) e TLC8 (metanol:acetato de etila:hidróxido de amônia – 6:3:1); limite de detecção, onde foram utilizadas concentrações de 5 mg/ml, 3 mg/ml e 2 mg/ml nos volumes de 10, 5 e 2 µl; e precisão, que foi dividido em repetibilidade e reprodutibilidade. As análises dos parâmetros, a começar pela seletividade/especificidade, mostraram que o sistema de eluição ideal é o TC, na proporção

9:1. No limite de detecção, o método é capaz de revelar a amostra até 2µl – 2 mg/ml das 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe. Quanto a precisão o teste de repetibilidade não apresentou valores de Fator de Retenção (Rf) fora do intervalo bem como o teste de reprodutibilidade apresentou valores de Rf dentro do mesmo intervalo. Através dos estudos, observou-se efetiva otimização e validação do método de análise das drogas NBOMe em CCDA, podendo ser implementado em rotinas de laboratórios de química forense.

**Palavras-chave:** NBOMe. Estudo de validação. Cromatografia em Camada Delgada (CCD).

## 1 INTRODUÇÃO

Os crescentes índices a respeito de tráfico e uso de drogas no Brasil e mundo tem sido notícia com alto grau de relevância, chegando a aparecer nas capas de revistas e jornais. Além deste aumento, destaca-se o surgimento de uma variedade de novas classes de drogas ilícitas ou de abuso, no intuito de potencializar os efeitos tóxicos e não se enquadrar como ilegal nas leis de determinado país (VILLATORO VELÁZQUEZ, 2012; ESPADA, 2015).

O conceito de drogas definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1993), enquadra-se em uma ampla abrangência: “droga é toda substância natural ou sintética que introduzida no organismo vivo, pode modificar uma ou mais de suas funções” (OMS, 1993, 69-82). Segundo LIMA (2013), as drogas podem ser classificadas sob critérios farmacológico, clínico, social, epidemiológico, legal entre outras possibilidades. Entre as variadas classificações estão as drogas de abuso, caracterizadas por aquelas capazes de causar dependência,

OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

sendo, portanto, a adaptação farmacológica progressiva ao fármaco e essas adaptações podem levar a tolerância que é a adaptação do organismo frente a determinada dose da droga produzindo efeitos mais brandos (O'BRIEN, 2012, p.649).

Após a apreensão de determinada quantidade de droga pela Polícia, o tratamento de características físicas e químicas, com emissão do laudo definitivo relatando a que se refere aquela determinada substância é realizado pelo Perito criminal através de suas diversas expertises. Na parte de química forense, são realizados testes qualitativos, que são aqueles que permitem a identificação do analito com base nas suas propriedades físicas, químicas ou biológicas (GONDIM apud EC, 2012), e quantitativos, podem ser definidos como aqueles que determinam a quantidade de analito numa amostra em valores numéricos de uma unidade de medida apropriada (GONDIM apud EC, 2012; CÁRDENAS & VALCÁRCEL, 2005).

Comumente chegam nos laboratórios de química forense drogas de diversas quantidades e tipos, dentre essas substâncias, existem os derivados de N-[(2-metoxifenil)metil]etamina (NBOMe), popularmente chamada de "Boomb", "Pandora" e "N-bomb", que são drogas agonistas do receptor 5-HT<sub>2A</sub>, conferindo então um forte potencial alucinógeno (CASPAR, 2015). Esta família de drogas pode ter seus metabólitos determinados quantitativamente por métodos de Cromatografia Gasosa associada a Espectrômetro de Massa (CG-EM) e Cromatografia Líquida associada a Espectrômetro de Massa (CL-EM) (CASPAR, 2015).

Os estudos analíticos qualitativos para a perícia química se valem pelo norteamento e otimização deste processo pode ser através de um método qualitativo validado, que vai



direcionar a pesquisa por determinada substância e estabelecer protocolos de conduta ao profissional.

Portanto, o presente trabalho tem por objetivo estruturar as análises de triagem e analisar as possibilidades de sua implantação no sistema do Instituto de Polícia Científica, nas análises de química forense.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Drogas**

As drogas utilizadas para o procedimento foram cedidas pelo Núcleo de Laboratórios Forenses (NULF), que se divide em 3 áreas de análises: toxicologia, DNA e físico-química forense, sendo esta a responsável pela disponibilização do material. As drogas utilizadas para o estudo ficaram sob custódia do IPC e foram cedidas utilizando como parâmetros a seguinte classificação: classe farmacológica, frequência de apreensões e análise no instituto, sendo estas: 3,4Metileno-dioxipirovalerona (3,4-MDPV), mefedrona, metamphetamine, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, metilona e cocaína.

O IPC dispõe as amostras padrão na concentração 10 mg/ml. Para o estudo, as amostras foram diluídas para a concentração de 5 mg/ml em metanol (CH<sub>3</sub>OH), exceto a cocaína, que foi diluída em clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) e aplicadas com auxílio de pipeta automática na borda inferior da placa cromatográfica.

## **Condição Cromatográfica**

Alíquotas de cada amostra padrão foram aplicadas em placas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F254, 0,20 x 0,20 cm; 250 µm espessura (MachereyNagel®). A ordem de aplicação das amostras padrão foi a seguinte: 3,4 MDPV, mefedrona, metamfetamina, 25B-NBOMe, 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, metilona e cocaína. As placas foram desenvolvidas em câmara vertical de vidro (20 x 10 cm; Camag®) utilizando os seguintes sistemas: TA composto por metanol e hidróxido de amônia (100:1,5), empregado na identificação de metanfetamina, morfina, MDMA e heroína; TC composto por clorofórmio e metanol, nas proporções 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 e 1:1, que verifica drogas como MDMA, metamfetamina e cetamina; e TLC8 composto por metanol, acetato de etila e hidróxido de amônia (6:3:1) método para identificação de anfetaminas; como fase móvel. A câmara foi saturada com a fase móvel e as eluições duraram em média 25 minutos sob temperatura ambiente ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Todos os solventes empregados foram de grau P.A. Após desenvolvimento, a placa foi seca em capela e os componentes foram visualizados sob luz UV em 254/300 nm.

## **Especificidade/Seletividade**

Foi avaliada a partir da análise das bandas referentes às substâncias em relação aos sistemas eluentes utilizados (TA, TC e TLC8), visando o isolamento das NBOMe's em uma faixa da placa cromatográfica. Após a verificação do sistema ideal, foram testadas variações das proporções do sistema escolhido, visando uma melhor resolução da seletividade para a

otimização do método proposto. Quando definido, o mesmo sistema foi usado nos demais testes.

## **Limite de Detecção**

Foram utilizadas as concentrações de 5, 3 e 2 mg/ml, que foram aplicadas em placas de sílica tratadas com volumes de 10, 5 e 2  $\mu$ l, obtendo-se uma faixa de 50  $\mu$ g a 4  $\mu$ g das substâncias em estudo. A partir de visualização sob luz UV identificou-se a sensibilidade do método através da visualização das amostras.

## **Precisão**

Os testes de repetibilidade foram realizados no Laboratório de química forense (IPC), aplicando os 3 tipos de NBOMe's em cinco placas e realizando os testes no mesmo dia, com mesmo manipulador e mesma condições, e os testes de reprodutibilidade foram realizados no Laboratório Multiusuário do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba (DCF/UFPB), por um período de cinco dias, e com as variações de analista, condições e laboratório, seguindo todas as exigências tanto para repetibilidade quanto para a reprodutibilidade propostas pelo método de validação. A concentração utilizada para este teste foi de 5 mg/ml, com o volume de 10  $\mu$ l e reveladas sob luz UV.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **Drogas**

Droga, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1993), é qualquer substância não produzida pelo organismo e tem propriedade de atuar sobre um ou mais sistemas do organismo produzindo alterações em seu funcionamento. Essa droga pode ser dividida em dois grandes grupos: as lícitas e as ilícitas.

As drogas ilícitas são conceituadas pelo Sistema Nacional de Políticas Públicas (Sisnad) como substâncias ou produtos capazes de causar dependência assim especificados em lei ou relacionado em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União (BRASIL, 2015). Observa-se também o uso ilícito das drogas que são usadas para terapêutica, que vão apresentar quadros de dependência assim como a ilícita, trazendo riscos ao usuário, bem como o impacto do álcool e tabaco, que por serem lícitos, acarretam índices de morte significantes para o Estado (OLIVEIRA, SILVA E FRANCO, 2016). Sendo assim, através das leis em vigor e de políticas públicas, há todo um estudo e trabalho para identificação dessas substâncias e sua apreensão.

Essas substâncias podem ser classificadas como psicotrópicas, pois atuam no Sistema Nervoso Central (SNC). Dentro desta classificação, podemos também subdividir esta classe nos tipos depressoras do SNC (psicolépticas), estimulantes do SNC (psicoanalépticas) e perturbadoras do SNC (psicodislépticas) (CEBRID, 2016). A subdivisão das estimulantes abrange o analito de estudo, que atua em

OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

receptores de diversos sistemas, como cardiovascular, nervoso, respiratório, tendo destaque o receptor de 5-hidroxitriptamina do tipo 5-HT<sub>2</sub> (SANDERS-BUSH, HAZELWOOD, 2012, p.340).

Os efeitos negativos produzidos em meio a sociedade por conta desses elementos, desperta um problema considerável de saúde pública. Estimativas do Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC, 2016), relata que entre países da América do Norte e Central, a saber, Estados Unidos, Canadá e México, morreram mais de 55.000 pessoas/ano por uso de drogas no período de 2007 a 2015, tendo como destaque os alucinógenos, opioides e anfetaminas, respectivamente. Na Europa ocidental e central, os números contabilizam mais de 8.500 mortes/ano nos períodos de 2013 a 2015, tendo destaque o Reino Unido, Alemanha, Espanha e Suécia, com predominância maior de anfetaminas, sedativos, opioides e alucinógenos, e dessas drogas, 12 milhões de pessoas utilizaram na forma de injetável e 1,6 milhões apresentavam o vírus da AIDS e 6 milhões de hepatite C (UNODC, 2016).

No Brasil, 462.847 mortes por ano numa faixa populacional de 15 a 49 anos (UNODC, 2013). Quanto a correlação em valores no âmbito de segurança e saúde pública o Observatório Brasileiro de Informações sobre Drogas (OBID, 2007) retrata 135.585 internações por uso de drogas causando transtornos comportamentais e psicológicos, no ano de 2007, com o sudeste apresentando 44,3% de óbitos no período de 2001 a 2007, seguido do nordeste (27,8%) e sul (16,3%), onde 392 mortes ocorreram em rodovias federais por meio de acidentes automobilísticos.

## **Cromatografia em camada delgada (CCD)**

Para estudos de drogas são utilizadas metodologias diversas para separação e isolamento das constantes amostras recebidas pelos peritos. Dentre estas, apresenta-se a cromatografia em camada delgada como uma via para suprir as demandas de análise.

A técnica tem bastante aceitação devido ao custo baixo apresentado, pelo rápido resultado apresentado e a possibilidade de uma separação qualitativa eficiente, podendo ser utilizado amplamente em testes de triagem de analitos, além da possibilidade de análise da repetibilidade, detecção e desempenho (BERNARD-SAVARY, POOLE, 2015). Em contraponto, o método apresenta uma baixa capacidade de quantificação dos componentes em estudo, assim como difícil precisão na determinação do Fator de Retenção (RF) (LOPES, 2006, p. 82).

A CCD lança mão de uma fase estacionária, fase móvel volátil que dentro de uma cuba sofre processo de evaporação e condensação, saturando todo o ambiente onde ocorre o processo de eluição. A fase estacionária comumente é a sílica, que possui em sua composição o grupo silanol responsável pela separação dos compostos, que pode ser alterado para a sílica de fase reversa, que é a adição de cadeias de carbono no grupo silanol (POOLE, 2003). A separação é fundamentada no fenômeno de adsorção, que através de interações eletrostáticas e de Van de Waals ocorre a diferenciação de cada molécula que compõe a mistura a ser estudada (LOPES, 2006, p. 67-71).

OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

A fase móvel, de suma importância para CCD, através de processos físicos como capilaridade, condensação e evaporação, arrasta a amostra aplicada no decorrer da placa cromatográfica, e quimicamente devem ter baixa viscosidade e alta volatilidade, fazendo assim a separação de cada componente aplicado, juntamente com as características da placa (BERNARD-SAVARY, POOLE, 2015). Os solventes podem ser usados individualmente ou associado com outros, formando uma mistura, que são utilizadas em caso de uma ineficiente separação de moléculas, que é analisada por proporções. Cada componente da fase móvel, seja ele individualizado ou em mistura, possuem uma força de eluição de amostras que está diretamente correlacionado a polaridade que lhe é intrínseca. Com isso, temos a formação da série eluotrópica, que organiza os solventes de acordo com essa propriedade (LOPES, 2006, p.75).

As análises de drogas ilícitas apresentam alguns sistemas eluentes padrões para identificação de elementos de mesma classe farmacológica ou com características químicas similares. Esses sistemas auxiliam no direcionamento das análises a depender da suspeita da droga a ser averiguada. Os sistemas são classificados através de características físico-químicas como, ácido-base, presença de nitrogênio em sua estrutura, por classe farmacológica, que vão direcionar juntamente após processo de validação a melhor forma de análise qualitativa do analito através desta técnica. Podem ser referenciados como exemplos os sistemas TA (placa: sílica Gel G, 250 µm; fase móvel: metanol-solução concentrada de amônia 100:1,5), TC (placa: sílica gel G, 250 µm; fase móvel: clorofórmio-metanol 90:10) e TAD (placa: Sílica Gel G, 250 µm;

OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

fase móvel: clorofórmio-metanol 90:10), que separam drogas importantes como cocaína, clonazepam, diazepam, codeína, amtriptilina, entre outros (POOLE, 2011, p.614).

Após o processo de preparação da fase móvel, as amostras são aplicadas na placa cromatográfica para a cromatografia em camada delgada analítica ascendente unidirecional. Elas podem ser empregadas com micropipetas ou por agulha capilar, com quantidade determinada pelo limite de detecção. Os pontos devem estar a 1,5 - 2,0 cm acima da borda inferior (pois as aplicações não devem entrar em contato com a fase móvel). Entre si, eles devem ter uma distância mínima de 1,0 cm para que não ocorra sobreposição de bandas (LOPES, 2006, p.74).

Finalizada a eluição, sem permitir o extravasamento do limiar do solvente na borda superior, se faz necessário realizar a revelação da placa. Existem dois tipos: a química, através de imersão ou pulverização de reagentes (ex. Mayer e Dragendorff), e física, onde a principal é a luz ultravioleta (UV). A luz UV é responsável por emitir energia luminosa (normalmente 254 e 300 nm) sobre grupos que apresentam duplas ligações conjugadas que absorvem essa radiação emitindo como resposta uma coloração, que são os grupos cromóforos. São amplamente utilizados pela praticidade e fácil interpretação e visualização das frações separadas durante o processo de eluição, sendo adotado por grande maioria de laboratórios.



## **Validação**

Com amplas vertentes de pesquisas e elaboração de produtos destinados a materiais de diversas amplitudes de abrangência, destaca-se a necessidade emergente da oferta de uma garantia de qualidade da metodologia utilizada pelas entidades fornecedoras de serviços ou mercadoria para seus usuários. Para isto, o processo denominado validação tem por função garantir a qualidade dos métodos utilizados pelas corporações.

A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) por intermédio da NBR ISO/IEC 17025 afirma que validação “é a confirmação por exame e fornecimento de evidência objetiva de que os requisitos específicos para um determinado uso pretendido são atendidos”. Já a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1992) considera a validação como “avaliação sistemática de um procedimento analítico para demonstrar que está sob as condições nas quais deve ser aplicado”. Com isso, é assegurado que a partir da análise de parâmetros estabelecidos, se garante que o produto, desde sua matéria-prima até a manufatura, possui um padrão que está dentro dos parâmetros de qualidade, produzindo dados verídicos e confiáveis.

Quanto aos parâmetros, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2017) sanciona por meio da RDC N° 166/2017 no Art. 6° que os parâmetros para a validação “dependem do ensaio a ser realizado” e no Art. 8° preconiza que “a validação parcial deve avaliar, pelo menos os parâmetros de precisão, exatidão e seletividade”, o que fica entendível que

OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

quaisquer fornecedores dentro da exceção destes pré-requisitos não devem ser creditados nem confiáveis.

Referenciando-se a drogas ilícitas, o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC) trabalha com o intuito de fornecer respaldo científico e analítico de cunho legal e verídico para os vários laboratórios espalhados mundialmente. O pensamento segue a priorização do fornecimento de dados precisos através de uma validação e calibração eficiente. Através de manuais produzidos pela organização, análises por cromatografia em camada delgada e a líquida de alta eficiência, cromatografia gasosa, imunoensaio, testes colorimétricos e demais testes com seus respectivos analitos possuem parâmetros mínimos de direcionamento para produção ou manutenção de suas metodologias.

Quanto a cromatografia em camada delgada, o Guia para a Validação de Metodologia Analítica e Calibração de Equipamentos utilizados para Testes de Drogas Ilícitas em Materiais Apreendidos e Espécimes Biológicos (UNODC, 2009) preconiza que para a validação de testes com essa técnica, sejam realizadas etapas essenciais, a saber: especificidade/seletividade, que analisa se a droga de estudo pode ser evidenciada por esta técnica e/ou possui destaque frente aos demais analitos do mesmo grupo pertencente. Quando este parâmetro não é bem estabelecido, ocorrem graves problemas tanto na precisão como na exatidão, invalidando totalmente o método (RIBANI et al, 2004); limite de detecção, que é demonstrado pela obtenção da menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado. Para ser feito devem ser feitas várias diluições até que não seja mais possível a identificação do material no

sistema que está sendo desenvolvido e validado (RIBANI et al, 2004)

A precisão, que faz uso de testes de repetibilidade, que diz respeito a repetições de forma sequencial e com suficiente número de vezes utilizando iguais amostras, solventes e equipamentos para verificação da variação dos resultados em um pequeno espaço de tempo e assim, com os valores dos Fatores de Retenção (Rf), chegar a uma conclusão quanto ao seu coeficiente de variação (CV) e Desvio padrão (DP); e reprodutibilidade, que visa a mesma ideia da repetibilidade, entretanto em laboratórios, dias, condições e manipuladores diferentes (PEITER, 2017). O guia de referência sugere que sejam feitas ao menos 5 análises e que apenas uma apresente valor fora do intervalo aceito; após estes processos, é possível afirmar a veracidade de todo o processo de análise de drogas por CCD.

## **Farmacologia da droga NBOMe**

Com o desenvolvimento de novas drogas por intermédio de seu modelamento computacional, a designer drug, tecnologia que teve por idealização o melhoramento de fármacos usados na terapêutica, acabou resultando também no desenvolvimento de novas drogas de abuso. Deste pressuposto, então, surgiram os derivados da droga NBOMe, onde podemos citar as 25I – NBOMe (2-(4-iodo-2,5-dimetoxifenil)-N-[(2-metoxifenil)metil]etanamina), 25B – NBOMe (N-(2-metoxibenzil)-2,5-dimetoxi-4-bromofenetilamina) e 25C – NBOMe (N-(2-metoxibenzil)-2,5-dimetoxi-4-clorofenetilamina). (CASPAR, 2015).

Os derivados, que estão dentro da classe de alucinógenos serotoninérgicos, por intermédio de estudos experimentais, foram descobertos que os efeitos psicodélicos são mediados pelos receptores do tipo 5-HT<sub>2A</sub>, onde constatou-se este fato por intermédio da utilização da droga e em seguida a reiteração da dose foi seguida de um pré-tratamento com Cetanserina, antagonista do receptor 5-HT<sub>2A</sub>, mostrando conseqüentemente a inibição de seus efeitos alucinógenos (HALBERSTADT, 2017). Juntamente com esta descrição, também se pode compreender a relação entre potência da droga e seus efeitos, mostrando uma relação diretamente proporcional para este parâmetro e podendo concluir também a alta afinidade a esses receptores, influenciando na característica de alteração do SNC (HALBERSTADT, 2017).

Os receptores de 5-HT são divididos em diversas famílias e subclasses, distribuídas por diversos órgãos. Esses estão dentro de sete famílias, 5-HT<sub>1</sub> – 5-HT<sub>7</sub>, que dentre essas apresentam quatorze subtipos de receptores (CARVALHO, 2012). Essas famílias de receptores são do tipo receptores acoplados a proteína G (GPCR), exceto o receptor da família 5-HT<sub>3</sub> que é o único atuante na função de canal iônico operado por ligantes, onde esta variedade de tipos atuam no SNC, responsável pelo ciclo de sono/vigília, agressão e impulsividade, comportamento e ainda efeitos alucinógenos, agregação de plaquetas (SANDERS-BUSH, HAZELWOOD, 2012, p.34), ação no trato gastrointestinal (GALLIGAN e VANNER, 2005), no sistema cardiovascular (CHAI, 2012), sendo assim de grande importância o conhecimento de tal estrutura, pois pode estar relacionada com doença como

fibromialgia (VALIM, 2013), ansiedade e depressão (SANDERS-BUSH, HAZELWOOD, 2012, p.343).

### **Avaliação do teste de especificidade/seletividade**

As placas foram tratadas com solução de KOH 0,1M com o objetivo de neutralizar a sílica, eliminando qualquer interferência entre a droga e a placa. Após este procedimento, os perfis apresentados pelas substâncias foram de comportamento semelhante, indicando similaridade do conteúdo químico e de eficiência na otimização da resolução.

O sistema clorofórmio:metanol (TC) apresentou-se como o ideal por exibir uma separação bem definida das drogas em estudo frente aos demais padrões de mesma classe farmacológica e de recorrência de apreensões. Selecionado o sistema de eluição, foi realizada uma análise com diferentes proporções de clorofórmio:metanol (9:1), (8:2), (7:3), (6:4) e (1:1).

A proporção 9:1 mostrou-se ideal para o desenvolvimento da metodologia de triagem, observando uma comprovada separação das amostras de estudo em relação as demais, devido a restrição das drogas NBOMe's como mostra a imagem.

### **Avaliação do teste de limite de detecção (LOD)**

Os resultados apontam que o método apresenta uma sensibilidade para detecção da droga elevada, observando-se que o método é capaz de revelar a amostra até 2µl – 2 mg/ml das 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe dando ênfase a

OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

significativa sensibilidade desta triagem. É importante ressaltar que na concentração de 2 mg/ml, em termos de quantificação, é possível detectar a 25B-NBOMe, 25C-NBOMe e 25I-NBOMe em uma quantidade de 4µg, utilizando os padrões das respectivas drogas.

### **Avaliação do teste de precisão**

Concernente a repetibilidade, foram feitas cinco eluições com aplicação das três amostras de NBOMe's a 5 mg/ml e 5 µl, com fase móvel clorofórmio:metanol 9:1, com um único manipulador, onde resultou em uma uniformidade entre os valores do fator de retenção.

O teste de reprodutibilidade foi realizado no laboratório multiusuário do DCF/UFPB, foram realizados com um analista externo durante cinco dias, cinco eluições com os três tipos de NBOMe's e com a fase móvel clorofórmio:metanol 9:1

No teste de repetibilidade obteve-se um valor médio de 0,65 para 25B e 25 C- NBOMe e de 0,66 para o 25I-NBOMe, de desvio padrão de 0,2 e com coeficiente de variação de 6,13% para 25B-NBOMe, 7,67% para 25 C- NBOMe e de 7,55% para o 25I-NBOMe, mostrando então um resultado abaixo de 15%, apresentando-se homogêneo e com precisão. Referindo-se ao teste de reprodutibilidade, são apresentado valores de 0,66 para 25B e 25 C- NBOMe e de 0,65 para o 25I-NBOMe de média, 0,08 para o desvio padrão da 25B e 25C-NBOMe e 0,07 25I-NBOMe, e de 12,08% para 25B-NBOMe, 12,16% para 25C-NBOMe e de 10,84% para o 25I-NBOMe de coeficiente de variação, certificando valores abaixo de 15% e concluindo a precisão interlaboratório, com todos os valores dentro dos

intervalos permitidos, garantindo a precisão do método escolhido para a análise na condição de triagem destas drogas.

## 4 CONCLUSÕES

Os resultados apresentados possibilitaram inferir que a técnica de CCDA se apresenta seletiva, sensível, precisa, reprodutível e de execução rápida e fácil, apresentando uma metodologia de triagem viável para análise das drogas 25B, 25C e 25I-NBOMe.

Foi possível observar nesse experimento que:

- As NBOMe's são solúveis em metanol;
- O sistema ideal para análise é o TC – clorofórmio:metanol 9:1;
- Os valores de RF foram homogêneos;
- O método é sensível para quantidades de 4µg dos três tipos de NBOMe, tendo sensibilidade significativa, pois as apreensões estão usualmente registradas em 500µg por selo;
- O método apresentou valores de DP baixo e CV abaixo de 15%, mostrando baixa dispersão e alta reprodutibilidade/repetibilidade com dados seguros.

Esses dados auxiliam no direcionamento do posicionamento para uma futura implementação do método em laboratórios de química forense, sendo mais um subsídio para os peritos quanto sua atividade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. ABNT NBR ISO/IEC 17025. Dispõe sobre “**Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração**”. Órgão emissor: ABNT – Associação Brasileira de Normas e Técnicas.

BRASIL. Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. “**Validação de métodos analíticos e dá outras providências**”. Órgão emissor: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

BRASIL. Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas – Sisnad. **[Lei antidrogas 2006]. Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, e legislação correlata**. 3. ed. – Versão PDF: Atualizada em 13/1/2016. – Brasília: Câmara dos Deputados, Edições Câmara, 2015

BERNARD-SAVARY, P, POOLE, C.F., **Instrumentplatforms for thin-layer chromatography**. Journal of Chromatography A, Detroit, 2015.

CÁRDENAS, S.; VALCÁRCEL, M. **Analytical features in qualitative analysis**. Trends Anal Chem. 24(2005)477, 2005.

CASPAR, A. T. et al.

**Studies on the metabolism and toxicological detection of the new psychoactive designer drug 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-[(2-methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe) in human and rat urine using GC-MS, LC-MS(n), and LC-HR-MS/MS**. Anal Bioanal Chem. Setembro. 2015.

CHAI, W. et al. **Inotropic effects of prokinetic agents with 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist action on human isolated myocardial trabeculae**. Life sciences, Chai, Wenxia, 2012 vol:90, iss:13-14, pg:538-544.

CARVALHO, M. G. et al. **Envolvimento de receptores 5-HT<sub>2C</sub> do hipocampo ventral em comportamentos de defesa de ratos no labirinto em cruz elevado**. Estud. Psicol. (Natal), Natal, v. 17, n. 1, p. 145-151. Abril. 2012.

ESPADA, J. P. et al. **Meta-analysis of the effectiveness of school substance abuse prevention programs in Spain**. Psicothema. 2015, Vol. 27, No. 1, 5-12.

GALLIGAN, J. J.; VANNER, S. **Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents**. Neurogastroenterology & Motility, 2017, 643–653.

GODIM, C. S. **Validação de métodos qualitativos: Delineamento de procedimento e aplicação na pesquisa de resíduos de sulfonamida em leite cru**. – f.: 226 – 246. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos. Belo Horizonte, 2012.



OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

O'BRIEN, C. P. **As bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12.ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012. Capítulo 24, pg. 649.

HALBERSTADT, A. L.

**Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine ("NBOMe") Hallucinogens**. *Neuropharmacology of New Psychoactive Substances* (NPS), CA, USA, 2017, pp 283-311

JORGE, K. O. et al. **Influência do grupo de pares e uso de drogas ilícitas entre adolescentes brasileiros: um estudo transversal**.

Cadernos de Saúde Pública [online]. Rio de Janeiro, 2018.

LIMA, E. H. **Educação em Saúde e Uso de Drogas: Um Estudo Acerca da Representação das Drogas para Jovens em Cumprimento de Medidas Educativas**. – f.: 226 – 246. Tese (Doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutora em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Pesquisas René Rachou. Área de concentração: Saúde Coletiva. Belo Horizonte, 2013.

LOPES, J. L. C. **Fundamentos da Cromatografia**. COLLINS, C. H., BRAGA, G. L., BONATO, P. S. Campinas, São Paulo: Editora da Unicamp, 2006. Capítulo 3, p. 67-75, 82.

OLIVEIRA, D. D., SILVA, G. B., FRANCO, M. C. **Incidência e representações do uso de drogas lícitas e ilícitas nos câmpus da Universidade Federal de Goiás: desafios para a proposição de uma política**. Sociedade e cultura. Goiânia, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas**. Tradução: Dorgival Caetano, 1ªed. Porto Alegre: Artes Médicas, 69-82, 1993.

POOLE, C.F. **Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in pharmaceuticals, body fluids and post-mortem material**. MOFFAT, A.C., OSSELTON, M.D., WIDDOP, B., WATTS, J. (Org). London, England: Pharmaceutical Press 2011.

PEITER, G. C. **Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de glifosato e ampa em águas** / Gabrielle Caroline Peiter. Palotina, 2017.

PETERS, F.T., MARTINEZ-RAMIREZ J.A. **Analytical toxicology of emerging drugs of abuse**. *Therapeutic Drug Monitoring*. Outubro. 2010. Volume 32 - Issue 5 - p 532-539.

RIBANI, Marcelo et al. **Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos**. Quím. Nova, São Paulo, 2004.

SANDERS-BUSH, E, HAZELWOOD, L. **As bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12.ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2012. Capítulo 13, pg 340-343.

OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO DE ANÁLISE DAS DROGAS 25B-NBOMe, 25C-NBOMe E 25I-NBOMe EM CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA ANALÍTICA (CCDA)

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **Guidance for the validation of analytical methodology and calibration of equipment used for testing of illicit drugs in seized materials and biological specimens.**

UNITED NATIONS. New York, USA, 2009.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **World drug report 2013.** UNITED NATIONS. New York, USA, 2013.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME. **World drug report 2016.** UNITED NATIONS. New York, USA, 2016.

VILLATORO VELÁZQUEZ, J. A. et al. **Tendencias del uso de drogas en la Ciudad de México: Encuesta de estudiantes.** octubre 2012. Salud Mental. 2014.

WAYHS, C. A. Y., et al. **NBOMe: perfil de apreensões da Polícia Federal no Brasil.** Revista Brasileira de Criminalística, [S.l.], v. 5, n. 3, p. 22-29, nov. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations; Thirty-second report.** Technical Report Series, No.823, Genebra, 1992.

## CAPÍTULO 57

# PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Valdeise Lemos da SILVA <sup>1</sup>

Luciana de Assis GONÇALVES <sup>1</sup>

Tays Amanda Felisberto GONÇALVES <sup>2</sup>

Daniele Idalino JANEIRO <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Doutoranda do programa de síntese de produtos naturais, UFPB; <sup>3</sup> Orientadora/Professora do DCF/ UFPB.

[lemosvals@gmail.com.br](mailto:lemosvals@gmail.com.br)

**RESUMO:** O processo transfusional, mesmo em contextos de indicação precisa e administração correta, envolve riscos de desenvolvimento de incidentes transfusionais, principalmente em pacientes que não apresentam maturidade do sistema imunológico, como pacientes pediátricos. A notificação compulsória e análise destas reações são de fundamental importância para a criação de ações que visam minimizar a ocorrência destas. Diante disso, o objetivo do trabalho foi analisar o perfil das reações transfusionais em crianças no HULW. Este estudo foi realizado por uma pesquisa transversal, retrospectiva com abordagem quantitativa e analítica no período de 2016 a 2018. Nesse período 1950 hemotransfusões foram realizadas, com o índice de incidente transfusional de 0,36%, envolvendo seis pacientes distintos. Quando comparados a estudos na literatura, observou-se uma subnotificação em relação ao número de transfusões realizadas. Entretanto, o valor de notificações realizadas estão conformidades com a recomendação da Anvisa. A prevalência dessas reações transfusionais ocorreram principalmente em crianças abaixo de três anos de idade, com predominância de

reações imediatas do tipo febril não hemolítica, seguida de reações do tipo alérgica, associada à transfusão de concentrados de hemácias e com destaque para sintomas como febre e calafrios. O estudo permitiu uma melhor avaliação e compreensão dos incidentes ocorridos, fornecendo embasamento para o aprimoramento do serviço hemoterápico e estabelecimento de medidas preventivas e corretivas, visando a garantia da segurança do paciente.

**Palavras-chave:** Reação transfusional. Pediatria. Hemocomponentes.

## 1 INTRODUÇÃO

A transfusão de hemocomponentes é uma prática de alto teor terapêutico e quando usada de forma adequada em condições de agravos da saúde, pode salvar vidas e melhorar a saúde dos pacientes. Entretanto, assim como outras intervenções terapêuticas, está susceptível a riscos e pode levar a complicações do quadro do paciente em uso da terapia, como o risco de transmissão de doenças infecciosas ou quadros de choque por incompatibilidade do hemocomponente infundido (BRASIL, 2015).

As complicações dessa terapêutica podem ocorrer mesmo em contextos de indicação precisa e administração correta, podendo ser classificadas em incidentes transfusionais imediatos, quando a reação ocorrer durante a transfusão e em até 24 horas após, e tardias, quando a reação ocorre depois de 24 horas do fim da transfusão (BRASIL, 2007).

Tais reações podem variar quanto a gravidade e quanto ao diagnóstico de reação, podendo variar de uma simples reação alérgica a quadros como febre hemolítica que podem levar a quadros de óbito se não tratadas em tempo. Sendo

assim, mesmo que a hemoterapia seja utilizada respeitando os regulamentos preconizados, riscos podem ser associados devido ao fato de o sangue ter características de produto biológico, sendo capaz de desencadear diferentes reações (BRASIL, 2015).

Essas reações ocorrem devido a uma resposta do organismo frente a antígenos presentes nos hemocomponentes que são reconhecidos pelos anticorpos do paciente receptor, ativando as células de defesa do organismo, bem como por vezes, incompatibilidade do sistema ABO (BRASIL, 2007). A equipe multiprofissional deve sempre estar atenta a sinais e sintomas como: febre, *rash* cutâneo, calafrios, pápulas eritematosas, alteração nos sinais vitais do paciente e queixas de alteração respiratória (dispneia ou apnéia).

Visando a segurança do paciente, foi desenvolvido então um sistema nacional capaz de supervisionar as terapias transfusionais através de uma hemovigilância, que pode ser conceituada como um conjunto de procedimentos de vigilância que abrange todo o ciclo do sangue. Este serviço tem como objetivo obter e disponibilizar informações sobre os eventos adversos ocorridos nas suas diferentes etapas para prevenir seu aparecimento ou recorrência, melhorar a qualidade dos processos e produtos e aumentar a segurança do doador e receptor (BRASIL, 2015).

No Brasil esse sistema foi criado em 2001, sendo inicialmente composto por cerca de 100 hospitais sentinelas de médio a grande porte, que notificavam quaisquer incidentes transfusionais que ocorresse, objetivando criar medidas para evitá-los (BRASIL, 2015). Diante disso, foi instituído o comitê transfusional, que junto a equipe de segurança do paciente é responsável por recolher os dados das reações e os notificarem

PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA) (BRASIL, 2015).

A Anvisa preconiza que a cada 1.000 transfusões, sejam notificadas cerca de 5 reações transfusionais, sendo 82,6% leves, 14,3% moderadas e 2,8% graves e 0,3% óbitos. Estes dados referem-se a todos os hospitais brasileiros pertencentes à Rede de Hospitais Sentinela, independentemente da categoria e da faixa etária dos pacientes (BRASIL, 2015).

A Rede Sentinela funciona como observatório no âmbito dos serviços para o gerenciamento de riscos à saúde, em atuação conjunta e efetiva com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Dessa maneira, em cada serviço composto pela rede foi instituída uma Gerência de Risco para melhorar a qualidade e segurança de produtos consumidos e serviços prestados (BRASIL, 2014).

Após análise do monitoramento das atividades da Rede Sentinela, mantido pela Anvisa, o Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) foi classificado na categoria A, referente às ações desenvolvidas pela Unidade de Vigilância em Saúde e Segurança do paciente no segundo semestre de 2016, destacando-se entre as mais bem colocadas das 241 instituições cadastradas em todo o país.

O HULW é o hospital escola vinculado a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), uma autarquia federal vinculada ao Ministério da Educação, fundado em 1980. O HULW representa estrutura de saúde de referência para o estado da Paraíba e polariza atendimento para todos os seus municípios. Ele é formado por uma única unidade dividida em duas áreas: ambulatorial e hospitalar.

A área hospitalar de internação do HULW oferece assistência em diversas clínicas: clínica médica, clínica

cirúrgica, clínica de doenças infecto-parasitárias (DIP), maternidade, e as unidades de terapia intensiva (UTI's) geral, neonatal e pediátrica, além da clínica pediátrica, buscando garantir aos usuários um atendimento integral e humanizado. Ademais, é considerado um serviço de referência para tratamento de pacientes pediátricos.

Devido a presença do sistema imunológico parcialmente imaturo e ainda em desenvolvimento, crianças constituem um grupo de indivíduos que apresentam um índice considerável de reações transfusionais, bem como apresentam acometimento de riscos diferentes dos adultos (PEDROSA et al., 2013).

Embora ainda seja escasso os estudos referentes ao uso da hemoterapia para esse grupo de indivíduos, estudos mostram que pacientes pediátricos oncológicos estão mais susceptíveis a desencadear reações transfusionais devido a imunossupressão causada pelo uso do tratamento para essa doença (FREITAS et al, 2014).

Desse modo, o objetivo desse estudo foi analisar o perfil das reações transfusionais da ala pediátrica do hospital universitário de modo a observar e analisar as notificações dos eventos adversos relacionados a transfusão no período estudado.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW) de João Pessoa – PB no período de janeiro de 2016 a agosto de 2018. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e com abordagem quantitativa e analítica.

Para esse estudo, foram analisadas as fichas de notificações de incidentes transfusionais (FITs) contidas no

banco de dados da agência transfusional e também as fichas de transfusão de cada paciente transfundido no setor pediátrico.

Foram incluídas as FITs preenchidas no período estudado, que foram notificadas pelo comitê transfusional através do sistema informatizado (VIGIHOSP) e enviados ao NOTIVISA. Foram excluídas do estudo as fichas de notificação de incidentes que não estavam preenchidas os dados essenciais (sexo, idade, tipo de incidente, tipo sanguíneo, hemocomponente relacionado ao incidente e sintomas relacionados ao incidente) ou que não se referia a pacientes internados na ala pediátrica.

As variáveis analisadas em cada ficha foram: sexo, setor pediátrico (clínica pediátrica, UTI neonatal, UTI pediátrica), idade (0-18 anos), diagnóstico, número de transfusões prévias, tipo de hemocomponente transfundido, histórico de reações prévias, tipo de reação e sinais e sintomas apresentados durante a reação. Os hemocomponentes avaliados no estudo incluíram: concentrado de hemácias desleucocitado (CHD), concentrado de plaquetas (CP), pool buffycoats (Pool BC), crioprecipitado (CRIO).

Os dados recolhidos foram organizados em um banco de dados no Excel, e analisados por meio da estatística descritiva. Este estudo foi realizado após aprovação no Comitê de ética sob parecer de nº 2.047.32 do ano de 2017, sem necessidade de assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, dada a natureza retrospectiva e não intervencional do estudo.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A Gerência de Monitoramento do Risco preconiza que a cada 1000 transfusões sejam realizadas 3 notificações



referentes a estes incidentes, afim de evitar que ocorram subnotificações; entretanto, atualmente no Brasil, pode-se usar o índice de 5RT/1000 transfusões (ANVISA, 2016).

No presente estudo, realizado no HULW, no período de janeiro de 2016 a julho de 2018, analisou 1950 transfusões de hemocomponentes, referente a pacientes pediátricos, envolvendo 7 notificações de incidentes transfusionais, com uma taxa de incidência de 0,36%. Dentre elas, duas fizeram referência a um mesmo paciente, cujas reações transfusionais ocorreram nos anos de 2016 e 2018. Sendo assim, as 7 reações notificadas envolveram apenas 6 pacientes.

A prevalência de incidentes transfusionais no presente estudo foi considerada baixa quando comparado a estudos com pacientes pediátricos, como demonstrado no estudo Pedrosa (2013), apresentando um índice de 3,8 %, bem como no estudo de Freitas (2014), com índice de 11,3%. Entretanto, vale ressaltar que o alto índice apresentado por esses estudos é dado devido a maior amostragem usada, bem como a especialidade dos hospitais em estudo.

Ao estudar as variáveis sociodemográficas (Tabela 1) observou-se uma prevalência de reações transfusionais em pacientes do sexo feminino, com 71,43% de reações, em comparação a pacientes do sexo masculino com apenas 28,57% das notificações.

Nossos dados diferem de outros estudos presentes na literatura (BESERRA, 2014; GRANDI, 2018; PEDROSA, 2013; FREITAS, 2014), onde não foi observada diferença significativa entre as percentagens de ocorrência entre o sexo feminino e masculino. Nossos resultados corroboram com estudos realizados por Valério (2015) e Macedo (2015), que inferem um predomínio do sexo feminino entre os registros de

incidentes. Entretanto, é válido ressaltar que a prevalência das reações no sexo feminino no nosso estudo pode ser devido a doença de base dos pacientes, uma vez que a gravidade das mesmas exigia um número maior de transfusões para estabilização das pacientes.

Quanto à idade (Tabela 1), a faixa etária com maior predomínio foi a de 1 mês a 3 anos, com 66,66% do total de reações transfusionais notificadas, seguida por RN e pacientes entre 10 a 12 anos, ambas com 16,67%. Dados contrários foram reportados na literatura, que relatam que crianças com idade superior a 6 anos estão mais propensas a apresentar um incidente relacionado à transfusão (SLONIM, A.D. et al., 2008).

Em relação ao tipo sanguíneo dos pacientes, 3 dos receptores (42,85%) eram do tipo A e sistema Rh positivo, 2 (28,57%) eram do tipo O e sistema Rh positivo, 1 (14,29%) era do tipo B e sistema Rh positivo, e 1 (14,29%) não foi discriminado. Nossos dados corroboram com estudo realizado por Grandi et al. (2018), que relatou uma maior prevalência dos grupos sanguíneos O+ e A+.

A clínica pediátrica foi setor responsável por mais da metade das notificações de reação transfusional no período estudado com 57,14%, seguida das unidades de terapia intensiva pediátrica e neonatal, com 28,57% e 14,29%, respectivamente. A maior prevalência de notificações na clínica, pode estar relacionado ao fato dos pacientes se encontrarem conscientes e orientados, onde os mesmos podem relatar suas queixas, facilitando a identificação das reações. Sabe-se que em setores de terapia intensiva o registro de reações transfusionais é menor, gerando subnotificações, em função da sedação dos pacientes (STEINSVAG, 2013; MEZA, 2013).

**Tabela 1** – Distribuição do número de pacientes segundo características sociodemográficas e diagnóstico entre pacientes que apresentaram reação transfusional no período de janeiro de 2016 a agosto de 2018.

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	2	28,57
Feminino	4	71,43
<b>Idade</b>		
RN	1	16,67
1 mês-3	4	66,66
10-12	1	16,67
<b>Diagnóstico</b>		
Abcesso Cerebral	1	12,50
Aplasia Medular	2	25,00
Cardiopatía Congênita	1	12,50
Neuropatia Crônica	1	12,50
Pancitopenia	1	12,50
Pneumonia	1	12,50
Sepse por Enterobactéria	1	12,50

Fonte: Fichas de notificação de incidentes transfusionais do HULW

Todos os diagnósticos clínicos (Tabela 1) foram divergentes entre os pacientes, os quais incluíram: abscesso cerebral, aplasia medular, cardiopatía congênita, neuropatia crônica, pancitopenia, pneumonia e sepsé por enterobactéria. Entretanto, a aplasia medular foi detectada com maior

percentual, devido a mesma paciente ter apresentado recorrência deste evento adverso. A maioria das doenças apresentadas pelos pacientes que tiveram reação podem ser consideradas crônicas, justificando a necessidade da utilização dos hemocomponentes.

Durante o estudo, observou-se também que a anemia foi responsável por 50,0% das indicações de transfusão sanguínea nos pacientes que apresentaram reação transfusional, seguida de plaquetopenia com 37,5% e 12,5% dos casos não foram discriminados. No estudo de Beserra et al. (2014) também nota-se a prevalência do envolvimento da anemia, para transfusão em pacientes que apresentaram estes incidentes.

Com relação ao histórico de transfusão (Tabela 2), observou-se o envolvimento de 3 (42,85%) pacientes politransfundidos, onde 2 (28,57%) receberam mais de 20 transfusões, 1 (14,29%) recebeu até 4 transfusões e 1 (14,29%) recebeu entre 5 e 9 transfusões. Portanto, dos 7 incidentes transfusionais notificados 3 (42,85%) foram referentes a pacientes que não apresentaram histórico de transfusão prévia. Os dados apresentados corroboram com Macedo (2015), Pedrosa (2013) e Freitas (2014) que apontam que a maioria dos pacientes que apresentaram algum tipo de incidente transfusional eram politransfundidos.

A Anvisa explica que isso ocorre por causa da exposição prévia a antígenos eritrocitários e a presença de anticorpos anti-leucocitários no sangue do doador, onde o organismo do paciente em necessidade pode ser submetido a transfusões vindas de doadores que apresentem sangue contendo essas substâncias (BRASIL, 2007). Esta peculiaridade foi observada em nosso estudo, ao verificar que maior parte dos pacientes

PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

que desenvolveram os incidentes relacionados a transfusões apresentavam um histórico prévio de transfusão.

**Tabela 2** – Distribuição do número de pacientes segundo transfusão prévia e história prévia de reação entre pacientes que apresentaram reação transfusional no período de janeiro de 2016 a agosto de 2018.

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Transfusão prévia</b>		
Até 4	1	14,29
5-9	1	14,29
Mais de 20	2	28,57
Nenhuma	3	42,85
<b>História Prévia de reação</b>		
Sim	1	14,28
Não	6	85,71

Fonte: Fichas de notificação de incidentes transfusionais do HULW

Os mesmos estudos que apresentam o número de reações prevalente em politransfundidos (PEDROSA, 2013; MACEDO, 2015; FREITAS, 2014) também mostram que a maioria dos pacientes que apresentaram reações, não haviam histórico prévio de reação. Esses dados corroboram com dados apresentados em nossa pesquisa (tabela 2), uma vez que apenas um paciente apresentou reação prévia.

Quanto ao tipo de reação transfusional notificadas (tabela 3) todas foram caracterizadas como imediatas,

PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

ressaltando-se 5 (71,42%) como febril não hemolítica (RFNH), 1 (14,29%) como alérgica (ALG) e 1 (14,29%) não discriminada. Em relação a gravidade 6 (85,71%) reações imediatas apresentaram intensidade leve, e 1 (14,29%) grave. Não foi detectado nenhuma notificação referente a reação tardia.

Todas as reações notificadas foram do tipo imediato, devido ao hospital em estudo não trabalhar com busca ativa de reações tardias. A predominância dessas reações corrobora com os trabalhos feitos por Freitas (2014) e em hospitais pediátricos nos Estados Unidos e no Brasil, realizado Slonim e colaboradores (2008) e Pedrosa e colaboradores (2013), respectivamente.

**Tabela 3**– Distribuição do número de pacientes segundo tipo de reação e hemocomponentes entre pacientes que apresentaram reação transfusional no período de janeiro de 2016 a agosto de 2018.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de Reação</b>		
ALG	1	14,29
RFNH	5	71,42
Outras	1	14,29
<b>Hemocomponente</b>		
CHD	4	50,0
CP	1	12,5
Pool BC	3	37,5

Fonte: Fichas de notificação de incidentes transfusionais do HULW

Verificou-se que dentre os tipos de reações (tabela 3), a mais frequente foi a Reação Febril não hemolítica (RFNH), seguido de alérgicas (ALG) e outras, corroborando com os dados da ANVISA (BRASIL, 2015; BRASIL 2016), bem como com outros estudos (REIS, 2016; GRANDI, 2018; KATO, 2013). Dados semelhantes são observados no sistema francês de hemovigilância, que aponta 85,2% dos eventos em sua maioria como RFNH, seguida de ALG (PARIS, 2016).

Contudo, existem outros estudos como o de Valério (2015), Macedo (2015) e Steinsvag (2013) que apontam a prevalência de reações do tipo alérgica. Pedrosa e colaboradores (2013), afirma em seu trabalho que crianças entre 1 e 2 anos apresentam-se mais susceptíveis ao tipo de reação febril não hemolítica, o que vai de acordo com os resultados encontrados nesse trabalho.

Quanto às manifestações clínicas foram relatados diferentes sintomas, tais como: febre (31,25 %), calafrios (12,50%), dispneia (6,25%), taquicardia (6,25%), taquipneia (6,25%), pápulas (6,25%), urticária (6,25%), hipertensão (6,25%), cianose de extremidade (6,25%) e cianose labial (6,25%).

Resultados semelhantes foram exibidos nos trabalhos de Grandi (2018), Belém (2011) e Silva (2010), que apresentaram febre e calafrios como manifestações mais presentes, discordando de outros estudos como o de Freitas (2014) e Macedo (2015), que apresentaram urticária como manifestação clínica prevalente. É importante ressaltar que a prevalência de sintomas como febre e calafrios, pode estar relacionada a uma maior frequência de recorrência da RFNH.

Ao investigar o tipo de hemocomponente utilizado na hemotransfusão, verificou-se que o maior número de reações

foi relacionado ao uso terapêutico do CHD, com 50,00% do total de reações, seguido do Pool BC com 37,50% e do CP com 12,50%. Além disso, foi percebido que a maioria dos incidentes 6 (85,71%) ocorreu coma transfusão de apenas um hemocomponente.

Nossos dados corroboram com os dados na literatura que demonstram um predomínio do envolvimento do CHD nos receptores que desencadearam alguns tipos de incidente transfusional (BESERRA, 2014; SHARMA, 2015; GRANDI, 2018; REIS, 2016; VALÉRIO, 2015; MACEDO, 2015). Segundo a Anvisa, no Brasil, o CH é o hemocomponente mais relacionado à ocorrência dos eventos, seguido pelo concentrado de plaquetas. Contudo, este resultado é oposto ao encontrado no trabalho realizado por Slonim e colaboradores (2008), cujo relata o CP como o maior responsável pela ocorrência das reações transfusionais.

É importante ressaltar que no hospital em estudo, no setor da pediatria faz-se a utilização de CHD (concentrado de hemácias desleucocitados), com o intuito de reduzir o risco de incidentes transfusionais envolvendo esse hemocomponente, principalmente em pacientes que já apresentaram reações prévias (EBSERH, 2015).

#### **4 CONCLUSÕES**

As reações transfusionais ocorreram principalmente em crianças abaixo de 3 anos de idade, com predominância de reações imediatas do tipo febril não hemolítica associada à transfusão de concentrados de hemácias e com presença predominante febre e calafrios. O índice de prevalência de reações transfusionais foi de 0,36%, considerado baixo em



## PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

comparação a outros estudos, porém dentro do que é preconizado pela ANVISA.

O presente estudo ressalta o baixo número de estudos no Brasil envolvendo a população pediátrica, em relação a transfusão sanguíneas e incidentes ocasionados por esta, dificultando a comparação dos dados. Deve-se considerar além da importância e eficácia do tratamento de doenças através da terapia transfusional, o fato de que sempre pode existir o risco de eventos adversos. Consequentemente, a equipe de saúde envolvida necessita de técnicas e atitudes direcionadas para prevenir complicações e prontamente medidas tendo intuito de conter qualquer evento, buscando sempre a garantia da segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Rapport d'activité hémovigilance, **ANSM**. 2016.

BELÉM, L.D.F.; NOGUEIRA, R.G.; LEITE, T.R.; COSTA, L.C.; ALVES, L.D.F.P.; CARNEIRO, I.S. Descrição de reações transfusionais imediatas na fundação assistencial da Paraíba, Brasil. **Rev Baiana Saúde Pública**, v. 34, n. 4, p. 810-817, 2011.

BESERRA, M. P.P.; MONTEIRO, M. P.; FAÇANHA, M. C.; SILVEIRA, L.; FONTELES, M. M. F. Reações transfusionais em um hospital Cearense acreditado: uma abordagem em hemovigilância. **Arquivos de Medicina**, v. 28, n. 4, p. 99-103, 2014.

BRASIL. Resolução da diretoria colegiada nº 51, de 29 de setembro de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Guia para uso de hemocomponentes 2. ed.**, Brasília, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Hemovigilância: Manual técnico para investigação das reações transfusionais imediatas e tardias não infecciosas**. Brasília: ANVISA; 2007.

PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
Brasil. Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Hemovigilância no Brasil: relatório consolidado 2007-2015**. Brasília: ANVISA; 2016.

EBSERH, **Manual de transfusão sanguínea**. Agência transfusional, Hospital Universitário Lauro Wanderley, 2015.

FREITAS, J. V. D.; ALMEIDA, P. C. D.; GUEDES, M. V. C. Perfil das reações transfusionais em pacientes pediátricos oncológicos. **Revista de Enfermagem UFPE online**. Recife. v. 8, n.9, p. 3030-8, 2014.

GRANDI, J.L.; GRELL, M.C.; ARECO, K.C.N.; BARBOSA, D.A. Hemovigilance: the experience of transfusion reaction reporting in a Teaching Hospital. **Rev Esc EnfermUSP**, 2018.

KATO, H.; URUMA, M.; OKUYAMA, Y.; FUJITA, H.; HANDA, M.; TOMIYAMA, Y.; SHIMODAIRA, S.; KURATA, Y.; TAKAMOTO, S. Incidence of transfusion-related adverse reactions per patient reflects the potencial risk of transfusion therapy in Japan. **Am J ClinPathol**. v. 140, p. 219-224, 2013.

MACEDO E.D.; SILVEIRA V.M.J.; ATHAYDE L.A. Índice de reação transfusional em pacientes submetidos a transfusão em um Hemocentro doNorte de Minas Gerais. **RevBrasPesqCien Saúde**, v. 2, n.2, p. 54-57, 2015.

MEZA, B.P.; LOHRKE, B; WILKINSON, R.; PITMAN, J.P.; SHIRAIISHI, R.W.; BOCK, N.; LOWRANCE, D.W.; KUEHNERT, M.J.; MATARANYIKA, M.; BASAVARAJU, S.V. Estimation of the prevalence and rate of acute transfusion reactions occurring in Windhoek, **Namibia. BloodTransfus**, 2013.

PEDROSA, A. K.; PINTO, F. J.; LINS, L. D.; DEUS, G. M. Reações transfusionais em crianças: fatores associados. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 4, p. 400-406, 2013

REIS, V.N.; PAIXÃO, I.B.; PERRONE, A.C.; MONTEIRO, M.I.; SANTOS, K.B. Monitorização transfusional: análise da prática assistencial em um hospital público de ensino. **Einstein**. v. 14, n. 1, p. 41-46, 2016.

SHARMA, D. K.; DATTA, S.; GUPTA, A. Estudo das reações agudas transfusionais em um hospital universitário de Sikkim: uma iniciativa de hemovigilância. **Revista indiana de farmacologia**, v. 47, n. 4, p. 370, 2015.

SILVA, M.A.; TORRES, G.V.; COSTA, I.K.F.; PESSOA, R.V.S.; MEDEIROS, R.K.S.; OLIVEIRA, A.K.A. Assistência dos Profissionais de saúde frente as reações transfusionais em um hospital universitário. **J Nurs UFPE**, v. 4, n.1, p. 28-33, 2010.

PERFIL DAS REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
SLONIM, A.D.; JOSEPH, J.G.; TURENE, W.M.; SHARANGPANI A, L.N.L.  
**Blood transfusions in children:** a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion*, v. 48, p. 73-80, 2008.  
STEINSVÅG, C.T.; ESPINOSA, A.; FLESLAND, Ø. Eight years with haemovigilance in Norway. What have we learnt? **TransfusApher Sci.** v. 29, n. 3, p. 548-552, 2013.  
VALÉRIO, V. T. D. **Estudo das Reações Transfusionais Agudas em um Hospital Escola de Goiânia-GO- Dissertação (mestrado)** – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, 2015.

## CAPÍTULO 58

# PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Leônia Maria BATISTA<sup>1</sup>

Dafne Dayse Bezerra MACEDO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Orientadora/Professora do DCF/UFPB; <sup>2</sup>Graduanda do curso de Farmácia, UFPB  
leoniab@uol.com.br

**RESUMO:** Devido ao processo de envelhecimento, os idosos estão mais susceptíveis ao surgimento de doenças crônicas e consequentemente à utilização de medicamentos. Este estudo objetivou levantar o “Perfil dos medicamentos mais utilizados por um grupo de idosos em uma Unidade de Saúde da Família do município de João Pessoa-PB”. Trata-se de um estudo transversal e quantitativo. Foi utilizado como instrumento questionários semiestruturados, aplicados a 35 participantes do grupo de idosos, entre os meses de dezembro de 2015 e janeiro de 2016. Os dados foram quantificados pelo programa Microsoft Office Excel Versão 2013. Após a análise dos dados foi observado que 74% dos entrevistados era do gênero feminino; 51%, tinha entre 60-70 anos e 43% entre 71-80 e 49% possuíam ensino fundamental incompleto. A doença mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica 82%. A maioria (89%) fazia uso de medicamentos contínuos; a classe terapêutica prevalente foi a dos anti-hipertensivos 84%; 87% alegou não fazer uso de polifarmácia; 60% afirmou se automedicar, sendo os medicamentos prevalentes os analgésicos 81% e os anti-

inflamatórios 67%. Além disso, 69% adquiriam seus medicamentos na Farmácia comercial e 88% não foram orientados pelo farmacêutico no momento da dispensação. Por fim, 97% consideraram seu estado de saúde ótimo/regular. Assim, essa pesquisa foi relevante para caracterizar o perfil dos medicamentos utilizados pelos idosos do local em estudo.

**Palavras-chave:** Atenção Básica. Idosos. Doenças Crônicas. Terapia Medicamentosa.

## 1 INTRODUÇÃO

A Constituição Federal de 1988 em seu artigo 6º, estabelece que a “educação, saúde, alimentação, trabalho, moradia, lazer, segurança, previdência social, proteção à maternidade e à infância, e assistência aos menos favorecidos” são considerados direitos sociais fundamentais do ser humano (BRASIL, 1988).

De acordo com o Artigo 196 dessa constituição, a saúde passa a ser considerada “direito de todos e dever do Estado”, dessa forma, o estado torna-se o responsável por gerar políticas que objetivem a redução do ocasionamento de doenças e de outros problemas, como também de tornar o acesso às ações e serviços de saúde universal e igualitário, visando sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988).

A implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreu por meio da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que retrata as condições primordiais para promover, proteger e recuperar à saúde do usuário, como também as normas de organização e funcionamento dos serviços correspondentes.

Esse Sistema tem por finalidade garantir assistência integral e gratuita à todos os cidadãos brasileiros (BRASIL, 1990).

De acordo com artigo 7º. da Lei n. ° 8.080/90, as atividades e serviços públicos relacionados à saúde, bem como os serviços de origem privada que fazem parte do Sistema Único de Saúde (SUS), são executados de acordo com as diretrizes previstas no art. 198 da Constituição Federal, seguindo os seguintes princípios: universalidade de acesso, integralidade de assistência, preservação da autonomia das pessoas, igualdade da assistência à saúde, direito à informação, divulgação de informações, utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades, participação comunitária, descentralização político-administrativa, integração em nível executivo das ações de saúde, conjugação dos recursos, capacidade de resolução dos serviços em todos os níveis de assistência e organização dos serviços públicos (BRASIL, 1990).

Já o artigo 6.º da Lei n. ° 8.080/90, estabelece como sendo área de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS) a “formulação da política de medicamentos (...) produtos e substâncias de interesse para a saúde (...)” (BRASIL, 1990). Com isso, observa-se que a Política Nacional de Medicamentos é introduzida como uma parcela primordial da Política Nacional de Saúde, sendo responsável por garantir (BRASIL, 1988) o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais, promovendo seu uso racional e assegurando que estes sejam seguros, eficazes e de qualidade. Esses medicamentos devem estar disponíveis para solucionar grande parte dos problemas que acometem a saúde dos habitantes do

país, os quais são definidos a partir de parâmetros epidemiológicos (BRASIL, 2001).

O medicamento é um elemento de grande importância na promoção da saúde da população, dessa forma, é necessário que ocorra uma organização voltada especificamente para os serviços farmacêuticos (MENDES et al., 2014). Nessa perspectiva, o Conselho Nacional de Saúde aprovou a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Entende-se por Assistência Farmacêutica a associação de medidas direcionadas a promoção, proteção e recuperação da saúde comunitária e individual, e que tenha o medicamento como produto fundamental, enfatizando seu uso racional e acesso (BRASIL, 2004).

A Assistência farmacêutica compreende um sistema complexo que envolve aspectos técnicos, assistenciais, logísticos, tecnológicos, culturais, sociais, políticos e econômicos (BRUNS; LUIZA; OLIVEIRA, 2014). Tal sistema envolve um ciclo que abrange a seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, controle de qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e análise de sua utilização, com o objetivo de obter resultados concretos, bem como de que promovam a melhoria da qualidade de vida da população (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Dessa maneira, é necessário que as Unidades de Saúde obtenham farmácias com condições físicas adequadas, e que tenham recursos materiais e humanos que objetivem promover a associação dos serviços e o aperfeiçoamento das ações de Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009).

A Atenção Básica à Saúde (ABS) é definida como um conjunto de medidas de saúde, que incluem as esferas individuais e coletivas, e que possuem o intuito de diagnosticar, tratar, reabilitar, reduzir danos e proporcionar a conservação do estado de saúde do indivíduo. Essas ações buscam executar uma atenção integral que promova modificações no atual contexto em que a saúde pública se encontra (BRASIL, 2011). Ela é orientada a partir de uma diversidade de fundamentos, tais como a universalidade e acessibilidade dos serviços, integralidade, humanização, responsabilização, igualdade e participação popular (BRASIL, 2009).

Por meio desses fatores, verifica-se que quando suas ações são executadas de forma correta, a ABS promove uma melhora significativa da qualidade de vida da população. No Sistema Único de Saúde (SUS) cada serviço de atenção possui sua importância, no entanto, a prática a Atenção Básica deve ser priorizada, tendo em vista que ela é responsável por promover um melhor funcionamento e organização do sistema público de saúde (BRASIL, 2009).

Nesse contexto, o Programa de Saúde da Família (PSF) foi criado em 1994 com o objetivo de reorganizar a Atenção Básica de Saúde do País, sendo baseada nas diretrizes do Sistema Único de Saúde, e desfazendo o modelo de assistência direcionado a cura de doenças (BRASIL, 2011; VIEIRA; FERREIRA, 2015). Posteriormente o PSF deixou de ser considerado programa e passou a ser denominado Estratégia Saúde da Família (ESF). A ESF tem por finalidade aprimorar as condições do processo saúde-doença da sociedade, dando ênfase às práticas responsáveis por promover e prevenir os seus problemas, melhorando assim sua qualidade de vida.



Essa estratégia é diferencial, pois trata a comunidade e a família como prioridades, desse modo tornando-se indispensável para o sistema de saúde (MAGNAGO e PIERANTONI, 2015).

Na ESF a atenção à saúde passou a ser exercida por uma equipe multiprofissional (composta por profissionais de diversas áreas), que desenvolvem suas habilidades de forma associada e interdisciplinar (BRASIL, 2009), sendo composta por um médico generalista, um auxiliar de enfermagem, um enfermeiro, quatro a seis agentes comunitários de saúde e um cirurgião-dentista (BARRETO et al., 2012), tendo como referência um território, de maneira que cada equipe se torna encarregada de acompanhar e atender a população adscrita daquele local, numa estrutura de clientela, em uma área específica (SOUZA, 2014). A adscrição da população é um sistema de aproximação entre os profissionais da equipe de saúde e os usuários/ ou família, que objetiva promover um melhor cuidado e efeito terapêutico dos mesmos (BRASIL, 2011).

A ESF além de promover o atendimento do indivíduo, executa uma diversidade de ações educativas, como a implantação de projetos sociais. Essas ações são realizadas com o intuito de interferir no processo saúde-doença, assim promovendo uma melhoria na qualidade de vida do usuário (BRASIL, 2008).

Nessa perspectiva, foi implantando na ESF os grupos de idosos, levando em consideração que esses grupos possibilitam uma troca de experiências entre o idoso e a comunidade, conseqüentemente fazendo com que esse

indivíduo observe sua importância na sociedade e tenha uma melhor qualidade de vida (RIZZOLLI; SURDI, 2010).

A população mundial de idosos está em constante crescimento, fator este que ocorre devido a redução das taxas de natalidade, mortalidade e aumento da expectativa de vida. Evidencia-se que em 2025 o Brasil irá ultrapassar os 30 milhões de indivíduos com 60 anos ou mais de idade, assim sendo considerado o sexto país do mundo com a maior população de idosos (BRASIL, 2010). Esse aumento da faixa etária é caracterizado por grandes modificações no processo saúde-doença e representa um grande desafio para as mais diversas esferas da ciência (DEL LUCA; MARTINEZ; BASTOS, 2012).

A mudança no perfil de faixa etária da população exige que sejam realizadas modificações no modelo de atenção à saúde dos idosos no Brasil, tendo em vista que o processo de envelhecimento populacional está relacionado ao aumento dos índices de doenças crônicas não-transmissíveis, como: hipertensão arterial, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral, demência, neoplasias, entre outras. Essas doenças podem transformar-se em problemas de maior duração, com isso, para promover a manutenção dessa linha de cuidado é necessário uma série de recursos materiais e humanos (MARIN et al., 2008 apud FOCHAT et al., 2012).

Em relação à saúde do idoso, diversos aspectos são considerados relevantes, tais como os clínicos, sociodemográficos e funcionais, entretanto, a farmacoterapia é um dos mais relevantes, visto que a população idosa é a que mais consome medicamentos em todo o mundo (GALATO et al., 2010; HEUBERGER; CAUDELL, 2011).

Dessa forma, estudos mostram que esses indivíduos estão sujeitos a polifarmacoterapia, que é o tratamento feito a partir da utilização de vários medicamentos de forma simultânea (COSTA et al., 2015). No entanto, observa-se que essa polifarmacoterapia pode gerar diversos problemas, como a não adesão ao tratamento adequado, aumento de reações adversas, um maior custo com medicações e internações, e um aumento no risco de ocorrência de interações medicamentosas (COSTA; PEDROSO, 2011).

Dessa forma, as doenças crônicas não-transmissíveis fazem com que os idosos necessitem de um acompanhamento especializado prolongado ou permanente, evidenciando que esses indivíduos são altamente dependentes dos profissionais da área de saúde para a manutenção da sua vida (DA LUZ; LIMA; MONTEIRO, 2013).

Com isso, a Estratégia em Saúde da Família (ESF), por meio da presença de equipes multiprofissionais, introduz medidas de atuação, admissão de políticas públicas, ações coletivas, organização e programação dos serviços de saúde do idoso, intervindo de maneira positiva na adesão e no acesso do usuário ao tratamento (GOMES; SILVA; SANTOS, 2010).

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar o perfil dos medicamentos mais utilizados por um grupo de idosos em uma Unidade de Saúde da Família (USF) do município de João Pessoa-PB.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

O trabalho consistiu em um estudo transversal e quantitativo, sendo desenvolvido no período de dezembro de

2015 a janeiro de 2016. Os dados foram coletados tendo como instrumento um questionário semiestruturado contendo 16 questões objetivas e subjetivas, sendo acompanhado de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A amostra utilizada conteve 35 idosos integrantes do Grupo de Idosos da Unidade de Saúde da Família Colibris com idade igual ou superior a 60 anos.

Fizeram parte deste estudo indivíduos participantes das atividades do Grupo de Idosos da Unidade de Saúde da Família Colibris (USF-colibris) e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Não fizeram parte os indivíduos que não possuíam capacidade cognitiva de responder aos questionários ou que se recusaram a assinar o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) disponibilizado pelo pesquisador.

O estudo foi realizado durante as reuniões do grupo de idosos, e durante o momento de realização das atividades físicas.

Os dados foram sumarizados por análise percentual e tabulados no Microsoft Office Excel 2010, representados na forma de gráficos e tabelas no Microsoft Office Word versão 2013.

O estudo foi submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba e aprovado sob o protocolo nº 0647/15

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Após a análise dos dados foi possível categorizar os resultados em tais categorias: perfil sociodemográfico, perfil de

adoecimento, perfil dos medicamentos mais utilizados e autopercepção do estado de saúde.

Os primeiros pontos abordados com os entrevistados foram gênero, idade e escolaridade. De acordo com os resultados encontrados, foi observado que cerca de 74 % dos entrevistados era do gênero feminino e 26% do gênero masculino.

Um estudo realizado por Schiling et al., (2015) na cidade de Ijuí-RS com idosos adscritos em uma Estratégia de Saúde da Família assemelha-se aos resultados encontrados mostrando que dos 209 idosos entrevistados a maioria 68% era composta por mulheres. Tal resultado pode ser explicado devido a ocorrência do processo de feminização gerado pelo aumento da expectativa de vida do sexo feminino (ANDRADE; FERNANDES, NÓBREGA, 2010). A prevalência do gênero feminino também pode ter ocorrido devido a uma maior preocupação com o autocuidado, estado de saúde e ampliação do círculo de amizades. Dessa forma, pode-se supor que os idosos do gênero masculino na maioria dos casos não participam das atividades dos grupos em decorrência das representações sociais e culturais impostas (SILVA et al, 2011).

As idades foram categorizadas em três grupos etários: 60 a 70, 71 a 80, >80 anos. De acordo com a análise dos dados, foi verificado que 51,% dos entrevistados possuía idade de 60 a 70 anos, 43,% de 71 a 80 e 6,% com faixa etária superior a 80 anos.

Os resultados assemelham-se com o estudo realizado por Silva; Oliveira (2009) com 30 indivíduos de um Grupo de idosos de uma Unidade de Saúde da família do município de

João Pessoa, onde o mesmo mostrou que a maioria dos entrevistados 43% possuía faixa etária entre 61 e 70 anos.

Esse número constata que a diminuição da taxa de mortalidade, da taxa de fecundidade e o aumento da expectativa de vida são os fatores responsáveis pelo aumento de um perfil demográfico mais envelhecido (MORAES, 2012). Além disso, a prevalência desses grupos etários pode ter ocorrido em decorrência da facilidade de deslocamento dos indivíduos até o local de realização das atividades do grupo.

Quando se avaliou o nível de escolaridade dos idosos, verificou-se que 49,% possuía ensino fundamental incompleto, e que 17,% não eram alfabetizados.

Assim, é possível observar a prevalência de um baixo índice de escolaridade nessa faixa etária, fator este que também foi observado no estudo realizado por Bonamigo et al., (2010) em uma cidade do interior do Rio Grande do Sul, onde o mesmo relatou que a maioria (79%) dos 28 idosos entrevistados possuía Ensino Fundamental Incompleto.

Diante disso, tal resultado pode estar associado ao fato de que os idosos da década de 30 e 40 não possuíam muitas oportunidades de estudar quando jovens, principalmente em decorrência da ausência de políticas educacionais, bem como devido as desigualdades sociais (CAMPOS et al., 2009).

A próxima etapa foi avaliar o perfil de doenças que mais acometiam os idosos entrevistados, verificando-se um predomínio da hipertensão arterial sistêmica com 82%, diabetes *mellitus* 21%, artrose 21%, osteoporose 21%, dislipidemias 21% e 21% hipertensão/diabetes *mellitus*.

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença associada à diversas alterações estruturais e fisiológicas do sistema

cardiovascular, sendo tais modificações causadas pelo processo de envelhecimento (DANTAS, 2011). Esses dados corroboram com o estudo realizado por Clares et al., (2011), que demonstra a prevalência de hipertensão arterial sistêmica em 48% dos 52 idosos adscritos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Fortaleza-CE. Diante disso, a alta prevalência de Hipertensão arterial torna-se um fator de risco para o surgimento de Acidente Vascular Encefálico (AVE) (MEDEIROS et al, 2011).

O diabetes mellitus é uma doença caracterizada por modificações no metabolismo dos açúcares, que consequentemente provocam o aumento da glicose sanguínea (hiperglicemia). O índice de casos de diabetes está relacionado ao aumento da faixa etária, assim sendo prevalente em pessoas acima de 60 anos, bem como em decorrência de sobrepeso, hábitos alimentares, inatividade física, fatores genéticos, entre outros (BRASIL, 2014; MALTA et al., 2017).

Os dados analisados evidenciaram que cerca de 20% dos usuários entrevistados informaram possuir algum tipo de doença articular ou ósseo, como artrite, artrose e osteoporose. Um estudo realizado por Pimenta et al. (2015) mostrou que mais de 20,0 % dos 385 entrevistados possuíam problemas articulares, mais de 15% diabetes e mais de 10% osteoporose.

Além disso, esse estudo verificou que 21% dos entrevistados apresentaram simultaneamente hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Um levantamento realizado por Santos Júnior et al. (2013) no município de Santa Cruz-RN mostrou que cerca de 19,4% dos 418 idosos cadastrados em um grupo de convivência afirmaram possuir diabetes e hipertensão arterial concomitantemente, assim

sendo esses valores assemelham-se aos resultados encontrados nesse estudo.

O colesterol elevado é um fator de risco que acomete a população idosa de maneira significativa. Um levantamento feito pelo Ministério da Saúde mostra que cerca de 26% dos indivíduos acima de 60 anos possuem altas taxas de colesterol (BRASIL, 2014).

A partir dos resultados, pode-se constatar que a idade avançada é um fator que torna essa população susceptível a adquirir doenças crônicas, principalmente devido à perda progressiva das funções sistêmicas, conseqüentemente retirando o indivíduo do estado de homeostase e assim aumentando o uso dos serviços de saúde.

O aumento da incidência de doenças crônicas e o surgimento de manifestações clínicas desenvolvidas mediante o avançar da idade são os principais responsáveis pela utilização de medicamentos de uso contínuo pelos idosos (SECOLI, 2010). Além de serem os maiores consumidores de medicamentos, esse grupo etário apresenta um maior índice de comorbidades, sendo este termo designado quando há ocorrência de mais de um tipo de doença simultaneamente (SILVA et al., 2012).

Assim, considerando que um grande percentual de idosos entrevistados apresenta doenças crônicas, e que para o seu controle se faz necessário o uso contínuo de medicamentos, o próximo ponto levantado foi se os entrevistados faziam uso de medicamentos contínuos, e quais foram as classes terapêuticas mais utilizadas.



PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

Ao levantar a utilização de medicamentos por parte dos entrevistados, foi verificado que 89% (n=31) faziam uso de medicamento contínuo e 11% (n=4) não utilizavam. Um estudo realizado por Silva et al., (2011), corrobora aos resultados encontrados, uma vez que mostrou que cerca de 80% dos 65 idosos entrevistados confirmaram fazer uso contínuo de medicação contínua.

Os dados constataram que as classes de medicamentos mais utilizadas pelos integrantes do grupo foram: anti-hipertensivos 84%, hipoglicemiantes 23%, hipolipemiantes 23%, gastroprotetores 23% e vitaminas 13%.

Um estudo realizado por Henriques; Santos; Belém (2015) em um município do interior da Paraíba também mostrou que 84% dos idosos participantes de um grupo da terceira idade afirmaram utilizar medicamentos para o controle da pressão arterial.

Jacondino (2013), ao verificar os medicamentos utilizados por 110 idosos com Síndromes Metabólicas assistidos pela Estratégia Saúde da Família mostrou que a maioria 51,0% fazia uso de hipolipemiantes, assim divergindo dos valores encontrados nesse estudo.

A próxima etapa foi avaliar o cumprimento do esquema posológico dos medicamentos de uso contínuo utilizados pelos idosos.

Entende-se por posologia o modo de utilização dos medicamentos, ou seja, quantas vezes ao longo do dia ele deve ser consumido, qual período de duração da farmacoterapia e qual a quantidade de medicamento a ser consumida diariamente. A posologia pode variar de acordo com as

condições do usuário, como medicamentos utilizados e o problema de saúde a ser tratado (BRASIL, 2007).

De acordo com a análise dos dados 87% (n=27) dos entrevistados afirmaram utilizar os medicamentos de acordo com as indicações médicas, obedecendo os critérios de doses e horários.

Um estudo realizado por Camilo em (2008) mostrou que a maioria (82%) dos 22 idosos entrevistados possuíam conhecimento sobre o uso correto da farmacoterapia.

A grande quantidade de medicamentos utilizados em associação com as modificações fisiológicas e anatômicas são fatores que tornam os idosos não susceptíveis a seguir o regime terapêutico de maneira adequada (PALMA, 2012).

Assim verifica-se o quão importante são os grupos de idosos para a geração de um tratamento medicamentoso correto e eficaz, dessa forma, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos. Entretanto, esse fator positivo não dispensa a orientação dos profissionais de saúde, em especial do farmacêutico mediante a dispensação desses medicamentos.

O próximo ponto avaliado foi a utilização diária de vários medicamentos (polifarmácia) pelos entrevistados. Nesse estudo considerou-se polifarmácia como sendo o uso de 5 ou mais medicamentos (CARVALHO et al., 2012).

A utilização da polifarmacoterapia em determinados casos é necessária para a manutenção da qualidade de vida dos idosos, tendo em vista que os mesmos necessitam de vários medicamentos devido à alta prevalência de doenças crônicas e sintomas decorrentes dessas. No entanto, é necessário que a polifarmácia seja executada obedecendo todos os critérios, isso porque o uso concomitante de vários

medicamentos aumenta a probabilidade de ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas (COSTA; PEDROSO, 2011).

Por meio da análise dos dados, verificou-se que 87% dos entrevistados não faziam o uso da polifarmácia e 13,0% faziam o uso da mesma. Assim, foi observado o baixo índice de polifarmácia entre os integrantes do grupo de idosos. Esse resultado assemelha-se ao estudo realizado por Neves et al., (2013) com idosos de uma Estratégia em Saúde da Família (ESF) na cidade do Recife-PE, que afirma que dentre os 400 idosos entrevistados apenas 12,0% faziam o uso da polifarmácia. Esse estudo mostra que o acompanhamento do idoso pela ESF pode estar associado a uma diminuição significativa da polifarmácia.

O próximo ponto a ser avaliado foi se os idosos faziam uso de medicamentos sem prescrição médica (automedicação).

Automedicação é o termo designado para indicar a utilização de medicamentos sem prescrição médica. Dessa forma, o usuário passa a fazer uso de um determinado medicamento por conta própria (VITOR et al., 2008).

A ocorrência de automedicação na população de idosos é extremamente preocupante, tendo em vista que os mesmos com a chegada da velhice passam a possuir muitas dores pelo corpo, dessa forma, fazendo com que se automediquem. Esse consumo se dá principalmente devido a facilidade de aquisição desses medicamentos, dessa maneira, induzindo esses indivíduos a comprarem sem preocupar-se com os malefícios gerados por esse uso indiscriminado (DA LUZ; LIMA; MONTEIRO, 2013).

Além desses fatores, o envelhecimento também é responsável por alterar as funções sistêmicas dos idosos, assim interferindo na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, conseqüentemente fazendo com que os mesmos corram riscos ao ingerir medicamentos sem orientação médica (FLORES; BENVENÚ, 2008).

Conforme a análise dos resultados, foi observado que 60,0% (n=21) dos idosos entrevistados faziam uso de medicamentos sem prescrição médica, enquanto que 40,0% (n= 14) não utilizam nenhum medicamento que não fosse o prescrito pelo médico.

Uma pesquisa realizada por Silva et al., 2014 com um grupo de idosos mostra que dentre os 47 entrevistados 42,5% realizavam automedicação, assim mostrando um valor inferior ao encontrado nesse estudo.

De acordo com os dados analisados, foi observado que 81% (n=17) faziam uso de analgésicos, 67% (n=14) anti-inflamatórios e apenas 14% (n=3) de outros medicamentos, como laxantes, antiácidos e vitaminas.

Esse estudo assemelha-se com o realizado por Santello et al.,(2013), que mostra que dentre os 122 idosos entrevistados, 76% afirmaram usar analgésicos, e 54% afirmaram usar medicamentos da classe dos anti-inflamatórios.

Com base nos dados é possível inferir que a alta prevalência de utilização de analgésicos e anti-inflamatórios pode ser devido as dores musculares e articulares existentes entre esses indivíduos, em decorrência do processo de envelhecimento (CASCAES; FALCHETTI; GALATO, 2008; LOYOLA; FILHO; LIMA-COSTA, 2006; SANTOS et al., 2013).

No entanto, a utilização de Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) pela população idosa é um fator preocupante, tendo em vista que essa classe de medicamentos pode ser responsável pelo surgimento de complicações graves, tais como problemas renais, hepáticos, gástricos, entre outros (BANDEIRA; PAI; OLIVEIRA, 2013).

Um outro ponto a ser investigado foi a forma de aquisição de medicamentos por idosos.

O estudo dos dados mostrou que 69% dos idosos entrevistados adquiriam seus medicamentos na Farmácia Comercial, 51% dos idosos adquiriam os medicamentos na farmácia popular e 14% dos entrevistados informaram adquirir seus medicamentos na própria Unidade de saúde.

Um estudo realizado por Baldoni (2010) com idosos atendidos pelo Sistema Único de Saúde mostrou que 46,8% dos entrevistados adquiriam seus medicamentos nas farmácias do serviço público de saúde.

O fato da grande maioria dos entrevistados adquirirem seus medicamentos na farmácia comercial pode ser explicado pelo fato de que nem todos os medicamentos prescritos são disponibilizados pelo sistema público de saúde. Assim, a farmácia popular é muito importante nesse processo, tendo em vista que nela são disponibilizados medicamentos usados no tratamento de diversas doenças crônicas prevalentes, como diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia. Por fim, esses medicamentos possuem um menor custo, assim podendo ser mais acessíveis para a população.

A dispensação de medicamentos é caracterizada como uma prática em que o profissional farmacêutico irá relatar qual a forma mais indicada para a utilização da farmacoterapia do

usuário, dessa forma, promovendo o seu uso racional (ANGONESI; RENNÓ, 2011).

De acordo com os dados, 88,0% (n=30) dos entrevistados não foram orientados pelo profissional farmacêutico no momento em que o medicamento foi dispensado, e apenas 12,0% (n=4) confirmaram ter recebido algum tipo de informação.

Um estudo realizado por Baldoni (2010) mostrou que dentre os idosos atendidos pelo SUS, apenas 13% afirmaram receber orientação do profissional farmacêutico no momento da dispensação.

A autopercepção da condição de saúde é um fator de grande relevância na qualidade de vida do idoso. Tal fato é responsável por demonstrar de maneira concreta como o indivíduo se sente fisicamente e cognitivamente, conseqüentemente demonstrando como anda seu estado saúde-doença (SILVA; JUNIOR; VILELA, 2014). Assim, o último ponto a ser avaliado foi sobre a autopercepção do estado de saúde dos entrevistados, verificando-se que a maioria (97,14%) consideraram seu estado de saúde ótimo ou regular.

Um estudo realizado por Rigo et al. (2017) com 301 idosos acompanhados por equipe Estratégia Saúde da Família mostrou que cerca de 92% consideravam seu estado de saúde atual como bom e/ou regular, mostrando-se semelhante a essa pesquisa.

A partir dos resultados, pode-se constatar a importância dos grupos de idosos, tendo em vista que os mesmos ao proporcionarem uma série de atividades educativas aos idosos, acabam contribuindo para o melhoramento da sua qualidade de vida. No entanto, essa autopercepção ótima ou regular é

contraditória, visto que a maioria dos entrevistados possuem doenças crônicas.

## **4 CONCLUSÕES**

Diante desses resultados, conclui-se que os integrantes do grupo de idosos em sua maioria eram do gênero feminino, com idades entre 60-70 e 71-80 anos e ensino fundamental incompleto.

Em relação aos problemas de saúde, as doenças mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes, doenças articulares e ósseas, e dislipidemias. Quanto ao uso de medicação contínua, a maioria fazia uso, havendo a prevalência das classes dos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais, hipolipemiantes e gastroprotetores.

Quanto ao seguimento da farmacoterapia, a maioria alegou seguir as recomendações médicas, seguindo o regime posológico. Sobre o uso de polifarmacoterapia, a minoria dos entrevistados utilizavam mais de 5 medicamentos concomitantemente. Houve o predomínio de automedicação, principalmente de medicamentos das classes dos analgésicos e anti-inflamatórios.

Em relação a autopercepção do estado de saúde, a maioria dos entrevistados consideraram sua saúde boa ou regular, contudo, a maioria dos entrevistados possuíam doenças crônicas, sendo tal fato um interferente na qualidade de vida desses indivíduos.

Assim, os grupos de idosos acompanhados pela Estratégia Saúde da Família são responsáveis por proporcionar a melhora da qualidade de vida, promover a ressocialização e

PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE  
IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO  
PESSOA-PB

maior conhecimento sobre a saúde. Assim, diminuindo os riscos gerados pela chegada da velhice, como: a utilização errônea de medicamentos, surgimento de reações adversas e interações medicamentosas.

A implantação de grupos de idosos é uma ação que acrescenta no surgimento de uma população de idosos mais saudável, conseqüentemente diminuindo os custos com medicamentos e serviços de saúde.

A figura do profissional farmacêutico é de grande importância nesse processo, tendo em vista que o mesmo é responsável por direcionar os usuários a respeito de sua terapia medicamentosa, conseqüentemente promovendo o uso racional de medicamentos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, A.N.; FERNANDES, M.G.M.; NÓBREGA, M.M.L. Determinantes de fragilidade no idoso: uma revisão sistemática. **Online Brazilian Journal of Nursing**. v.9, n.1, p.1-13, 2010. Acesso em 16 fevereiro de 2016.
- ANGONESI, D.; RENNÓ, M.U.P. Dispensação Farmacêutica: proposta de um modelo para a prática. **Ciência & Saúde Coletiva**. v,16, n.9, p.3883-3891, 2011.
- BALDONI, A.O. Estudos de utilização de medicamentos em idosos atendidos pelo Sistema Único de Saúde. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2010.
- BANDEIRA, V.A.C.; PAI, C.T.D.; OLIVEIRA, K.R. Uso de anti-inflamatórios não esteroides por idosos atendidos em uma Unidade de Estratégia de Saúde da Família do município de Ijuí (RS). **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**. v. 10, n. 2, p. 181-192. Passo Fundo, 2013.
- BARRETO, I.C.H. et al. Gestão Participativa no SUS e a Integração Ensino, Serviço e Comunidade: a experiência da Liga de Saúde da Família. Fortaleza, CE. **Saúde e Sociedade**.v.21, supl.1, p.80-93. São Paulo, 2012.



PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

BONAMIGO, E.C.B. et al. Perfil, hábitos de vida, patologias e medicamentos em uma população idosa do interior do estado do Rio Grande do Sul. **Revista contexto & saúde Ijuí**. Editora Unijuí; v. 10 n. p. 77-80. 2010.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 338 de 6 de maio de 2004**. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, 2004.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado, 1988.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. v.1 Brasília, 2014.

BRASIL. **Lei n. 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da Saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 20 set. 1990a. Seção 1, p. 18055- 18059.

BRASIL. **Manual de estrutura Física das Unidades Básicas de Saúde. Saúde da Família**. Brasília-DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa revela que 57,4 milhões de brasileiros têm doença crônica. 2014. Disponível em:< <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/12/pesquisa-revela-que-57-4-milhoes-de-brasileiros-tem-doenca-cronica>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plano De Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) No Brasil 2011-2022. Brasília, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de medicamentos**. Brasília, DF, 2001.

BRASIL. **Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Sinopse do Censo Demográfico 2010. Brasília – DF, 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm>? >.

BRASIL.. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Caderno do Professor. Projeto educação e promoção da saúde no contexto escolar: o contributo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o uso racional de medicamentos. Brasília-DF, 2007.

BRASIL.Ministério da Saúde: O SUS no seu município garantindo saúde para todos. 2.Ed. Brasília-DF 2009.

BRUNS, S.F; LUIZA, V.L; OLIVEIRA, E.A. Gestão da assistência farmacêutica em municípios do estado da Paraíba (PB): olhando a aplicação de recursos públicos. **Revista Administração Pública**.v.48, n.3, p.745-765. Rio de Janeiro-RJ, 2014.

PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

- CAMILO, Ana Semira Fernandes. Grupo de idosos como estratégia para adesão ao Plano terapêutico de hipertensos e diabéticos. **Monografia apresentada ao Corpo Docente do Curso de Especialização em Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial**. Escola de Saúde Pública do Ceará, 2008.
- CAMPOS, F. G. et al. Distribuição espacial dos idosos de um município de médio porte do interior paulista segundo algumas características sócio-demográficas e de morbidade. **Cadernos de Saúde Pública**.v. 25, n. 1, p. 77-86. Rio de Janeiro, 2009.
- CARVALHO, M.F.C. et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo - Estudo SABE. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v.15, n.4, p. 817-27. São Paulo, 2012.
- CASCAES, E.A.; FALCHETTI, M.L.; GALATO D. Perfil da automedicação em idosos participantes de grupos da terceira idade de uma cidade do sul do Brasil. **Arquivos Catarinenses de Medicina**.V.37, n.1, p.63-9, 2008.
- CHESANI, F. et al. Condição De Saúde De Idosos Adscritos Na Estratégia Saúde Da Família N°10 Do Município De Itajaí-Sc. **Revista Científica da Federação Internacional de Educação Física**. v.83, 2013.
- CLARES, J.W.B.et al. Perfil dos idosos cadastrados em uma unidade de saúde da família de Fortaleza-CE. **Revista Rene**.v.12, p. 988-994. Fortaleza ,2011.
- CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA. Propostas. Atenção Farmacêutica no Brasil: “Trilhando Caminhos”. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2002.
- COSTA, F.M; DONÁ, F.; PAULINO, C.A. Interações medicamentosas em idosa vestibulopata: relato de caso. **Revista Equilíbrio Corporal e Saúde**. v.5, n.1, p.49:59, 2015.
- COSTA, S.C; PEDROSO, E.R.P.A prescrição de medicamentospara idosos internados em serviço de clínica médica: atualização. **Revista Medica Minas Gerais**. v.21, n.2, p.201-14, 2011.
- DA LUZ, D.J.; LIMA, J.A.S.; MONTEIRO, L. G. Automedicação no idoso. Universidade Superior de Saúde. Mindelo, 2013.
- DANTAS, A. O. Hipertensão arterial no idoso: fatores dificultadores para a adesão ao tratamento medicamentoso. **Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de especialização em Atenção Básica em Saúde da família, Universidade Federal de Minas Gerais**, 2011.
- DEL LUCA, G.F; MARTINEZ, A.D; BASTOS, G.A.N. Perfil do idoso dependente de cuidado domiciliar em comunidades de baixo nível socioeconômico de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**. v.17, n.5, p.1159-65, 2012.

PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

- FLORES, V.B.; BENVENÚ, A.L. Perfil de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, RS. **Caderno de Saúde Pública**. v.24, p. 1439-46, 2008
- FOCHAT, R.C et al. Perfil de utilização de medicamentos por idosos frágeis institucionalizados na Zona da Mata Mineira, Brasil. Minas Gerais, 2012.
- GALATO, D; SILVA, E.S; TIBURCIO, L.S. Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**. v.5, n.6, p.2899-905, 2010.
- GOMES, T.J.O; SILVA, M.R.V; SANTOS, A.A. Controle da pressão arterial em pacientes atendidos pelo programa Hiperdia em uma Unidade de Saúde da Família. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v.17, n.3, p. 132-139, 2010.
- HANAUER, Gisele Natalí. Interações entre fármacos x nutrientes em um grupo de idosos do município de Humaitá – RS. **Trabalho de conclusão de curso, apresentado para obtenção do grau no curso de Nutrição, Universidade do Extremo Sul Catarinense**, 2009.
- HENRIQUES, A.D.S.; DOS SANTOS, T.S.D.; BELÉM, L.F. Perfil farmacoterapêutico entre idosos de um grupo de vivência. **Anais IV CIEH**. v.2, 2015, ISSN 2318-0854.
- HEUBERGER, R.A; CAUDELL, K. Polypharmacy and nutritional status in older adults: a cross-sectional study. **DrugsAging**. v.28, n.4, p.315-23, 2011.
- JACONDINO, Camila Bittencourt. Adesão ao Tratamento medicamentoso a não medicamentoso em Idosos Portadores de Síndrome Metabólica acompanhados na Estratégia Saúde Da Família. **Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, 2013.
- LOYOLA, A.I.; FILHO, U.E.; LIMA-COSTA, M.F. Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte. **Caderno de Saúde Pública**. V.22, n.12, p. 2657-67, 2006.
- MAGNAGO, C; PIERANTONI, C.R. Dificuldades e estratégias de enfrentamento referentes à gestão do trabalho na Estratégia Saúde da Família, na perspectiva dos gestores locais: a experiência dos municípios do Rio de Janeiro (RJ) e Duque de Caxias (RJ). v. 39, n. 104, p. 9-17. Rio de Janeiro, 2015.
- MALTA, C.M. et al. Fatores associados ao diabetes autorreferido segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista de Saúde Pública**. V.51 Supl 1:12s, 2017.

PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA-PB

- MARIN, M.J.S. et al. Caracterização do uso de medicamentos entre Idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. **Caderno de Saúde Pública**.v.24, n.7, p.1545-55, 2008.
- MEDEIROS, C. A. M. et al. Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. **Revista Associação Médica Brasileira**. v.57, n.5, 2011.
- MENDES, S.S. et al. Contribuições para a assistência farmacêutica: relato de uma experiência no Programa PET-Saúde. **Revista Medica de Minas Gerais**. v.24, (Sup1): S19-S24, 2014.
- MORAES, E.N. Atenção à saúde do idoso: aspectos conceituais. **Organização Pan-Americana da Saúde-Representação Brasil**. Brasília\_DF, 2012.
- NEVES, S.J.F. et al. Epidemiologia do uso de medicamentos entre idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**. v.47, n.4. São Paulo-SP, 2013.
- PALMA, Cristina Maria Alves. O Enfermeiro como gestor do regime medicamentoso do idoso. Beja, 2012.
- PIMENTA, F.B. et al. Fatores associados a doenças crônicas em idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**. Minas Gerais, v.20, n.8, p.2489-2498, 2015.
- RIGO, L. et al. Autopercepção da qualidade de saúde e satisfação de idosos acompanhados por equipe Estratégia Saúde da Família. **Einstein**.V.15,n.4, p.428-34, 2017.
- RIZZOLLI, D.; SURDI, A.C. Percepção dos idosos sobre grupos de terceira idade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro-RJ, 2010.
- SANTELLLO, F.H.et al. Perfil da automedicação em idosos no Município de Barretos/ São Paulo/ Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**. v..25, n.1, 2013.
- SANTOS JÚNIOR, E.B. et al. Associação entre atividade física, hipertensão arterial e diabetes mellitus em idosos frequentadores de centros de convivência. **Revista Brasileira Pesquisa da Saúde**.v.15, n.2, p. 50-55, abr-jun. Vitória-ES, 2013.
- SANTOS, T.R.A. et al. Consumo de medicamentos por idosos. **Revista de Saúde Pública**. V.47, n.1, p.94-103, 2013.
- SCHILING, J.T.et al. Perfil da População Idosa adscrita numa Estratégia de Saúde da Família. Ijuí, 2015.
- SECOLI, R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v.63, n.1, p.136-40, 2010.

PERFIL DOS MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS POR UM GRUPO DE  
IDOSOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO  
PESSOA-PB

- SILVA, C.C.S.; OLIVEIRA, N.M.C. Perfil Epidemiológico do Grupo de Idosos da USF Cristo Rei – João Pessoa, PB. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 13, n.3, p. 77-84, 2009.
- SILVA, G. O. B. et al. Uso de medicamentos contínuos e fatores associados em idosos de Quixadá, Ceará. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v.15, n.2, p.386-395, 2012.
- SILVA, H.O. et al. Perfil epidemiológico de idosos frequentadores de grupos de convivência no município de Iguatu, Ceará. **Revista Brasileira de Geriatria Gerontologia**. v.14, n.1, p.123-133. . Rio de Janeiro-RJ, 2011.
- SILVA, I.T; JUNIOR, E.P.P.; VILELA, A.B.A. Autopercepção de saúde de idosos que vivem em estado de coresidência. **Revista Brasileira de Geriatria Gerontologia**. v. 17, n.2, p.275-287. Rio de Janeiro-RJ, 2014.
- SILVA, K.O.et al. Perfil da adesão à terapêutica medicamentosa por pacientes geriátricos participantes de um Grupo de Convivência na cidade de Vitória Da Conquista, BA. **Revista InterScientia**.v.2, n.2, p.77-95. João Pessoa-PB, 2014.
- SOUZA, C.D.F. Programa Saúde da Família- PSF: A ação do estado, o cenário de implantação e a importância do território para sua efetivação. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**. v.10, n.18, p. 207 - 215, 2014.
- VIEIRA, M.A; FERREIRA, M.A.M. Análise do processo de trabalho na estratégia saúde da família em relação a operacionalização dos princípios básicos do SUS. Viçosa, 2015.
- VITOR, R.S. et al. Padrão de consumos de medicamentos sem prescrição médica na cidade de Porto Alegre, RS. **Revista Ciências da saúde coletiva**. v.13, p. 737-43, 2008.

## CAPÍTULO 59

# PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Humberto de Moraes GONDIM <sup>1</sup>

Rodrigo Ribeiro Alves CAIANA <sup>2</sup>

Herbert Igor Rodrigues de MEDEIROS <sup>2</sup>

Juliano Carlo Rufino de FREITAS <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFCG; <sup>2</sup> Orientador/Professor da UFCG.  
humbertobiomedico@gmail.com

**RESUMO:** A infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida pode desencadear a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), uma doença altamente preocupante a nível mundial e que pode trazer intensos impactos negativos aos indivíduos acometidos. Uma forma de otimizar o seu combate é direcionar as ações de saúde por meio de estudos epidemiológicos. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento do perfil epidemiológico dos casos de AIDS notificados no estado da paraíba nos últimos 10 anos. Para isso foi feito um estudo epidemiológico retrospectivo de caráter descritivo e exploratório utilizando os dados presentes nas bases de dados do SINAN, SIM, Siscel e Siclom notificados no referido período. Ao todo foram notificados 4.384 casos de AIDS na paraíba, uma média de detecção no valor de 459,33 novos casos por ano. O sexo masculino foi o principal acometido, notando-se uma tendência dos casos se concentrarem cada vez mais nos homens. Além disso, houve um maior acometimento de indivíduos da raça/cor parda com baixa escolaridade (ensino fundamental incompleto), sendo a

principal forma de exposição dos homens a relação heterossexual. A construção deste perfil epidemiológico mostra-se como um importante instrumento no auxílio do direcionamento das ações de promoção, prevenção, proteção e recuperação de saúde, buscando indicar os pontos mais necessitados de intervenção no sistema, visando, assim, a minimização do aparecimento de novos casos no estado.

**Palavras-chave:** HIV, Epidemiologia, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo HIV, bem como o desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS), apresentam-se como problemas de grande preocupação para a esfera da saúde pública mundial, uma vez que se nota um aumento crescente no número de casos destes agravos. Mesmo se tendo alcançado muitas conquistas e avanços, o enfrentamento da Síndrome continua sendo um desafio tanto à complexidade clínica quanto à questões que envolvem preconceito (FERREIRA; SOUZA; RODRIGUES JÚNIOR, 2015).

O vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) destrói os mecanismos de defesa naturais do corpo humano deixando-o desprotegido, podendo ser facilmente acometido por diversas doenças, constituindo-se a AIDS. Com o passar dos anos tem se notado uma certa transformação nos padrões de aparecimento da infecção pelo HIV tanto do ponto de vista clínico quanto epidemiológico (AFFELDT, SILVEIRA; BARCELOS, 2015).

Os primeiros relatos da AIDS foram publicados em 1981, nos Estados Unidos, quando o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recebeu diversas notificações que relatavam casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (espécie de fungo atualmente nomeada de *Pneumocystis jirovecii*) e de sarcoma de Kaposi em pacientes homossexuais masculinos em estados previamente saudáveis (RACIHD; SCHECHTER, 2017).

Inicialmente, a AIDS era reconhecida como “Doença dos 5H”, uma vez que os hemofílicos, heroinômanos (usuários de heroína injetável), homossexuais, haitianos e hookers (em inglês, prostitutas) representavam os principais grupos de risco para esta infecção (OLIVEIRA; REZENDE, 2012).

Entretanto, os fenômenos de heterossexualização, feminização, interiorização, envelhecimento, juvenização e pauperização dos casos são observados por diversas pesquisas, mostrando que a disseminação desta doença, não privilegia idade, raça, cor, sexo ou credo (GRANGEIRO; ESCUDER; CASTILHO, 2013).

No Brasil a epidemia de AIDS pode ser apresentada em três fases distintas. A primeira foi caracterizada apenas pelos infectados pelo HIV, especialmente homens homossexuais com alto nível de escolaridade, sendo esta época marcada pela utilização do conceito de “grupos de risco”. Na segunda fase, adotou-se o conceito de “comportamento de risco”, devido ao aparecimento de um grande número de contaminação por uso de drogas injetáveis, atingindo um número maior de heterossexuais que, conseqüentemente, caracterizaram a terceira e atual fase, que é marcada pelo aumento de casos no sexo feminino, de pessoas com baixa escolaridade e pela interiorização da AIDS, adotando-se, então, o conceito de “vulnerabilidade” (CAMPOS et al., 2014).



PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

Esta doença está entre as mais devastadoras que existiram, estimando-se que até o ano de 2017 aproximadamente 36,9 milhões de pessoas viviam com HIV/aids no mundo, uma estimativa de três infectados a cada quatro pessoas no mundo. Atualmente se tem o recorde de pessoas com acesso à terapia antirretroviral (TARV), um total de 21,7 milhões de infectados, um aumento líquido de 2,3 milhões de pessoas desde o final de 2016. (UNAIDS, 2018).

O mundo se comprometeu em acabar com a epidemia de AIDS até 2030. Os resultados dos últimos 15 anos mostram que esta meta pode ser alcançada se forem mantidos o ritmo de desenvolvimento de ações de saúde que visem este propósito. Assim, bilhões de dólares de investimento e os esforços coletivos de milhões de profissionais de saúde, assistentes sociais, organizações de base comunitária e os pesquisadores estão trabalhando para esse objetivo (UNAIDS, 2018).

Mesmo assim, entre 1983 e junho de 2015 foram registrados 798.143 casos de AIDS no Brasil, acometendo principalmente homens, um total de 519.183 representando 65,0% dos casos (BRASIL, 2015).

Os dados publicados em junho de 2017 mostraram o aumento dos casos entre estes dois anos, sendo agora registrados um total de 882.810 casos de AIDS no país, mantendo os homens como os principais acometidos (65,3% dos casos), sendo a faixa etária entre 25 e 39 anos a mais representativa para ambos os sexos (BRASIL, 2017).

Os últimos levantamentos epidemiológicos demonstram que no Nordeste existe uma tendência linear de crescimento da taxa de detecção destes casos, uma vez que em 2006 a taxa registrada foi de 11,2 casos/100 mil habitantes, enquanto que

no último ano esta taxa subiu para 15,2 casos/100 mil habitantes, representando um aumento de 35,7% (BRASIL, 2017).

Segundo De Medeiros e colaboradores (2017), a infecção pelo HIV pode trazer aos acometidos significativas perdas, alterações e preocupações ao seu modo de vida, tais como: perdas de confidencialidade, alteração da satisfação com a vida, preocupações com a saúde e medicalização e aceitação do HIV, fatores interferem na qualidade de vida destas pessoas e das que os cercam, especialmente por estar associada a falta de estímulo de exercício e com condições socioeconômicas.

A partir disso é possível identificar a necessidade de um acompanhamento completo de pessoas com diagnóstico de HIV/AIDS, o qual aborde tanto os aspectos clínicos quanto os psicológicos, físicos e sociais (DE MEDEIROS et al., 2017).

Ao analisar a prevalência, a incidência e as tendências da infecção pelo HIV na América Latina e Caribe, García, Bayer e Cárcamo (2014) apontaram a falta de informação, a prevenção e o cuidado com o HIV como importantes questões a serem resolvidas para que se aprimore o combate a esta doença.

Uma forma de aperfeiçoamento destas estratégias de combate da AIDS é a realização e utilização de estudos epidemiológicos, já que estudos deste cunho são capazes de gerar informações que contribuem para o monitoramento do HIV/aids, sendo úteis como subsídio à tomada de decisões nos níveis federal, estadual e municipal (BRASIL, 2017).

A partir da interpretação destes dados, é possível entender como as características sociais, culturais, políticas, econômicas e tecnológicas influenciam no aparecimento desta doença, permitindo-se ainda identificar quais os pontos que

mais requerem intervenções (CALAZANS; PINHEIRO; AYRES, 2018; CUNHA, 2018; FACCHINI et al., 2018; SIMÕES, 2018; TEIXEIRA et al., 2018).

O conhecimento dos pontos mais frágeis no processo de combate da disseminação do HIV/AIDS pode guiar a realização de ações de saúde para o seu combate, destacando-se principalmente aquelas voltadas para o público mais vulnerável, o que aumenta a efetividade destas estratégias, notando-se assim a grande necessidade destas ações (ABREU et al., 2016; MOURA; FARIA, 2017).

Prova disso está no fato de que o custo para o tratamento de DSTs como a AIDS é tão alto que destaca a prevenção como sendo sempre a melhor opção. Assim, programas que direcionem esforços para que se possa entender os fatores sociodemográficos e determinantes sociais que influenciam na vulnerabilidade dos jovens aumentam as chances de elevar o nível de conhecimentos, atitudes e práticas da população (FONTES et al., 2017).

Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento do perfil epidemiológico dos casos de AIDS notificados no estado da paraíba nos últimos 10 anos a fim de contribuir com o desenvolvimento de ações de saúde direcionadas ao público de risco.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo de caráter descritivo e exploratório, com abordagem quantitativa a fim de realizar um levantamento do perfil epidemiológico dos casos notificados de AIDS no estado da Paraíba, Brasil.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Para isso, foram utilizadas as notificações compulsórias dos casos de HIV e de aids no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), os óbitos notificados com causa básica por HIV/Aids (CID10: B20 a B24) no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), os registros do Sistema de Informação de Exames Laboratoriais (Siscel) e os registros do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom).

Os dados em questão foram compilados e disponibilizados pelo Boletim Epidemiológico – Aids e IST, disponibilizado pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), vinculado a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Criado em 1986, o DIAHV tornou-se referência mundial no tratamento e atenção à aids e outras infecções sexualmente transmissíveis, trabalhando para reduzir a transmissão do HIV/aids e das hepatites virais e para promover a qualidade de vida dos pacientes.

Foram considerados os dados notificados disponíveis dos últimos dez anos (entre 2008 e 2018). Devido o processo de atualização dos sistemas, os dados disponíveis constam até a data de 30 de junho de 2017.

Para evitar erros de retardo de notificações, os resultados que levaram em consideração cálculos anuais foram obtidos considerando-se até o último ano em que os dados estão completos (ou seja, até 2016).

Para a interpretação e elaboração de alguns dos resultados da pesquisa foi utilizado o programa Microsoft Excel 2010.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Por se tratar de informações secundárias provenientes de um banco de dados de domínio público, não foi necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Tabela 1.** Casos de AIDS notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM por ano de diagnóstico na Paraíba.

Ano	Homens	Mulheres	Total de casos
2008	233	167	400
2009	262	155	417
2010	265	174	439
2011	283	156	439
2012	339	142	481
2013	309	156	465
2014	329	174	503
2015	389	164	553
2016	319	118	437
2017	176	74	250
Total	2.904	1.480	4.384

Notas: SICLOM utilizado para validação dos dados do SISCEL; SINAN de 1980 até junho/2017, SISCEL de 2000 a junho/2017 e SIM de 2000 a 2016  
Fonte: MS/SVS/Departamento de DST,AIDS e Hepatites Virais.

No período de 2008 a 2018 foram notificados na Paraíba um total de 4.384 casos de AIDS (Tabela 1). Neste período, houve uma média de detecção no valor de 459,33 novos casos por ano. Pode-se notar um certo aumento no número de

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

notificações com o passar dos anos, principalmente nos anos de 2014 e 2015, tendendo a estabilização no ano seguinte.

O sexo masculino é o principal acometido, representando 66,24% dos casos notificados na Paraíba, concordando com o descrito por estudos em outras regiões brasileiras, como os realizados por Soares e Moraes (2014), por Abreu e colaboradores (2016) e por Moura e Faria (2017) que também identificaram um uma predominância do sexo masculino, com valores percentuais de de 59,81%; 54,8% e 66,96% respectivamente.

**Figura 1.** Gráfico representando a razão de sexos de casos de AIDS notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM por ano de diagnóstico na Paraíba.



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST,AIDS e Hepatites Virais.

O gráfico representado na Figura 1 expressa a tendência do aumento na razão de sexos para os casos de AIDS a cada ano, crescendo de 1,4 em 2008 para 2,4 em 2017. Este resultado segue o que é esperado para a população brasileira, uma vez que nos últimos anos se nota um aumento no número

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

de homens infectados ao passo que se tem uma redução desse número para mulheres, resultando em uma expectativa de elevação gradual nos valores da razão de sexo no Brasil (BRASIL, 2017).

Na Tabela 2 encontram-se sumarizados a distribuição dos segundo a raça/cor autodeclarada. A principal raça/cor acometida foi a parda, com um total de 2.256 casos registrados no SINAN, uma representatividade de 73,20% dos casos, um valor bastante alto.

**Tabela 2.** Casos de AIDS notificados no SINAN, segundo raça/cor, por ano de diagnóstico na Paraíba.

Ano	Branca	Preta	Amarela	Parda	Indígena	Ignorada
2008	56	22	0	211	3	3
2009	82	10	2	210	0	7
2010	61	13	1	246	2	3
2011	64	23	2	229	0	3
2012	71	12	1	296	1	7
2013	73	6	0	267	0	18
2014	67	12	1	294	0	12
2015	93	15	0	248	1	9
2016	26	6	0	123	0	2
2017	25	9	0	132	0	2
Total	618	128	7	2.256	7	66

Notas: Casos notificados no SINAN até 30/06/2017.

Fonte: MS/SVS/Departamento de DST,AIDS e Hepatites Virais.

Resultado semelhante é descrito por Ferreira e colaboradores (2015) e por Silva e colaboradores (2016), os quais também identificaram a raça/cor parda como a predominante em seus estudos. Vale ressaltar que Soares e Moraes (2014) além de apontarem a raça/cor parda como a

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

predominante, também descrevem a branca como a segunda mais frequente.

Também foi analisada a distribuição dos casos segundo o nível de aprendizado adquirido dos acometidos, sendo os dados apresentados na Tabela 3. Constata-se uma predominância dos indivíduos com o ensino fundamental incompleto, representando 32,76% do total de casos notificados.

**Tabela 3.** Casos de AIDS notificados no SINAN, segundo nível de aprendizado adquirido, por ano de diagnóstico na Paraíba.

Ano	Analfabeto	F. I.	F. C.	Médio Completo	Superior Completo	Ignorado ou Não se Aplica
2008	35	139	52	26	9	34
2009	35	127	52	46	37	34
2010	41	132	55	54	16	18
2011	39	111	54	69	22	26
2012	40	111	93	78	28	38
2013	35	118	48	88	26	49
2014	41	121	70	88	29	37
2015	39	81	61	82	49	54
2016	14	38	31	30	17	27
2017	12	35	39	59	7	16
Total	331	1.013	555	620	240	333

Legenda: F. I.: Fundamental Incompleto; F. C.: Fundamental Completo.

Notas: Casos notificados no SINAN até 30/06/2017.

Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais.

A baixa escolaridade também é notada nos estudos de Abreu e colaboradores (2016) e de Moura e Faria (2017), dados preocupantes que exprimem a necessidade de aperfeiçoamento da educação brasileira.

De acordo com Costa, Zago e Medeiros (2009), a baixa escolaridade interfere negativamente não só na exposição dos



indivíduos, mas também na sua vida após o diagnóstico de AIDS. O autor ressalta que este fator implica em prejuízos na adesão do tratamento por parte do paciente, interferindo inclusive na compreensão da terapêutica, devido às dificuldades na interpretação das informações oferecidas pela equipe de saúde e no reconhecimento da importância de realizar o tratamento corretamente. Além disso, esta baixa escolaridade implica muitas vezes em condições sócio-econômicas desfavoráveis, o que traz bastante preocupação, uma vez que estas condições atreladas a um trabalho remunerado são primordiais para a manutenção da adesão ao tratamento para HIV/AIDS. Estes fatores interferem no padrão de vida do paciente com HIV/aids, pois as medicações exigem alimentação de boa qualidade, ir às consultas de rotina demanda tempo, bem como recursos financeiros para transporte, medicações extras, entre outros.

Quanto ao tipo de exposição dos indivíduos, pode-se notar primeiramente que as formas de transmissão por via sexual são de longe as mais representativas para o estado da paraíba, fato que pode ser notado nacionalmente.

A análise das categorias de exposição hierarquizadas aponta a principal forma de exposição dos homens as relações heterossexuais, seguidas das homossexuais (Tabela 4). Granjero e colaboradores (2014), Nomoto e colaboradores (2015) e Moura e Faria (2017) apresentaram dados semelhantes, ressaltando a exposição heterossexual como a mais relevante.

**Tabela 4.** Casos de AIDS notificados no SINAN em indivíduos do sexo masculino com 13 anos de idade ou mais, segundo

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

categoria de exposição hierarquizada, por ano de diagnóstico na Paraíba.

Ano	HMS	BS	HTS	UDI	HMF	TRF	AMB	TV	IGD
2008	34	18	98	9	0	0	0	0	18
2009	40	12	125	3	0	0	0	1	19
2010	33	7	142	1	0	0	0	1	23
2011	28	21	91	2	0	0	0	3	76
2012	55	18	91	4	0	0	0	0	110
2013	67	12	82	2	0	0	0	2	89
2014	56	11	81	3	0	0	0	0	108
2015	78	17	94	1	0	0	0	2	82
2016	33	5	46	1	0	0	0	1	23
2017	40	9	48	2	0	0	0	1	23
Total	464	130	898	28	0	0	0	11	571

Legenda: HMS: homossexuais; BS: bissexuais; HTS: heterossexuais; UDI: usuários de drogas injetáveis; HMF: hemofílicos; TRF: transfusão; AMB: acidente com material biológico; TV: transmissão vertical; IGD: ignorado.

Notas: Casos notificados no SINAN até 30/06/2017.

Fonte: MS/SVS/Departamento de DST,AIDS e Hepatites Virais.

Segundo estudos recentes, existe uma tendência de aumento na proporção de casos em “homens que fazem sexo com homens” (HSH) nos últimos dez anos, a qual passou de 35,3% em 2006 para 45,4% em 2015 (BRASIL, 2016).

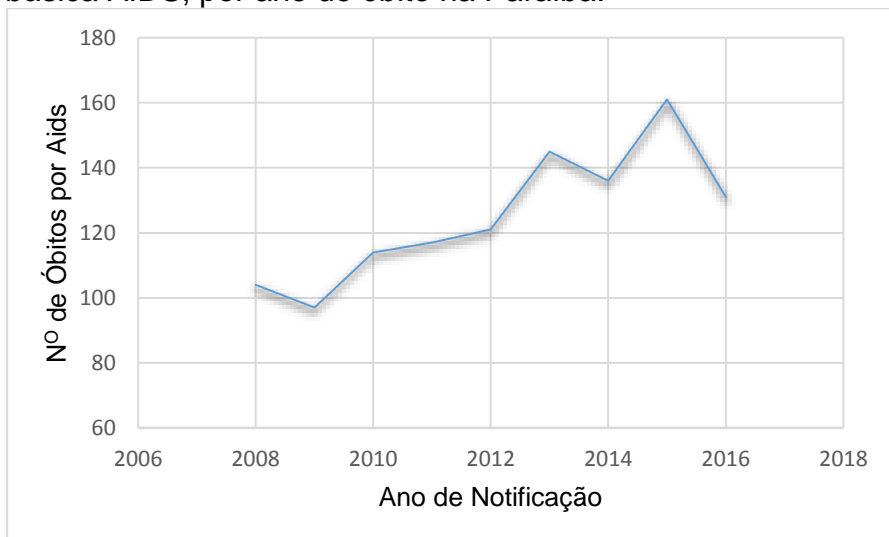
Estes dados são condizentes com a realidade nacional e a literatura atual, que trazem a relação sexual desprotegida como a principal forma de transmissão do HIV, com prevalência expressiva das relações heterossexuais (SCHUELTER-TREVISOL, 2013).

Estes resultados destacam a importância da educação sexual para os jovens, justificando o fato desta área estar entre os pontos de intervenção prioritários no nosso país, ocupando um lugar de interesse no âmbito das políticas educativas e de saúde pública também na União Europeia (CALDEIRA; LOPES, 2017).

## PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Foi realizado um levantamento do número de óbitos tendo como causa básica a AIDS nos últimos 10 anos, totalizando 1.126 notificações de óbito no estado, indo de 104 em 2008, chegando a 161 em 2015 e finalizando o ano de 2016 com 131 óbitos, conforme mostrado no gráfico da Figura 2.

**Figura 2.** Gráfico representando o número de óbitos por causa básica AIDS, por ano do óbito na Paraíba.



Fonte: MS/SVS/DASIS/Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

Segundo o gráfico mostrado na Figura 3, o coeficiente de mortalidade bruta de AIDS oscilou com o passar dos anos, mas mantendo uma tendência de aumento, indo de 2,8 óbitos por 100.000 habitantes para 3,3 em 2016. Estes valores vão contra o que é notado para o Brasil nos últimos anos, já que houve uma diminuição deste coeficiente com o passar dos anos, porém, concorda com o que é notado para a região Nordeste, uma vez que , junto com a região norte, apresentou uma

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

tendência de aumento nos últimos levantamentos epidemiológicos (BRASIL, 2017).

**Figura 3.** Gráfico representando o coeficiente de mortalidade bruta por AIDS (por 100.000 hab.), por ano do óbito na Paraíba.



Fonte: MS/SVS/DASIS/Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM).

## 4 CONCLUSÕES

Apesar de ter sido descoberta há anos, a AIDS continua sendo uma doença de intensa preocupação mundial. Na Paraíba, estes casos têm mostrado uma tendência de estabilização, porém o número de óbitos tem tido um certo crescimento com o passar dos anos, reforçando necessidade de mais esforços para o combate da mesma.

Dentre os casos notificados para a Paraíba nos últimos 10 anos, os principais acometidos foram os indivíduos do sexo

masculino e o resultado da razão dos sexos indica que há uma tendência dos casos se concentrarem cada vez mais nesta categoria.

Além disso, houve um maior acometimento de indivíduos da raça/cor parda com baixa escolaridade (ensino fundamental incompleto), sendo a principal forma de exposição dos homes a relação heterossexual.

A construção deste perfil epidemiológico mostra-se como um importante instrumento no auxílio do direcionamento das ações de promoção, prevenção, proteção e recuperação de saúde, buscando indicar os pontos mais necessitados de intervenção no sistema, visando, assim, a minimização do aparecimento de novos casos no estado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GRANGEIRO A, ESCUDER MML, CASTILHO EA. A epidemia de AIDS no Brasil e as desigualdades regionais e de oferta de serviço. **Caderno Saúde Pública**. 2010 [cited 2013 Mar 15]; 26(12):2355-67.
- DE MEDEIROS R. C. S. C.; DE MEDEIROS J. A.; DA SILVA T. A. L.; ANDRADE, R. D.; MEDEIROS, D. C.; ARAÚJO, J. S.; OLIVEIRA, A. M. G.; COSTA, M. A. A.; DANTAS, P. M. S. Quality of life, socioeconomic and clinical factors, and physical exercise in persons living with HIV/AIDS. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, n. 66, 2017.
- FERREIRA, T. C. R. SOUZA, A. P. C.; RODRIGUEZ JÚNIOR, R. S. Perfil Clínico e Epidemiológico dos Portadores do HIV/AIDS com Coinfecção de uma Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas Parasitárias Especiais. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 1, p. 419-431, 2015.
- ABREU, S. R.; PEREIRA, B. M.; SILVA, N. M.; MOURA, L. R. P.; BRITO, C. M. S.; CÂMARA, J. T. Estudo epidemiológico de pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (hiv/aids), Caxias-MA. **Revista interdisciplinar**, v. 9, n. 4, p. 132-141, 2016.
- BRASIL. 2017. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

- Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Aids e IST**. Brasília (DF), 2017.
- BRASIL. 2015. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/ Aids e das Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Aids e DST**. Brasília (DF), 2015.
- CALAZANS, G. J.; PINHEIRO, T. F.; AYRES, J. R. de C. M. Vulnerabilidade programática e cuidado público: Panorama das políticas de prevenção do HIV e da Aids voltadas para gays e outros HSH no Brasil. **Sexualidad, Salud y Sociedad**, n. 29, p. 263-293, 2018.
- CUNHA, C. C. Configurações e reconfigurações do movimento de jovens vivendo com HIV/AIDS no Brasil: Identidades e prevenções em jogo. **Sexualidad, Salud y Sociedad**, n. 29, p. 294-312, 2018.
- FACCHINI, R.; CALAZANS, G. J.; FRANÇA, I. L.; GAMBÔA, R. F.; PUCCINELLI, B.; REDOSCHI, B.; RIBEIRO, M.; VERAS, M. A. S. M. “La prevención no sube de la Augusta”: homosexualidad, VIH, “riesgo” y producción de fronteras en la región central de la ciudad de Sao Paulo. **Sexualidad, Salud y Sociedad**, n. 29, p. 340-372, 2018.
- SIMÕES, J. A. Gerações, mudanças e continuidades na experiência social da homossexualidade masculina e da epidemia de HIV-Aids. **Sexualidad, Salud y Sociedad**, n. 29, p. 313-339, 2018.
- TEIXEIRA, F. B.; PAULINO, D. B.; RAIMONDI, G. A.; CROVATO, C. A. S.; PRADO, M. A. M. Entre o segredo e as possibilidades do cuidado: (re)pensando os silêncios em torno das narrativas das travestis sobre HIV/AIDS. **Sexualidad, Salud y Sociedad**, n. 29, p. 373-388, 2018.
- CALDEIRA, E.; LOPES, M. J. Educação sexual na escola—contextos para a mudança sex education in school-contexts for change. **Revista Ibero-Americana de Saúde e Envelhecimento**, v. 3, n. 3, P. 1147-1164, 2017.
- OLIVEIRA, V. C.; REZENDE, D. S. B. Comunicação, mulheres e aids: a visibilidade e o seu reverso. **Dispositiva**, v. 1, n. 2, p. 147-159, 2012.
- RACHID, M.; SCHECHTER, M. **Manual de HIV/aids**. 10 ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações LTDA, 2017.
- FONTES, M. B.; CRIVELARO, R. C.; SCARTEZINI, A. M.; LIMA, D. D.; GARCIA, A. A.; FUJIOLA, R. T. Fatores determinantes de conhecimentos, atitudes e práticas em DST/Aids e hepatites virais, entre jovens de 18 a 29 anos, no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 4, p. 1343-1352, 2017.
- UNAIDS. *UNAIDS data 2018*, 2018 Disponível em: <[http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/unaid-data-2018\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/unaid-data-2018_en.pdf)>. Acessado em: 20 Out. 2018.
- SOARES, F. N. S.; MORAIS, M. T. M. Perfil epidemiológico e sócio demográfico dos pacientes vivendo com hiv/aids cadastrados no município

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

de Vitória da Conquista/BA. **Revista Saúde.com**, v. 10, n. 1, p. 54-63, 2014.

Moura, J. P.; Faria, M. R. Caracterização e perfil epidemiológico das pessoas que vivem com hiv/aids. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 11, n. 12, p. 5214-5220, 2017.

SILVA, R.A.R. SILVA, R. T. S.; NASCIMENTO, E. G. C.; GONÇALVES, O. P.; REIS, M. M.; SILVA, B. C. O. Perfil clínico-epidemiológico de adultos hiv-positivo atendidos em um hospital de Natal/RN. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, v. 8, n. 3, p. 4689-4696, jul/set, 2016.

COSTA D.A.M.; ZAGO, M.M.F.; MEDEIROS, M. Experiência da adesão ao tratamento entre mulheres com Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 22, n. 5, p. 631-7, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Curso Básico de Vigilância Epidemiológica. Brasília, DF: Programa Nacional de DST/AIDS, 2005. Disponível em:<[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia\\_Vig\\_Epid\\_novo2.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf). Acesso em: fev. 2016.

AFFELDT, A. B.; SILVEIRA, M. F.; BARCELOS, R. S. Profile of elderly people living with HIV/AIDS in Pelotas, Southern Brazil, 1998-2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 1, p. 79-86, 2015.

CAMPOS, C. G. A. P.; ESTIMA, S. L.; SANTOS, V.S.; LAZZAROTTO, A. R. Vulnerability to HIV in adolescents: a retrospective study at a counseling and testing center. **REME - Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 2, p. 315-319, 2014.

GARCÍA P, J.; BAYER, A.; CÁRCAMO, C. P. The changing face of HIV in Latin America and the Caribbean. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 11, n. 2, p. 146-157, 2014.

## CAPÍTULO 60

# PERFIL FARMACOLÓGICO E NÃO FARMACOLÓGICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB

Thassya Matias RIBEIRO <sup>1</sup>

Geane Núcia da Silva ALVES <sup>2</sup>

Leônia Marias BATISTA <sup>3</sup>

Marianna Vieira SOBRAL <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Farmacêutica, UFPB; <sup>2</sup>; Professora do DCF/  
UFPB; <sup>3</sup> Orientadora/Professora do DCF/UFPB.  
thassyamatiaribeiro@gmail.com

**RESUMO:** A hipertensão e o diabetes fazem parte das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) mais prevalentes entre a população. O tratamento dessas doenças é realizado com o intuito de prevenir a sua morbimortalidade, além disso, objetiva a promoção da regularização das anormalidades, tendo por finalidade o alívio dos sintomas e diminuição das suas complicações clínicas. Sabendo disso, o presente trabalho consistiu em estudo descritivo, do tipo transversal, exploratório, quantitativo e documental. A coleta de dados foi realizada a partir de um questionário semiestruturado, aplicado aos clientes de uma farmácia comunitária no município de João Pessoa-PB, entre os meses de dezembro de 2017 a janeiro de 2018. Foi observado que os participantes do estudo não aderiram, em sua maioria, a terapia não farmacológica, contrariamente aos resultados da terapia farmacológica. Além disso, viu-se que um pequeno percentual era tabagista, não praticava atividade física, era etilista e não fazia dieta. Ademais, a farmacoterapia desses usuários foi revisada e notou-se que houve poucas



interações medicamentosas, sendo a Farmacoterapia em sua maioria adequada. Assim pode-se concluir que esse estudo foi de extrema relevância para montar o perfil farmacológico e não farmacológico dos indivíduos hipertensos e/ou diabéticos de uma farmácia comunitária do município de João Pessoa – PB, além de relatar sua farmacoterapia e contribuir para o escopo de pesquisas nessa área.

**Palavras-chave:** Hipertensão. Diabetes. Terapia farmacológica.

## 1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica, multifatorial, considerada um problema de saúde pública, sendo caracterizada pelo aumento sustentado dos níveis pressóricos  $\geq 140$  e/ou 90 mmHg. Está associada com alterações metabólicas, funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (coração, vasos sanguíneos, encéfalo e rins) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

Estudos realizados nas últimas décadas mostraram uma prevalência de HAS acima de 30% na população brasileira, sendo mais de 50% dos casos em indivíduos com faixa etária entre 60 e 69 anos e cerca de 75% acima de 70 anos (BRANDÃO et al., 2010).

Fatores de risco (FR), como obesidade, diabetes *mellitus* (DM), má alimentação, consumo excessivo de sódio, dislipidemias, etilismo, sedentarismo, histórico familiar, intolerância à glicose, tabagismo, faixa etária avançada, entre outros, são responsáveis pelo agravamento dessa doença (CUSTÓDIO et al., 2011).

O tratamento para controle da pressão arterial pode ser do tipo não farmacológico, através de mudanças dos hábitos de

vida, que incluem a diminuição do peso, da ingestão de sal, álcool, tabagismo. Além disso, é necessária a realização da prática de atividades físicas (OLIVEIRA, 2004). Contudo, quando a terapia não medicamentosa é ineficaz, torna-se necessário a utilização de medicamentos para tratar a doença (LONGO; MARTELLI; ZIMMERMANN, 2011; NOBRE et al., 2013).

Já o Diabetes *mellitus* (DM) consiste em um conjunto heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, em decorrência de defeitos na ação da insulina, na sua secreção ou em ambas (MILECH et al., 2016).

Essa doença é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) em quatro classes clínicas: Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2, outros tipos específicos e diabetes *mellitus* gestacional. Existem duas categorias, referidas como pré-diabetes, que apresentam a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. Essas categorias não são consideradas entidades clínicas, mas fatores de risco para a ocorrência de DM e doenças cardiovasculares (ALBERTI; ZIMMET, 1999; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015).

As principais manifestações clínicas do diabetes são: poliúria, perda involuntária de peso, fadiga, fraqueza, letargia, prurido cutâneo e vulvar, infecções de repetição. Em alguns casos pode ser assintomático (BRASIL, 2006).

O principal objetivo do tratamento farmacológico do diabetes *mellitus* consiste em restaurar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, com a finalidade de minimizar o risco de complicações a longo prazo (GOLAN, 2014).

Considerando os aspectos abordados, esse trabalho teve como objetivo caracterizar o perfil farmacológico e não farmacológico de indivíduos hipertensos e/ou diabéticos de uma farmácia comunitária do município de João Pessoa – PB, identificando os medicamentos utilizados para tratamento da hipertensão e/ou diabetes, bem como avaliando as possíveis interações medicamentosas da farmacoterapia prescrita.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

O trabalho consistiu em estudo descritivo, do tipo transversal, exploratório, quantitativo e documental. A coleta de dados foi realizada a partir de um questionário semiestruturado, aplicado aos clientes de uma farmácia comunitária no município de João Pessoa-PB, entre os meses de dezembro de 2017 a janeiro de 2018. Após a coleta dos dados foram feitas tabelas e gráficos para a análise dos dados utilizando o programa Microsoft Office Excel® 2010.

Esse estudo leva em consideração o que preconiza a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que possui as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas que envolvem seres humano.

Foram inclusos nesse estudo os clientes da farmácia comunitária; os portadores de diabetes e/ou hipertensão; e os indivíduos com idade igual ou maior que 18 anos. Além disso, foram excluídos desse estudo os indivíduos com idade inferior a 18 anos; indivíduos que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); e indivíduos que não eram clientes da farmácia em estudo.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

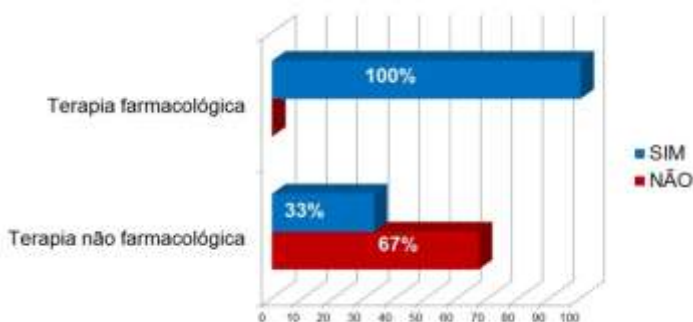
Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (Parecer nº 2.357.746).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento do diabetes *mellitus* e da hipertensão arterial inclui orientação e educação em saúde, modificações no estilo de vida e, se necessário, o uso de medicamentos. As orientações são necessárias, tanto no que se refere ao tratamento medicamentoso quanto ao não medicamentoso (PAIVA; BERSUSA; ESCUDER, 2006).

Nesta pesquisa, identificou-se a adesão de 100% (n=3) dos diabéticos a terapia farmacológica, enquanto que apenas 33% (n=1) aderiram a terapia não farmacológica, contra 67% (n=2) que não aderiram.

**Figura 1.** Adesão à terapia farmacológica e não farmacológica dos diabéticos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB



Fonte: Dados da pesquisa

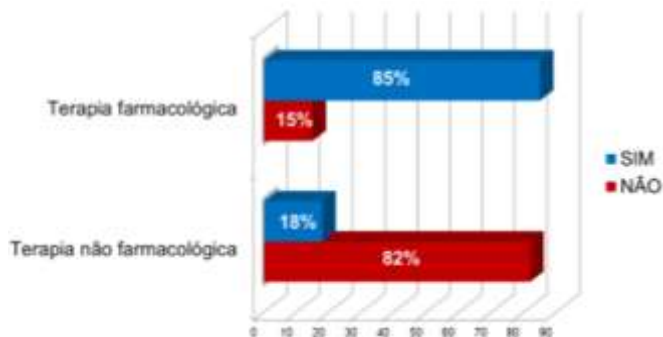
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Em uma pesquisa realizada por Gimenes, Zanetti e Haas (2009) com 46 usuários diabéticos cadastrados em um centro de pesquisa e extensão universitária no interior do estado de São Paulo, foi visto que, no que se refere à adesão ao tratamento medicamentoso, 78,3% apresentaram adesão ao tratamento e 21,7% não.

Um estudo realizado por Assunção e Ursine (2008), com 164 diabéticos de um Centro de Saúde de Minas Gerais, identificou que a porcentagem de adesão ao tratamento não farmacológico foi de 52,44% dos indivíduos.

Observou-se que 85% (n=28) dos hipertensos entrevistados aderem a terapia farmacológica, contra 15% (n=5) que não adere. No entanto, quando se avaliou a terapia não farmacológica, identificou-se 18% (n=6) aderindo e 82% (n=27) não aderindo. Assim, pode-se inferir que os níveis pressóricos elevados dos indivíduos hipertensos pode se dever ao fato de não aderirem ao tratamento por completo, somente obedecendo ao uso de medicamentos.

**Figura 2.** Adesão à terapia farmacológica e não farmacológica dos hipertensos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB



Fonte: dados da pesquisa

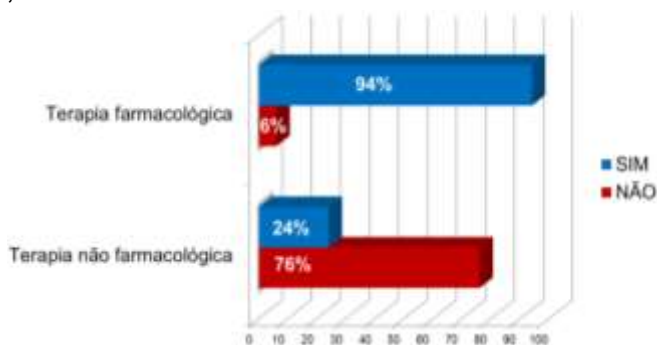
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Pesquisa realizada por Cavalari et al. (2010), com 75 portadores de hipertensão arterial em seguimento ambulatorial em um hospital de São Paulo, identificou 28% (n=21) de indivíduos que aderiram a terapia medicamentosa, enquanto que 72% (n=54) não apresentaram adesão. Assim, observa-se que tal dado não se assemelha a presente pesquisa.

Em pesquisa realizada por Vitor et al. (2009) com 100 indivíduos hipertensos em hospital do Rio Grande do Sul, com relação ao questionamento do clínico sobre a realização de medidas não farmacológicas no tratamento da HAS, 36,0% dos pacientes deram resposta positiva.

Na atual pesquisa, observou-se que dos entrevistados com ambas as doenças, 94% (n=16) aderem a terapia farmacológica, enquanto apenas 24% (n=4) aderem a terapia não farmacológica, ficando 76% (n=13) fora dos adeptos à terapia não farmacológica.

**Figura 3.** Adesão à terapia farmacológica e não farmacológica dos hipertensos e diabéticos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB



Fonte: Dados da pesquisa

Pode-se inferir que apesar da grande adesão a terapia farmacológica, a baixa adesão a terapia não farmacológica promove desregulação dos níveis pressóricos e glicêmicos desses indivíduos, como visto anteriormente, pois apenas o uso de medicamentos, sem controle de dieta, sem a prática de exercícios físicos, sem um estilo de vida saudável, e etc, não são suficientes na terapia.

De maneira geral, contrariamente a terapia farmacológica, a terapia não farmacológica é pouco aceita. Entende-se que a adesão ao tratamento tende a ser menor em indivíduos com baixa escolaridade, no entanto, mesmo nesta pesquisa os participantes apresentam altos níveis de escolaridade, com 40% com ensino superior completo, a maioria não adere à terapia não farmacológica, com 67% dos diabéticos não aderindo, 82% dos hipertensos e 76% dos hipertensos e diabéticos. Sendo assim, a responsabilidade do farmacêutico é aumentada, cabendo aos mesmos promoverem atividades educativas, com ênfase para o controle da doença e promoção da saúde.

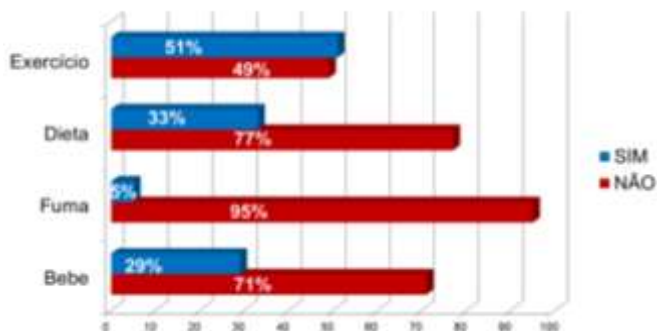
O Diabetes *Mellitus* e a Hipertensão caracterizam-se como doenças crônicas, de alta morbimortalidade, cujo tratamento exige controle, alterações de comportamento em relação à dieta, ingestão de medicamentos e estilo de vida (REMPEL et al., 2015). Sabendo disso, a adesão a terapia medicamentosa e não medicamentosa é de fundamental importância para o controle e à prevenção ou retardo no surgimento de complicações.

O presente estudo identificou que 51% (n=17) dos hipertensos realizam atividades físicas, enquanto que 49% (n=16) não realizam estas atividades. Também foi visto que 33% (n=11) fazem dieta e 77% (n=22) não fazem. Além da

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

dieta, observou-se que 5% (n=2) são tabagistas, e os 95% (n=31) não são. Ainda foi observado que 29% (n=10) ingere bebida alcoólica e 71% (n=23) não ingere bebida alcoólica.

**Figura 4.** Hábitos dos hipertensos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB



Fonte: Dados da pesquisa

Um estudo realizado por Negreiros et al. (2016), com 106 usuários cadastrados no Programa HiperDia em uma Unidade Saúde da Família do município de Campina Grande, Paraíba, mostrou que 4,3% dos hipertensos eram sedentários, 8,3% eram tabagistas e o mesmo percentual era etilista.

Além dos estudos acima citados, também foi observado no estudo de Giroto et al. (2013), com 385 hipertensos cadastrados em uma unidade de saúde da família do Paraná, que 69,1% dos entrevistados faziam dieta.

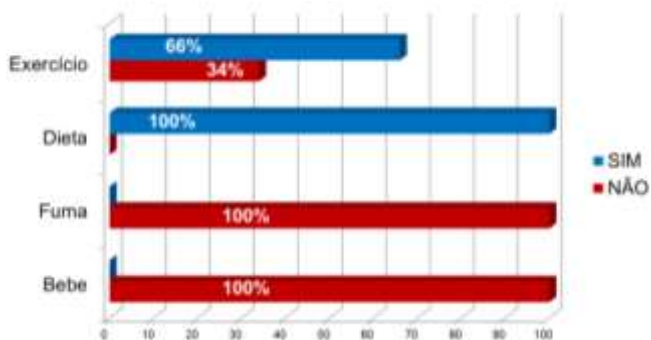
No presente estudo, identificou-se que dos diabéticos entrevistados 66% (n=2) realiza atividade física, enquanto que 34% (n=1) não realiza. Além disso, viu-se que do total de diabéticos, 100% faz dieta, não é tabagista, nem etilista. Dessa forma, pode-se inferir que os cuidados com a saúde ajudam os diabéticos manterem sua glicemia dentro da normalidade. Além



PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

disso, todos os portadores da doença realizam o tratamento farmacológico corretamente, o que também contribui para o controle da doença.

**Figura 5.** Hábitos dos diabéticos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB

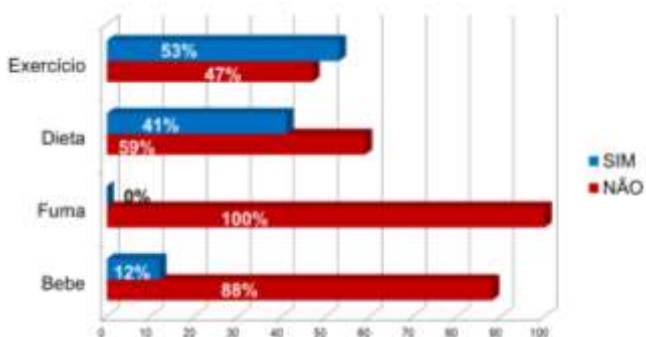


Fonte: Dados da pesquisa

Uma pesquisa realizada por Lima et al. (2011), com hipertensos e diabéticos cadastrados no sistema HiperDia de Unidades Básicas de Saúde do Rio Grande do Sul, mostrou que dos diabéticos entrevistados 13,8% eram tabagistas e 62,1% eram sedentários.

No presente estudo, identificou-se entre os hipertensos e diabéticos, concomitantemente, 53% (n=9) realizam atividade física, enquanto que 47% (n=8) não realizam. Também foi visto que dos indivíduos hipertensos e diabéticos concomitantemente, 41% (n=7) fazem dieta, enquanto que 59% (n=10) não fazem. Além disso, observou-se que 12% (n=2) ingerem bebida alcoólica e 88% (n=15) não, e nenhum dos indivíduos hipertensos e diabéticos são fumantes.

**Figura 6.** Hábitos dos hipertensos e diabéticos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB



Fonte: Dados da pesquisa

Numa pesquisa realizada por Lima et al. (2011), com hipertensos e diabéticos cadastrados no sistema HiperDia de Unidades Básicas de Saúde do Rio Grande do Sul, viu-se que dentre os diagnosticados com hipertensão e diabetes ( $n=373$ ), 58,0% admitiram ser sedentários e 19,6% eram fumantes.

Pesquisa realizada por Araújo et al. (2016), com usuários hipertensos e/ou diabéticos residentes na área adscrita de uma Unidade de Saúde da Família na Bahia, identificou que 17,8% eram tabagistas, 30,1% etilistas, 90,4% sedentários e 45,2% não realizavam dieta.

Diante dos resultados observados nas pesquisas citadas, pode-se perceber que os dados foram divergentes da atual pesquisa.

Pode-se inferir que a não adesão as atividades físicas, a dieta, bem como o não uso do cigarro e álcool são fatores que requerem bastante atenção, no entanto, de maneira geral entre os indivíduos hipertensos e/ou diabéticos há pouca adesão à essas práticas saudáveis, talvez pelo fato de serem doenças

crônicas assintomáticas e os mesmos acharem que estão bem, já que não sentem indisposições.

A terapia medicamentosa dos hipertensos e/ou diabéticos é ampla. Para tratamento dessas doenças crônicas existe o não Farmacológico e o Farmacológico, no entanto, eles só têm eficiência de acordo com o cumprimento correto da terapia (NEGREIROS, 2009).

No presente estudo observou-se que os medicamentos mais utilizados, segundo classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) foram: da classe A (Aparelho digestivo e metabolismo) - 25% (n=13) Metformina, da classe B (Sangue e sistema hematopoético) - 13% (n=7) Ácido Acetilsalicílico, da classe C (sistema cardiovascular) - 36% (n=19) losartana, seguido por 32% (n=17) hidroclorotiazida, da classe N (sistema nervoso) - 4% (n=2) sertralina, da classe M (sistema músculo-esquelético) não houve destaque para medicamento específico e da classe R (sistema respiratório) para a qual também não houve destaque.

Moreira, Silva e Petito (2015), com dados de dispensação de medicamentos das Estratégia Saúde da Família em um município de Goiás, viram que os medicamentos mais utilizados por hipertensos foram hidroclorotiazida, seguido por losartana potássica e maleato de enalapril. Já na presente pesquisa, o losartana foi mais dispensado do que o hidroclorotiazida, no entanto, os dois medicamentos foram os de maior percentual de dispensação, corroborando assim a pesquisa.

Os mesmos pesquisadores citados acima também obtiveram que os medicamentos mais consumidos pelos diabéticos foram Cloridrato de metformina e Glibenclamida, sendo comum a esta pesquisa o alto consumo do metformina.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

Outra pesquisa, realizada por Henrique et al. (2008), com 73 indivíduos do Centro Municipal de Saúde (CMS) do Município do Rio de Janeiro, mostrou que os medicamentos mais utilizados são os anti-hipertensivos (69,4%), entre eles o enalapril (19,2%), a hidroclorotiazida (18,4%) e o atenolol (9,6%), o que está ligado ao elevado percentual de hipertensos da amostra. O hipoglicemiante mais utilizado foi a Glibenclamida (6,4%).

**Tabela 1.** Classificação dos medicamentos utilizados pelos entrevistados, segundo a ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB

<b>APARELHO DIGESTIVO E METABOLISMO (A)</b>			
<b>Fármacos utilizados em diabetes</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>ou em</b>	<b>% (percentual)</b>
Empagliflozin	1		2
Glibenclamida	3		6
Glimepirida	4		8
Glicazida	1		2
Insulina	2		4
Metformina	13		25
Sitagliptina	1		2
<b>Fármacos que inibem a secreção de ácido gástrico</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>ou em</b>	<b>%</b>
Ranitidina	1		2
Omeprazol	1		2
Pantoprazol	1		2
<b>Vitaminas</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>ou em</b>	<b>%</b>
Vitamina D ou Colecalciferol	4		8
<b>Suplementos minerais</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>ou em</b>	<b>%</b>
Carbonato de cálcio	1		2
<b>SANGUE E SISTEMA HEMATOPOÉTICO (B)</b>			
<b>Agentes antitrombóticos</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>ou em</b>	<b>%</b>
Ácido Acetilsalicílico	7		13
Cilostazol	1		2

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Rivaroxaban	1	2
<b>SISTEMA CARDIOVASCULAR (C)</b>		
<b>Terapia Cardíaca</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Isossorbida	1	2
Propatilnitrato	1	2
Trimetazidina	1	2
<b>Agentes betabloqueadores</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Atenolol	9	17
Carvedilol	1	2
Sotalol	1	2
<b>Agentes que agem no sistema renina-angiotensina</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Captopril	1	2
Enalapril	5	9
Losartana	19	36
Valsartana	6	11
Ramipril	2	4
<b>Agentes hipolipemiantes</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Sinvastatina	7	13
Ciprofibrato	1	2
Rosuvastatina	4	8
<b>Bloqueador de canal de cálcio</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Anlodipino	2	4
Nitrendipino	1	2
<b>Vasopressores</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Metoprolol	4	8
<b>Diuréticos</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Amilorida	1	2
Hidroclorotiazida	17	32
Furosemida	1	2
Clortalidona	1	2
Espironolactona	2	4
<b>SISTEMA NERVOSO (N)</b>		
<b>Psicolépticos</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Bromazepam	1	2
Risperidona	1	2
<b>Psicoanalépticos</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

Sertralina	2	4
Duloxetina	1	2
Paroxetina	1	2
<hr/>		
<b>Antiepiléticos</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Divalproato de sódio	1	2
Clonazepam	2	4
Fenitoína	1	2
<hr/>		
<b>SISTEMA MUSCULO-ESQUELÉTICO (M)</b>		
<hr/>		
<b>Fármacos para o tratamento das doenças ósseas</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Ibandronato de sódio	1	2
Risedronato de sódio	1	2
<hr/>		
<b>SISTEMA RESPIRATÓRIO (R)</b>		
<hr/>		
<b>Preparações nasais</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Budesonida	1	2
<hr/>		
<b>Antiasmáticos - fármacos para doenças obstrutivas das vias aéreas</b>	<b>N (sozinho ou em associação)</b>	<b>%</b>
Formoterol	1	2
<hr/>		

Fonte: Dados da pesquisa

Dentre as combinações mais encontradas na presente pesquisa, as combinações medicamentosas mais prevalentes para tratamento do diabetes foram 50% (n=1) Glimepirida + Metformina; ao passo que as combinações medicamentosas mais prevalentes para tratamento da hipertensão foram 30% (n=4) Hidroclorotiazida + Losartana; entretanto, as combinações medicamentosas mais prevalentes para tratamento da hipertensão e diabetes foram 14% (n=2) Losartana + Metformina; 14% (n=2) Metformina + Glibenclamida + Enalapril. Estas combinações são compreensíveis visto que foram os medicamentos mais prescritos de forma isolada ou não.

Dentre as combinações mais encontradas no estudo de Rempel et al. (2015), com diabéticos e hipertensos

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS  
acompanhados em Unidades Básicas de Saúde do Vale do Taquari/RS, notou-se que Enalapril e Hidroclorotiazida (13,2%) foram as mais vistas, seguidas por Captopril e Hidroclorotiazida (7,9%), o que difere dos dados coletados no presente estudo.

**Tabela 2.** Principais combinações medicamentosas observadas na terapia de hipertensos, diabéticos e diabéticos e hipertensos, em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB

<b>Combinações medicamentosas para tratamento da hipertensão</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Acido Acetil Salicílico + Atenolol + Enalapril	1	5
Acido Acetil Salicílico + Clortalidona	1	5
Acido Acetil Salicílico + Losartana	1	5
Amiodarona + Losartana + Rivaroxaban	1	5
Anlodipino + Hidroclorotiazida	1	5
Atenolol + Hidroclorotiazida	1	5
Atenolol + Hidroclorotiazida + Ramipril	1	5
Atenolol + Losartana	1	5
Candesartana + Espironolactona + Hidroclorotiazida + Metoprolol	1	5
Hidroclorotiazida + Isossorbida + Metoprolol + Valsartana	1	5
Hidroclorotiazida + Losartana	4	30
Hidroclorotiazida + Losartana + Valsartana	1	5
Hidroclorotiazida + Ramipril	1	5
Hidroclorotiazida + Valsartana	1	5
Losartana + Sotalol	1	5
<b>Combinações medicamentosas para tratamento do diabetes</b>	<b>N</b>	<b>%</b>

Fonte: Dados da pesquisa

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

Glimepirida + Metformina	1	50
Metformina + Metformina	1	50

**Combinações medicamentosas para tratamento da hipertensão e do diabetes**

	<b>N</b>	<b>%</b>
Atenolol + Metformina	1	8
Losartana + Glibenclamida	1	8
Losartana + Hidroclorotiazida	1	8
Losartana + Insulina	1	8
Losartana + Metformina	2	14
Metformina + Glibenclamida + Enalapril	2	14
Metformina + Glimepirida + Atenolol + Cilostazol	1	8
Metformina + Glimepirida + Losartana + Hidroclorotiazida	1	8
Metformina + Insulina + Valsartana + Hidroclorotiazida	1	8
Metformina + Trimetazidina + Valsartana + Hidroclorotiazida + Metformina + Sitagliptina + Acido Acetil Salicílico + Empagliflozin	1	8
Propatilnitrato + Valsartana + Metoprolol + Glimepirida + Metformina	1	8

O tratamento do DM e da HAS compreende ações interligadas, que objetivam manter em níveis adequados a glicemia e a pressão arterial. No caso dessas doenças crônico-degenerativas, o tratamento medicamentoso assume grande importância. Sendo assim, é comum encontrar sujeitos que façam uso de anti-hipertensivos e medicamentos hipoglicemiantes simultaneamente, aumentando a incidência de potenciais interações medicamentosas (IM) (REMPEL et al., 2015).

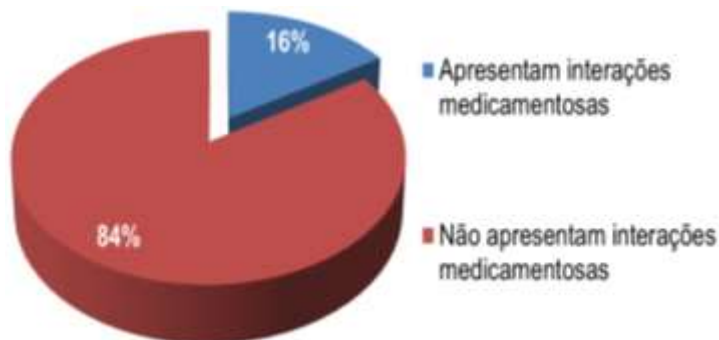
A presente pesquisa mostrou que 84% (n=45) da população estudada não apresentaram potenciais interações



PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

medicamentosas em sua farmacoterapia, ao passo que 16% (n=8) apresentaram.

**Figura 7.** Percentual de interações medicamentosas potenciais observadas na farmacoterapia dos entrevistados em farmácia comunitária, João Pessoa – PB



Fonte: Dados da pesquisa

Dinesh et al. (2007) listaram dez medicamentos com maior probabilidade de causarem interações medicamentosas, sendo os seis primeiros, respectivamente, Metformina, Enalapril, Atenolol, AAS, Amoldipene e Glibenclamida. Das potenciais interações medicamentosas observadas na atual pesquisa, a mais vista foi a interação entre Metformina e Enalapril 28% (n=2). Dessa forma, corroborando com a lista de Dinesh et al. (2007). Observou-se também nesta pesquisa que houve oito potenciais interações medicamentosas. Dessas, seis (75%) foram moderadas e duas (25%) foram maiores, conforme classificação dada pelo *Micromedex*.

Já na pesquisa de Rempel et al. (2015), com diabéticos e hipertensos acompanhados em Unidades Básicas de Saúde do Vale do Taquari/RS, foram identificadas 169 possíveis

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e/ou antidiabéticos usados pelos 145 entrevistados, no entanto nenhuma associação medicamentosa apresentou relevância clínica grave, porém, 75% apresentou gravidade moderada e 25% leve. Da mesma forma, no presente estudo a maioria das interações foram moderadas.

Assim, é de importante identificar possíveis e potenciais interações medicamentosas no tratamento dos hipertensos e/ou diabéticos, garantindo tratamento eficiente e adequado, e evitando efeitos adversos graves (REMPEL et al., 2015).

**Tabela 3.** Interações medicamentosas potenciais observadas na farmacoterapia dos entrevistados em farmácia comunitária, João Pessoa – PB

Medicamentos	Gravidade	Relevância clínica	N	%
(Divalproato sódico) + (Risperidona)	Moderada	O uso concomitante de risperidona e ácido valproico pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de ácido valproico.	1	12
(Glimepirida + Metformina) + (Metoprolol)	Moderada	O uso concomitante de agentes antidiabéticos e bloqueadores beta-adrenérgicos pode resultar em hipoglicemia ou hiperglicemia; diminuição dos sintomas de hipoglicemia.	1	12
(Metformina) + (Enalapril)	Moderada	O uso simultâneo de inibidores da ECA e agentes antidiabéticos pode resultar em maior risco de hipoglicemia.	2	28

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

(Rosuvastatina) + (Ciprofibrato)	Maior	O uso concomitante de inibidores de Ciprofibrato e HMG-COA redutase pode resultar em um risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise.	1	12
(Atenolol) + (Glimepirida)	Moderada	O uso concomitante de agentes antidiabéticos e bloqueadores beta-adrenérgicos pode resultar em hipoglicemia ou hiperglicemia; diminuição dos sintomas de hipoglicemia.	1	12
(Amiodarona) + (Losartana)	Moderada	O uso concomitante de amiodarona e losartana pode resultar em níveis plasmáticos aumentados de losartana e níveis plasmáticos diminuídos do metabolito ativo.	1	12
(Amiodarona) + (Rosuvastatina)	Moderada	O uso concomitante de amiodarona e rosuvastatina pode resultar em elevações nos níveis séricos de transaminases.	1	12

Fonte: Dados da pesquisa

## 4 CONCLUSÕES

Como conclusão, tem-se que existe uma elevada adesão a terapia farmacológica pelos indivíduos, de maneira geral, no entanto, ocorreu baixa adesão a terapia não farmacológica. Tal fato gera preocupação, pois já é conhecido os benefícios da adesão a terapia não farmacológica, e como eles não estão

aderindo, podem gerar complicações para as doenças em estudo.

Quanto à terapêutica, observou-se que houve a prevalência de metformina e losartana entre os medicamentos utilizados. Além disso, poucas interações medicamentosas foram identificadas nessa pesquisa.

Portanto, entende-se que o tratamento das DCNTs é complexo e deve ser tanto não medicamentoso, quanto medicamentoso, respeitando o uso correto. Faz-se necessário também o acompanhamento, monitoramento da PA e glicemia, com orientação quanto as terapias.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTI, K.G.M.M; ZIMMET; P.Z. World Health Organization Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO, 1999.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. p.81-90, 2014
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**. 2015.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and offer categories of glucose intolerance. **Diabetes Care**. 1997.
- ARAÚJO, M. C. F. et al. Perfil de Não Adesão ao Tratamento de Usuários com Diabetes e Hipertensão em uma Unidade de Saúde da Família. **Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 20, n. 1, 2016.
- ASSUNÇÃO, T. S.; URSINE, P. G. S. Estudo de fatores associados à adesão ao tratamento não farmacológico em portadores de diabetes mellitus assistidos pelo Programa Saúde da Família, Ventosa, Belo Horizonte. **Ciência & saúde coletiva**, v. 13, p. 2189-2197, 2008.
- BRANDÃO, A.A. et al. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial Sistêmica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, (1 Supl 1):I-II, 2010.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

BRASIL - VI diretrizes de hipertensão arterial, Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, n.1, p.1-51, 2010. Disponível

em:<[http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz\\_hipertensao\\_associados.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf)>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de atenção básica: diabetes mellitus n. 16**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CAVALARI, Eliana et al. Adesão ao tratamento: estudo entre portadores de hipertensão arterial em seguimento ambulatorial. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 20, n. 1, p. 67-72, 2012.

CRUZ-FERREIRA, A.; LOUREIRO E.; PIMENTEL, I.; Exercício físico no tratamento da hipertensão: a propósito de um caso. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**. v. 29, n. 2, p. 2182-5173, Lisboa, 2013.

CUSTÓDIO, I. L. et al. Perfil sociodemográfico e clínico de uma equipe de enfermagem portadora de Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 64, n. 1, 2011.

DINESH, K.U. et al. Potencial Drug-Drug Intercations in Diabetic Out-patients in a tertiary Care teaching Hospital in Nepal. **Med J Malaysia**, v.62, n.4, p.294-8, 2007.

GIMENES, T. H; ZANETTI, M. L; HAAS, V. J. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 1, 2009.

GIROTTTO, E. et al. Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 1763-1772, 2013.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

HENRIQUE, Nathalia Noronha et al. Hipertensão arterial e diabetes mellitus: um estudo sobre os programas de atenção básica. **Rev. enferm. UERJ**, v. 16, n. 2, p. 168-173, 2008.

KAWANO, D.F.; PEREIRA, L.R.L.; UETA, J.M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Rev Bras Cienc Farm** [online]. v.42, n.4, p.487-95, 2006.

LIMA, Lílian Moura de et al. Perfil dos usuários do Hiperdia de três unidades básicas de saúde do sul do Brasil. **Rev Gaúcha Enferm**, p. 323-329, 2011.

LONGO, M. A. T.; MARTELLI, A.; ZIMMERMANN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, 2011.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE AIDS NO ESTADO DA PARAÍBA  
NOTIFICADOS NOS ÚTIMOS 10 ANOS

- MILECH, A. et al. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes** (2015-2016). Organização José Egidio Paulo de Oliveira. Sérgio Vencio. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
- MOREIRA, Patrícia Cordeiro; SILVA, Luciana Borba; PETITO, Guilherme. Comorbidade entre diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica em clientes de ESF de Ceres-Goiás. **REFACER-Revista Eletrônica da Faculdade de Ceres**, v. 4, n. 2, 2015.
- NEGREIROS, Rômulo Herlon Vidal. Atenção farmacêutica básica na hipertensão arterial e no diabetes. Conselho Federa de Farmácia. 2009. Disponível em:  
<http://www.cff.org.br/userfiles/file/noticias/artigo%20diabetes%203.pdf>. Acesso em: 13 abril 2018.
- NEGREIROS, Rosângela Vidal et al. Importância do programa HIPERDIA na adesão ao tratamento medicamentoso e dietético em uma Unidade De Saúde da Família (USF) DOI: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v14i2.2695>. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 403-411, 2016.
- NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.46, n.3, p. 256-72, 2013.
- OLIVEIRA, C. L et al. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de Nutrição**. v. 17, n. 2, p. 237-245. Campinas, 2004.
- PAIVA, D. C. P.; BERSUSA, A. P. S.; ESCUDER, M. M. L. Avaliação da assistência ao paciente com diabetes e/ou hipertensão pelo Programa Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, p. 377-385, 2006.
- REMPEL, C. et al. Análise da medicação utilizada por diabéticos e hipertensos. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 12, n. 1, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Departamento de Hipertensão Arterial. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.17, n.1, p.4-62, 2010.
- SOUZA, W.S.B., I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente, Goiânia, GO, **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.99, n.1, p.576-585, 2012.
- VITOR, R. S. et al. Indicação e adesão de medidas não farmacológicas no tratamento da hipertensão arterial Directions and adherence to non-pharmacological measures for. **Revista da AMRIGS**, v. 53, n. 2, p. 117-121, 2009.

## CAPÍTULO 61

# PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

Maria Francieli Simões de MORAIS<sup>1</sup>

Eveline de Macêdo SILVA<sup>2</sup>

Júlia Beatriz Pereira de SOUZA<sup>3</sup>

Egberto Santos CARMO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Graduada em Farmácia, UFCG; <sup>2</sup>Graduada em Farmácia, UFCG; <sup>3</sup>Professora do CES/ UFCG, <sup>4</sup> Orientador/Professor do CES/ UFCG.  
franciellysimoes@gmail.com.br

**RESUMO:** As infecções do trato urinário (ITU) são definidas como a invasão microbiana de qualquer órgão do trato urinário. O diagnóstico é predominantemente clínico e o tratamento deve ser realizado a partir do conhecimento do agente etiológico e do resultado do antibiograma. Estas manifestações são as mais frequentes no ambiente hospitalar, podendo comprometer ainda mais o quadro de muitos pacientes. Portanto, o presente estudo tem como objetivo delinear o perfil das infecções hospitalares do trato urinário dos pacientes internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro, através de um estudo de tipo descritivo com abordagem quantitativa. A coleta de dados foi realizada a partir das fichas de notificação de infecção hospitalar do trato urinário e os dados foram processados pelo *Software SPSS* versão 20. Das infecções hospitalares, a ITU foi a mais observada 69 (43,3%), com predomínio do sexo

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA masculino com 39 (56,5%) casos, sendo mais frequente na faixa etária de 50 a 79 anos com 29 (42%). Os dois microrganismos que se destacaram foram *Klebsiella pneumoniae* 21 (30,4%) e *Escherichia coli* 14 (20,3%), e estiveram presentes principalmente na ala A (pacientes pré e pós-operatório) e ala D, respectivamente. As informações descritas na pesquisa são bastante úteis para a instituição e os profissionais que nela trabalham pois, através delas, medidas de prevenção e controle podem ser tomadas direcionadas à raiz do problema.

**Palavras-chave:** ITU. Infecção. Bactéria.

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) são caracterizadas pela presença e a replicação de microrganismos nos tecidos do trato urinário, podendo este processo infeccioso acometer desde a uretra até os rins e, normalmente são causadas por bactérias da microbiota intestinal que contaminam o trato urinário (SIQUEIRA et al., 2018; DE CARVALHO et al., 2018).

De acordo com Silva et al. (2014), as UTIs podem se manifestar de forma simples ou complexa, com disseminação bacteriana e lesão do parênquima renal. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento destas infecções são: sexo feminino, idade avançada, disfunções anatômicas e fisiológicas do trato urinário, além de doenças subjacentes severas. Quando analisada em ambiente hospitalar percebe-se que a grande maioria dessas infecções estão associadas ao cateterismo do trato urinário e sua duração (ARAÚJO; MOREIRA; MOREIRA, 2015; MACHADO; WILHELM; LUCHESE, 2018).



O diagnóstico de ITU é realizado a partir da clínica do paciente e de resultados laboratoriais. As apresentações clínicas podem variar de acordo com a faixa etária, localização da infecção, estado nutricional do paciente e alterações anatômicas e funcionais do trato urinário. O diagnóstico clínico é realizado através de uma anamnese detalhada, tendo como principais informações além da sintomatologia específica, o padrão, a característica do jato urinário, sintomas gerais (febre, vômitos, diarreia, déficit no ganho ponderal) e a atividade sexual em adolescentes (SILVA et al., 2014).

Quanto ao diagnóstico laboratorial realiza-se o exame qualitativo de urina, que vai detectar a existência de bacteriúria e piúria que são indicadores de ITU. O padrão-ouro para o diagnóstico é a urocultura, em que o número de colônias necessário para caracterizar crescimento bacteriano significativo é de pelo menos 100.000 UFC/mL (Unidades formadoras de colônia por mililitro de urina) (SILVA et al., 2014).

O tratamento da infecção do trato urinário visa tanto a redução dos sintomas, como também a eliminação do agente causador. Sendo assim, os antimicrobianos são largamente utilizados para esse tratamento. A escolha dos antimicrobianos leva em consideração a apresentação da infecção, o hospedeiro e a etiologia. São analisados, para a formulação do esquema terapêutico, tanto a eficácia do antimicrobiano como também a excreção urinária das drogas, a toxicidade, o custo e a comodidade da posologia para o paciente (RORIZ-FILHO et al., 2010).

As infecções hospitalares são um grave problema de saúde pública, a própria permanência do paciente no hospital torna-se um fator de risco para o surgimento da mesma. Os dados de infecção hospitalar no Brasil são pouco divulgados

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA (GARCIA et. al. 2013). Portanto, é imprescindível que os hospitais implantem as Comissões de Controle e Infecção Hospitalar (CCIH) visando a redução dos índices de infecções hospitalares (IH) (BRASIL, 2017; GIROTI et. al. 2018).

As infecções do trato urinário são as mais frequentes no ambiente hospitalar, podendo comprometer ainda mais o quadro de muitos pacientes, tanto pela fragilidade dos mesmos, como também por falhas terapêuticas. Conhecer o perfil microbiano destas infecções pode ajudar na tomada de decisões que visam minimizar tanto a contaminação, quanto o surgimento de cepas resistentes aos antibióticos disponíveis.

Portanto, o objetivo desse trabalho é delinear o perfil das infecções hospitalares do trato urinário dos pacientes internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro, situado na cidade de Campina Grande, no interior da Paraíba-Brasil.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Estudo do tipo descritivo com abordagem quantitativa. O objetivo do estudo descritivo é informar sobre a distribuição de um evento na população em termos quantitativos; descrever a realidade, sem explicá-la ou nela intervir; descrever, analisar ou estabelecer as relações entre fatos e fenômenos (variáveis) (ARAGÃO, 2011; PEREIRA, 2015).

Na abordagem quantitativa trabalha-se com amostras representativas de uma população, sendo definida a partir das variáveis da população estudada. Os dados são obtidos por instrumentos de coletas padronizados e tratados estatisticamente ou modelados matematicamente (UTSUMI et al., 2007).

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO  
DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

A pesquisa ocorreu no setor correspondente à Comissão de Controle e Infecção Hospitalar do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), localizado na Rua Carlos Chagas, s/n, bairro São José, Campina Grande-PB, CEP: 58107-670.

O hospital é composto por 182 leitos e atende municípios dos estados da Paraíba, Pernambuco e Rio Grande do Norte. Possui aproximadamente 50 especialidades médicas, prestando atendimento a cerca de 650 pessoas diariamente. Realiza também exames laboratoriais de análises clínicas e patológicas, procedimentos cirúrgicos, entre outros serviços (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, 2015).

A amostra foi composta por todas as fichas de notificação de infecção hospitalar do período de janeiro a dezembro de 2014, e delas foram selecionadas as que registraram somente infecção do trato urinário para compor o estudo.

Os dados da pesquisa estavam armazenados em pastas colecionadoras, divididas por mês e ano de ocorrência, nelas estavam contidas todas as fichas de notificação hospitalar do referido ano. Para a coleta utilizou-se uma planilha que organizava todos os dados contidos nas fichas: número do prontuário, nome do paciente, data de admissão, unidade de internação, idade, fator de risco, topografia da infecção, material examinado e microrganismo isolado.

De posse dos dados, estes foram organizados numa planilha do *Microsoft Office Excel* 2013, sendo incluídos apenas os dados referentes à infecção do trato urinário, que posteriormente foram repassados para o *Microsoft Office Access* 2013, com a finalidade de confeccionar a máscara dos dados necessária para o processamento no *Software SPSS* versão 20. Este *Software* formulou dados sobre a frequência de

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO  
DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

todas as variáveis, separadamente e também associou variáveis (sexo e idade; microrganismos e alas; microrganismos e fator de risco).

Quanto aos critérios de inclusão e exclusão, foram incluídos no estudo todas as fichas de notificação de infecção hospitalar do trato urinário em que continham todos os dados necessários para o estudo preenchidos completamente (unidade de internação, idade, fator de risco, topografia da infecção, material examinado e microrganismo isolado). E, foram excluídos da pesquisa todas as fichas que não fossem referentes à infecção do trato urinário e as fichas que não continham todos os dados necessários para o estudo preenchidos completamente.

O trabalho tem aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos, conforme diretrizes e normas regulamentares da Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Número do Parecer: 1.718.484.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No período de janeiro a dezembro de 2014 foram registradas, pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Alcides Carneiro, 271 infecções hospitalares. Desses registros, 140 (51,7%) apresentaram-se completos incluindo dados importantes como: sexo do paciente, data de admissão do paciente no hospital, unidade de internação, fator de risco da infecção, topografia da infecção, material examinado para a realização do exame e o microrganismo isolado.

As infecções hospitalares encontradas estão distribuídas entre sepse 24 (17,1%), respiratórias 22 (15,7%), feridas

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA operatórias 10 (7,1%), cutâneas 9 (6,4%), gastrointestinais 2 (1,4%), no ouvido 3 (2,1%), ocular 1 (0,7%), e urinárias. Destas, as mais frequentes são as infecções do trato urinário abrangendo um total de 69 (49,3%) casos. Costa et al. (2014) também evidencia tal prevalência (33,3%) em um estudo realizado em um hospital público de grande porte, localizado em Montes Claros/MG.

Esse tipo de infecção é uma das mais comuns diagnosticadas em pacientes hospitalizados, ficando em primeiro lugar nos Estados Unidos da América (EUA), representando de 30 a 40% de todas as infecções hospitalares (MIRANDA et al., 2014).

Dentre as infecções urinárias no presente estudo, o sexo masculino foi o mais acometido com 39 (56,5%), apresentando uma relação semelhante ao estudo realizado por Andrade (2014) no Hospital Nacional de Mayo no Perú, no qual observou uma prevalência de 50,9% do sexo masculino.

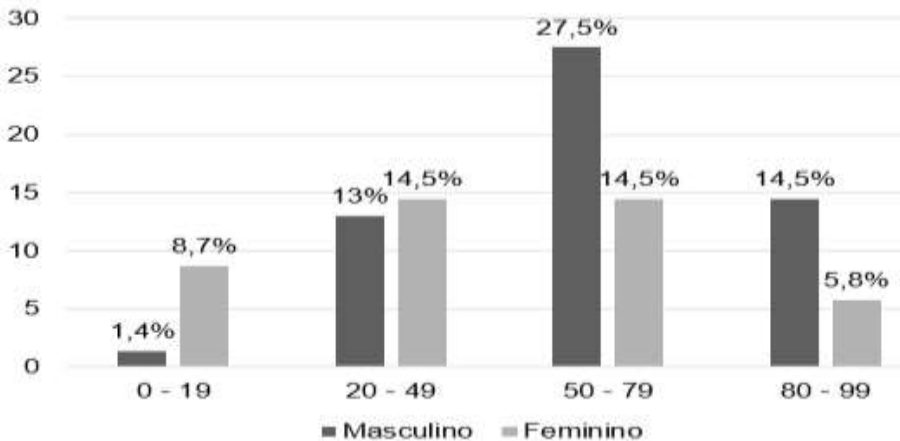
Segundo Cabral et. al. (2015) o sexo feminino é mais susceptível a infecções do trato urinário devido a diversos fatores, especialmente a algumas características anatômicas. Porém, tratando-se da infecção no ambiente hospitalar, homens e mulheres são acometidos de forma variável dependendo dos fatores de risco que estão associados e também do estado imunossupressor de cada paciente (JORGE; VIDAL, 2014).

Em infecções do trato urinário comunitárias o sexo feminino apresenta maior prevalência (84%) devido, especialmente, a algumas características anatômicas (RODRIGUES; BARROSO, 2011). Porém, tratando-se da infecção no ambiente hospitalar, homens e mulheres são acometidos de forma variável dependendo dos fatores de risco

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA que estão associados e também do estado imunossupressor de cada paciente (JORGE; VIDAL, 2014).

Nos registros da CCIH verificou-se um aumento de ITU com a elevação da idade, especialmente entre 50 e 79 anos 29 (42%) (Figura 1).

**Figura 1** – Pacientes internos no HUAC com infecção do trato urinário, distribuídos por faixa etária e sexo.



Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

Izaias et al. (2014) também observaram que o avanço da idade é um fator de risco para o surgimento de infecções hospitalares do trato urinário, encontrando uma prevalência de 13,4% de infecções hospitalares apenas em idosos, e 10,1% para todos os outros pacientes do hospital. Dentre as IH que acometeram os idosos, 28,6% eram ITU. Essa prevalência ocorre porque esses pacientes chegam debilitados ao hospital, com doenças graves e são, muitas vezes, submetidos a procedimentos invasivos e apresentam-se com um estado imunológico bastante comprometido.

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

A faixa etária mais acometida foi a dos pacientes acima de 50 anos, 43 (62,3%), corroborando estudos de Pereira Filho (2013) e Silva et al. (2014) com 47,7% e 63% respectivamente.

O HUAC é composto por dez unidades de internação: ala A, onde estão internados os pacientes de pré e pós-operatório; ala B, os pacientes com doenças respiratórias; ala C, clínica médica feminina; ala D, clínica médica masculina; ala E, pacientes com doenças infectocontagiosas; além de oncopediatria; pediatria; UTI adulto; UTI pediátrica e UTI neonatal. Na distribuição de infecções do trato urinário por essas alas destacaram-se três locais: ala C 10 (14,5%), ala D 20 (29%) e UTI adulto 19 (27,5%). Não foi registrado nenhum caso nas UTIs pediátrica e neonatal (Tabela 1).

**Tabela 1.** Prevalência dos casos de infecção do Trato Urinário dos pacientes do HUAC distribuídos por alas.

ALAS	FREQUÊNCIA	
	N	%
Ala A (pacientes pré e pós-operatório)	7	10,1
Ala B (pacientes com doenças respiratórias)	4	5,8
Ala C (clínica médica feminina)	10	14,5
Ala D (clínica médica masculina)	20	29
Ala E (pacientes com doenças infectocontagiosas)	3	4,3
Oncopediatria	3	4,3
Pediatria	3	4,3
UTI Adulto	19	27,5
<b>TOTAL</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

Essa distribuição também foi descrita em um estudo realizado por Silva et al. (2014) que verificaram o maior número

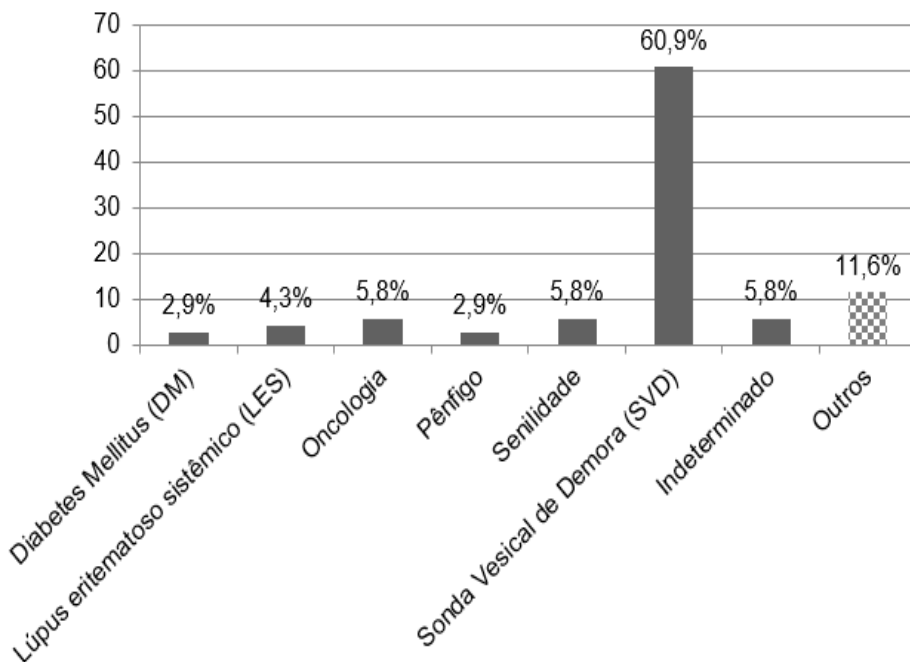
PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA de infecções na clínica médica masculina (57,4%), mas foi seguido pela clínica médica feminina e UTI adulto divergindo do presente estudo. Para Garcia et al. (2013) houve uma prevalência maior na clínica médica (59%) em que não é dividida em masculina e feminina, mas apresentou mais casos em pacientes homens (57%), seguido da UTI adulto com 27,3% estando em conformidade com este estudo. Segundo uma pesquisa realizada no mesmo hospital deste estudo no período de 2012 a 2014 por Paz, Fortes e Silva (2015) a clínica médica masculina também se sobressai da feminina com 54,8% e 45,2% respectivamente, para eles essa diferença pode ter ocorrido em consequência a reformas estruturais realizadas na ala D nesse período.

Entretanto, para Janebro et al. (2013) os pacientes da UTI apresentam uma maior probabilidade de adquirir infecções hospitalares comparados a outras unidades, por serem submetidos a mais fatores de risco como procedimentos invasivos, cirurgias complexas, utilização de drogas imunossupressores, entre outros.

Os fatores de risco mais frequentes foram: sonda vesical de demora 42 (60,9%), câncer 4 (5,8%) e senilidade 4 (5,8%). Fatores indeterminados foram aqueles que por algum motivo não foram preenchidos nas fichas de infecção hospitalar. Outros fatores (surgiram apenas uma vez) foram: cirrose hepática, hepatite, cistostomia, meningite, disúria, SIDA, hipertensão arterial sistêmica e incontinência urinária/hidronefrose (Figura 2).



**Figura 2.** Frequência dos fatores de risco para Infecção do Trato Urinário dos pacientes internos no HUAC.



Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

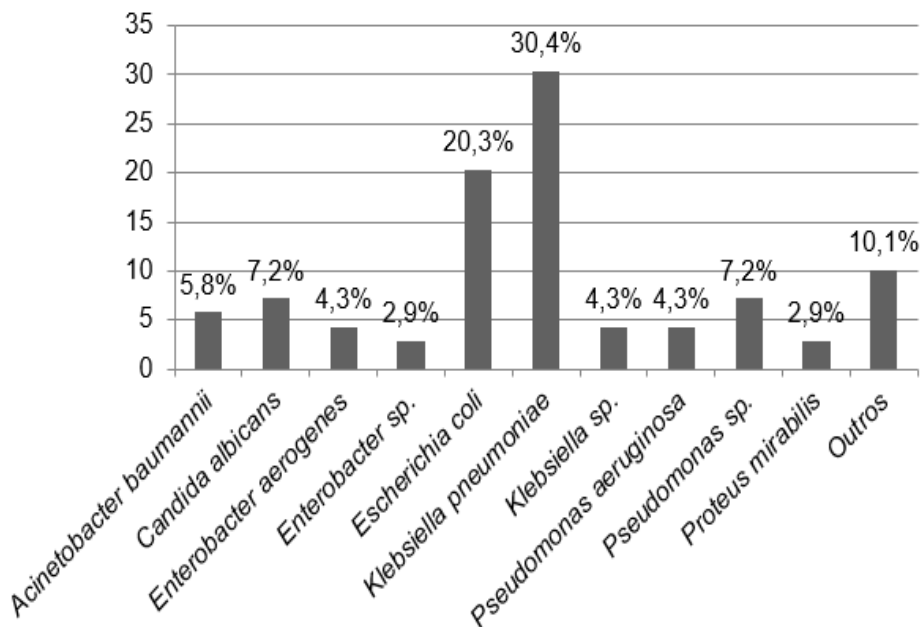
Gomes et al. (2014) relataram que 37,5% dos pacientes que faziam uso da sonda vesical de demora (SVD) contraíram infecção urinária. A sonda vesical de demora aumenta a probabilidade do carreamento de patógenos do orifício externo da uretra até a bexiga, o que acaba gerando uma ligação entre as duas extremidades, além de bloquear os mecanismos intrínsecos de defesa do organismos e ainda favorece a fixação de bactérias (BARACUHY et al., 2013).

O cateter vesical (CV) é um fator de risco importante para a infecção do trato urinário, podendo ocasionar maiores complicações devido a sua permanência (CYRINO; STUCHI,

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA (2015). Das infecções do trato urinário, 80% delas estão relacionadas a esse procedimento (CARDOSO; MAIS, 2014; ARAÚJO; MOREIRA, 2015).

Nos pacientes com ITU, dois microrganismos destacaram-se, *Klebsiella pneumoniae* 21 (30,4%) e *Escherichia coli* 14 (20,3%), seguidos por *Candida albicans* 5 (7,2%) e *Pseudomonas sp.* 5 (7,2%). Microrganismos encontrados uma única vez, foram agrupados em outros, sendo eles: *Aeromonas hydrophila/caviae*, *Raoultella ornithinolytica*, *Acinetobacter freundii*, *Enterobacter clocae*, *Morganella morganii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens* (Figura 3).

**Figura 3.** Prevalência de microrganismos isolados em uroculturas de pacientes internos no HUAC.



Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

De acordo com Cunha et al. (2016), o patógeno mais comumente isolado em UTIs é *Escherichia coli*, embora outras bactérias também são freqüentemente isoladas, incluindo *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus* do grupo B e *Staphylococcus saprophyticus*. Segundo John et al. (2016), alguns fatores, tais como a *Escherichia coli* ser uma bactéria comensal no intestino dos seres humanos e, anatomicamente, o ânus está próximo da uretra, principal ponto de entrada de patógenos, justificam esse resultado.

Em um estudo, realizado por Palomo et al. (2016), apresentaram como microrganismos mais prevalentes a *Escherichia coli* (45%), *Enterococcus faecalis* (14%), *Klebsiella pneumoniae* (10%) e *Proteus mirabilis* (7%); Miranda et al. (2014) também relataram encontrar os mesmos microrganismos como os mais prevalentes *Escherichia coli* (70,2%), *Proteus mirabilis* (6,8%), *Klebsiella pneumoniae* (5,9%) e *Enterococcus faecalis* (2,8%).

Um estudo realizado por Negromote et al. (2015) no Hospital Universitário Lauro Wanderley, em João Pessoa, descreve os dois microrganismos principais, a *Klebsiella pneumoniae* (32,4%) e *Escherichia coli* (28,4%). As ITUs com mais diversas origens, são causadas principalmente por bactérias Gram-negativas, dentre elas a mais frequente é a *E. coli*. Porém, a *K.pneumoniae* vem tornando-se cada vez mais frequente, principalmente em infecções de origem hospitalar (BISPO et al., 2014).

A Tabela 2 representa a distribuição dos microrganismos mais prevalentes no estudo por unidade de internação. A *E. coli* e *K. pneumoniae* foram as mais prevalentes na pesquisa, como

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA já citado anteriormente, e estiveram presentes principalmente na ala A (pré e pós-operatório) e ala D (clínica médica masculina) /UTI adulto, respectivamente. A *C. albicans* e a *Pseudomonas* sp. ocorreram em menor frequência e estiveram presentes em maior proporção na ala C e D e na UTI adulto, respectivamente.

**Tabela 2.** Frequência dos principais microrganismos isolados em uroculturas de pacientes internos no HUAC distribuídos por alas de internação.

MICROORGANISMO	ALAS								Total	%
	Ala A	Ala B	Ala C	Ala D	Ala E	Oncoperdiatria	Pediatria	UTI Adulto		
<i>Candida albicans</i>	0	0	2	2	0	0	0	1	5	7,2
<i>Escherichia coli</i>	4	2	1	3	1	0	2	1	14	20,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	3	7	0	2	0	5	21	30,4
<i>Pseudomonas</i> sp.	0	0	0	0	0	0	1	4	5	7,2
Outros	0	1	4	8	2	1	0	8	24	34,8
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>19</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Fonte: Dados da Pesquisa (2016).

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

Um estudo realizado por Seibert et al. (2014) apontou a *Klebsiella pneumoniae* como o microrganismo mais prevalente acometendo predominantemente o sexo masculino, sendo similar ao presente estudo, como a população prevalente é a de homens, a ala de clínica médica masculina é a mais acometida e conseqüentemente o microrganismo mais prevalente acometerá em maior proporção essa unidade de internação.

Quanto aos microrganismos distribuídos de acordo com os fatores de risco mais encontrados, a sonda vesical de demora está relacionada com a maioria deles, apresentando uma prevalência para *K. pneumoniae* e *E. coli* (Tabela 3).

**Tabela 3.** Frequência dos microrganismos mais prevalentes isolados em uroculturas de pacientes internos no HUAC distribuídos pelos principais fatores de risco encontrados.

MICROORGANISMO	FATORES DE RISCO				TOTAL	%
	Oncologia	Senilidade	Sonda Vesical de Demora (SVD)	Outros		
<i>Candida albicans</i>	0	0	3	2	5	7,2
<i>Escherichia coli</i>	0	1	8	3	14	20,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	11	5	21	30,4
<i>Pseudomonas sp.</i>	0	0	4	1	5	7,2
Outros	1	2	16	4	24	34,8
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>42</b>	<b>8</b>	<b>69</b>	<b>100</b>

Fonte: Pesquisadora (2016).

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO  
DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

As infecções hospitalares, como já citado anteriormente, são consideradas um problema de saúde pública exercendo uma influência na morbidade, mortalidade e tempo de internação, repercussão para o paciente e conseqüentemente aumento dos gastos do hospital. Os custos da infecção são classificados como: diretos (diretamente ligados a IH); indiretos (ligados a morbidade como afastamento do trabalho e sequelas); e custos inatingíveis (impossíveis de serem medidos economicamente como dor, mal-estar, isolamento, angústia e todo o sofrimento do paciente no hospital). A letalidade por infecção hospitalar varia de 9 a 58% e estão associadas a fatores como topografia, doença de base, etiologia, entre outros (BARROS et al., 2012; LORENZINI; COSTA; SILVA, 2013).

Portanto, para tentar diminuir a incidência de infecções provenientes do ambiente hospitalar foi criada a lei nº 9431, de 6 de janeiro de 1997 que dispõe da obrigatoriedade da criação e permanência da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais que deve elaborar o Programa de Controle de Infecções (PCI). Segundo a Portaria GM nº 2616, de 12 de maio de 1998, as Comissões de Controle de Infecções Hospitalares devem ser compostas por membros consultores e executores que representem o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) e sejam responsáveis pela operacionalização das ações programadas do controle de infecção hospitalar.

É muito importante que os profissionais da saúde saibam a importância da CCIH nos hospitais, e que todos os componentes das equipes saibam as responsabilidades da comissão, já que está ligada intimamente com o cuidado ao paciente e tudo que esteja ligado a ele direto ou indiretamente (GIAROLA et al., 2012). Ainda segundo a portaria mencionada acima, o profissional farmacêutico deve estar presente entre os

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

membros consultores da comissão e ficar responsável por definir uma política de utilização de antimicrobianos, germicidas e materiais médico-hospitalares para a instituição junto a Comissão de Farmácia e Terapêutica.

Na atual pesquisa, verificou-se que o HUAC está em conformidade com as legislações vigentes, tanto pela manutenção de uma CCIH, quanto pela presença de farmacêutico como membro da equipe.

#### **4 CONCLUSÕES**

Diante dos resultados obtidos, observou-se que metade das infecções hospitalares registradas na CCIH eram do trato urinário. A faixa etária mais acometida foi a de 50-79 anos, sendo o sexo masculino o mais acometido por ITU.

A unidade de internação que mais registrou casos de ITU foi a ala D (clínica médica masculina) e sonda vesical de demora apresentou-se como o principal fator de risco para o desenvolvimento da infecção do trato urinário causada, principalmente, pelos microrganismos *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*.

Essas informações são bastante úteis para a instituição e os profissionais que nela trabalham, especialmente pelas associações feitas entre as variáveis, registradas isoladamente pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, pois, através delas medidas de prevenção e controle podem ser tomadas, de forma direcionada à raiz do problema.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

ANDRADE, E. A. C. **Patrones de resistencia antibiótica en infección de tracto urinario nosocomial en el servicio de Medicina Interna del**

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA **Hospital Nacional Dos de Mayo**. 2014. 41 f. Monografia (Especialização) - Curso de Medicina Interna, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 2014.

ARAGÃO, J. Introdução aos estudos quantitativos utilizados em pesquisas científicas. **Revista práxis**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 6, p. 59-62, 2011.

ARAÚJO, E. A. P.; MOREIRA, I. C. C. C.; MOREIRA, L. Prevalência de infecção do trato urinário em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva associado à cateterização vesical. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, Teresina, v. 1, n. 3, p. 27-34, 2015.

BARACUHY, Y. P. B.; GONDIN, C. S. S. E.; BARROS, A. A. P. B.; BARACUHY, H. P.; BARACUHY, V. S. Perfil epidemiológico da infecção nosocomial do trato urinário em hospital universitário de Campina Grande (PB). **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde Health Sciences**, v. 38, n.3, p.146-152, 2013.

BARROS, L. M., BENTO, J. N. D. C., CAETANO, J. Á., ARAÚJO, T. M. D., MOREIRA, R. A. N., PEREIRA, F. G. F., FROTA, N. M.; ARAÚJO, T. M.; SOARES, E. Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 33, n. 3, p. 429-435, 2012.

BISPO, A.; FERNANDES, M.; TOSCANO, C.; MARQUES, T.; MACHADO, D.; WEIGERT, A. Urinary tract infections in a cohort of kidney transplant recipients. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 27, n. 3, p. 364-71, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde : Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde**, Brasília: Anvisa, 2017.

CARDOSO, S. A. C.; MAIA, L. F. S. Cateterismo vesical de demora na UTI adulto: o papel do enfermeiro na prevenção de infecção do trato urinário. **Revista Recien-Revista Científica de Enfermagem**, São Paulo, n. 12, p. 5-14, 2014.

COSTA, F. M.; SOARES, A. P.; BATISTA, L. B.; CARNEIRO, J. A.; SANTOS, J. A. D. Infecção hospitalar: distribuição topográfica e microbiológica em um hospital público de ensino. **Journal Health Science Institute**, São Paulo, v. 32, n.3, p. 265-70, 2014.

CUNHA, M. A.; ASSUNÇÃO, G. L.; MEDEIROS, I. M.; FREITAS, M. R. Antibiotic resistance pattern of urinary tract infection in a Northeastern



PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA Brazilian capital. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, n.2, São Paulo, 2016.

CYRINO, A. C. T.; STUCHI, R. A. G. Infecção do trato urinário em um hospital de uma cidade no interior de Minas Gerais. **Revista de Enfermagem - UFJF** - Juiz de Fora, v. 1, n. 1, p. 39-44, 2015.

DE CARVALHO, F. L. O.; MARINHO NETO, E.; BRITO, J. R. P. M.; ALMEIDA, K. D. Infecção urinária de repetição e os aspectos gerais, microbiológicos e imunológicos associados à saúde da mulher. **Revista de Saúde ReAGES**, v. 1, n. 3, p. 24-30, 2018.

GARCIA, L. M., CÉSAR, I. D. C. O., BRAGA, C. A., SOUZA, G. A. A. D., MOTA, É. C. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogarresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 3, n. 2, p. 45-49, 2013.

GIAROLA, L. B.; BARATIERI, T.; COSTA, A. M.; BEDENDO, J.; MARCON, S. S.; WAIDMAN, M. A. P. Infecção hospitalar na perspectiva dos profissionais de enfermagem: um estudo bibliográfico. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v. 17, n. 1, p. 151-7, 2012.

GIROTI, A. L. B.; FERREIRA, A. M. F.; RIGOTTI, M. A.; SOUSA, A. F. L.; FROTA, O. P.; ANDRADE, D. Programas de Controle de Infecção Hospitalar: avaliação de indicadores de estrutura e processo. **Revista da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 52, 2018.

GOMES, A. C.; CARVALHO, P. O.; ALVES LIMA, E. T.; GOMES, E. T.; VALENÇA, M. P.; CAVALCANTI, A. T. A. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva. **Revista de Enfermagem UFPE**, Recife, v.8, n. 6, p. 1577-85, 2014.

IZAIAS, É. M.; DELLAROZA, M. S. G.; ROSSANEIS, M. Â.; BELEI, R. A. Custo e caracterizacao de infeccao hospitalar em idosos. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 8, p. 3395-3492, 2014.

JANEIRO, D. I.; PEIXOTO, M. S. R. M.; MEDEIROS, B. G. S. LUCENA, V. S. Ocorrência de Infecção Urinária em Pacientes de UTI. **Revista Brasileira de Informações Científicas**. Edição Especial, Campina Grande, v. 4, n. 3, p. 1-7. 2013.

JOHN, A. S.; MBOTO, C. I; AGBO, B. A review on the prevalence and predisposing factors responsible for urinary tract infection among adults. **European Journal of Experiment Biology**, v.6, n.4, p.7-11, 2016.

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA

JORGE, H. M. S.; VIDAL, E. C. F. Infecção do trato urinário hospitalar e suas implicações para a gestão do cuidar: revisão integrativa. **Cadernos de Cultura e Ciência**, Crato, v. 13, n. 1, p.39-48, 2014.

LACERDA, W. C.; VALE, J. S.; LACERDA, W. C.; CARDOSO, J. L. M. S. Infecção urinária em mulheres: revisão da literatura. **Saúde em Foco**, ed. 07, p. 282-295, 2015.

LORENZINI, E.; COSTA, T. C.; SILVA, E. F. Infection prevention and control in neonatal intensive care unit. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 34, n.4, p. 107-113, 2013.

MACHADO, Pâmela Araujo; WILHELM, Ethel Antunes; LUCHESE, Cristiane. Prevalência de infecções do trato urinário e perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 18, n. 2, p. 271-287, 2018.

MIRANDA, E.J. P.; OLIVEIRA, G.S. S.; ROQUE, F.L.; SANTOS, S.R.; OLMOS, R.D.; LOTUFO, P.A. Susceptibility to antibiotics in urinary tract infections in a secondary care setting from 2005-2006 and 2010-2011, in São Paulo, Brazil: data from 11,943 urine cultures. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 56, n. 4, p. 313-24, 2014.

NEGROMOTE, G. R. P.; NASCIMENTO, J. S. D.; BRÍGIDO, J. V. C.; CARVALHO, A. M. D. C.; FARIAS, R. L. G. P. D. Study of variables involved in hospital-acquired urinary tract infections at a university hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 90-3, 2015.

PALOMO, F. G.; PUERTO, A. S.; CASAS, C. M.; RODRÍGUEZ, J. M. R.; MARÍ, J. M. N.; FERNÁNDEZ, J. G. Development of a web application for recording bacterial etiologic agents and their antimicrobial susceptibility to improve the treatment of urinary tract infections and monitor resistance to antibiotics. **Revista española de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia**, Madrid, v. 29, n. 2, p. 99-104, 2016.

PAZ, M. C. F.; FORTES, D. I. F. M.; SILVA, D. H. G. Análise da infecção hospitalar em um hospital universitário na paraíba no período de 2012 a 2014. **Revista Saúde & Ciência Online**, Campina Grande, v. 4, n. 3, p. 31-43, 2015.

PEREIRA FILHO, H. R. **Frequência e perfil de susceptibilidade a antibióticos de bactérias isoladas em uroculturas**. 2013. 48 f. TCC

PERFIL MICROBIANO DAS INFECÇÕES HOSPITALARES DO TRATO URINÁRIO DOCUMENTADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA PARAÍBA (Graduação) - Curso de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

RODRIGUES, F. J. B.; BARROSO, A. P. D. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Lisboa, v. 29, n. 2, p. 123-131, 2011.

RORIZ-FILHO, J. S.; VILAR, F. C.; MOTA, L. M.; LEAL, C. L.; PISI, P. C. Infecção do trato urinário. **Medicina**, Ribeirao Preto. Online, v. 43, n. 2, p. 118-125, 2010.

SEIBERT, G.; HÖRNER, R.; MENEGHETTI, B. H.; RIGHI, R. A.; FORNO, N. L. F. D.; SALLA, A. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase em um hospital escola. **Einstein**, São Paulo, v.12, n.3, p. 282-6, 2014.

SILVA, J. M. P.; VASCONCELOS, M. M. D. A.; DIAS, C. D. S.; VASCONCELOS, M. A.; MENDONÇA, A. C. Q.; FROES, B.; OLIVEIRA, E. A. Aspectos atuais no diagnóstico e abordagem da infecção do trato urinário. **Revista Médica de Minas Gerais**, Minas Gerais, n. 24, p. 20-30, 2014.

SIQUEIRA, M. L. B.; SILVA, R. A.; MENDES, S. O.; AQUINO, L. M. M.; ALVES, S. M.; MEDEIROS, M. O. avaliação de infecção urinária em gestantes atendidas pela unidade municipal de saúde de rondonópolis, MT. **Revista Biodiversidade**, v.17, n.3, p.1475-153, Mato Grosso, 2018. Universidade Federal de Campina Grande/ **Hospital Universitário Alcides Carneiro**. Disponível em:

[http://www.ufcg.edu.br/prt\\_ufcg/orgaos\\_suplementares/hu/hu.php](http://www.ufcg.edu.br/prt_ufcg/orgaos_suplementares/hu/hu.php). Acesso em: 05 dez. 2015.

UTSUMI, M. C.; CAZORLA, I. M.; VENDRAMINI, C. M. M.; MENDES, C. R. Questões metodológicas dos trabalhos de abordagem quantitativa apresentados no GT19-ANPEd. **Educação Matemática Pesquisa**, São Paulo, v. 9, n.1, p. 23-101, 2007.

## CAPÍTULO 62

# PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB

Geane Núcia da Silva ALVES <sup>1</sup>

Marianna Vieira SOBRAL <sup>1</sup>

Leônia Marias BATISTA <sup>2</sup>

Thassya Matias RIBEIRO <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica, UFPB; <sup>1</sup> Orientadora/Professora do DCF/UFPB; <sup>2</sup> Professora do DCF/ UFPB; <sup>3</sup> Graduanda do curso de Farmácia, UFPB.  
farmanucia@hotmail.com

**RESUMO:** As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) são um grave problema de saúde pública. Dentre essas doenças, tem-se a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e o Diabetes. Estas doenças acometem uma grande parcela da população e geram diversos riscos para o surgimento de outras doenças ou comorbidades das mesmas. Sabendo disso, o presente trabalho consistiu em estudo descritivo, do tipo transversal, exploratório, quantitativo e documental. A coleta de dados foi realizada a partir de um questionário semiestruturado, aplicado aos clientes de uma farmácia comunitária no município de João Pessoa-PB, entre os meses dezembro de 2017 a janeiro de 2018. Após a coleta, os dados foram analisados pelo programa *Microsoft Office Excel®* 2010. Foi observado que os participantes do estudo eram, em sua maioria, homens, com idade média de 60 anos, aposentados, casados, com renda média de cinco (5) salários mínimos e ensino superior completo. Além disso, observou-se que a grande maioria dos participantes

da pesquisa era hipertenso e possuía alterações da Pressão Arterial (PA). Assim, pode-se concluir que esse estudo foi de extrema relevância pois pôde-se montar o perfil sociodemográfico e clínico de indivíduos hipertensos e/ou diabéticos de uma farmácia comunitária do município de João Pessoa – PB, além disso, pôde contribuir para o escopo de pesquisas nessa área.

**Palavras-chave:** Farmácia. Hipertensão. Diabetes.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas de caráter não transmissíveis representam grandes desafios de saúde, entre elas, tem-se a hipertensão arterial representando importante fator de risco para diversas outras doenças, além de estar presente em mais de 18% da população brasileira acima de 15 anos (IBGE, 2010; SOUZA, 2014).

O sangue é normalmente bombeado para o coração e, em seguida segue para irrigar os órgãos. Ao passo que o sangue percorre esse caminho, ele exerce uma força sobre a parede das artérias. Quando as artérias estão resistentes à passagem do sangue, dizemos que há hipertensão arterial, ou como é chamada popularmente, pressão alta. Portanto, o aumento da pressão arterial (PA) se dá quando a relação entre o débito cardíaco e a resistência periférica total é alterada, sendo, então, uma característica complexa determinada pela integração de diversos fatores genéticos, ambientais e demográficos (HENRIQUE et al., 2008; BOTELHO, 2013).

A Hipertensão Arterial (HA) é um problema de saúde comum que pode ter sérias consequências, comumente permanecendo assintomática até uma fase tardia de sua

evolução. Os efeitos nocivos produzidos pela doença aumentam na proporção que os níveis pressóricos aumentam. O Ministério da Saúde escolheu como limite para definir a HA o de igual ou maior a 140/90 mmHg, ressaltando que este valor deve ser repetido em no mínimo duas aferições realizadas em diferentes momentos, em indivíduo que não faça uso de medicamentos anti-hipertensivos (HENRIQUE et al., 2008).

O tratamento da HA ocorre em associação, medicamentoso junto ao não medicamentoso, sendo que ambos objetivam a redução da PA, além de buscar melhorar a qualidade de vida. Portanto, o tratamento medicamentoso utiliza anti-hipertensivos como os diuréticos (tiazídicos, como hidroclorotiazida; de alça, como furosemida; e poupadores de potássio, como espironolactona), os betabloqueadores (atenolol, propranolol, etc.), bloqueadores dos canais de cálcio (nimodipino, nifedipino, etc.), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) (captopril, enalapril, etc.) e os bloqueadores do receptor AT1 (losartana, valsartana, etc.) (BOTELHO, 2013).

Tendo conhecimento dessas informações, o profissional farmacêutico exerce o acompanhamento farmacoterapêutico adequado e individualizado aos indivíduos, sempre realizando o aconselhamento da adoção da farmacoterapia não medicamentosa, além da medicamentosa, como questão eficaz na evolução clínica.

Além da hipertensão, destacam-se entre a população altos índices de indivíduos com diversas outras doenças crônicas, dentre elas, tem-se o Diabetes. O Diabetes Mellitus é uma doença resultante de diversas condições que podem levar a hiperglicemia, a qual pode ser proveniente de transtornos

tanto genéticos quanto clínicos. Sua classificação é apresentada da seguinte forma: Diabetes *Mellitus* tipo I, resultante primariamente da destruição das células pancreáticas produtoras de insulina; Tipo II, resultante de graus variáveis de resistência à insulina e de deficiência relativa de secreção de insulina; Gestacional, ocorre diminuição da tolerância à glicose; entre outras formas decorrentes de defeitos genéticos associados ou do uso de fármacos diabetogênicos (HENRIQUE et al., 2008).

O Diabetes *Mellitus* acomete 3,6% da população brasileira e uma de suas formas de diagnóstico é por meio da verificação da glicemia. Uma glicemia de jejum maior que 126 mg/dL, seguida de uma medida de glicose (1 hora depois), após a ingestão de 75 g de glicose anidra, maior ou igual a 200 mg/dL, caracterizam diabetes (HENRIQUE et al., 2008; IBGE, 2010).

Já o tratamento do Diabetes depende do seu tipo, podendo ser tratado com hipoglicemiantes orais ou insulina. Estes medicamentos podem pertencer a diversas classes, sendo estas: Sulfonilureias (Clorpropamida, Glibenclamida, Glipizida, Gliclazida, Gliclazida, Glimepirida); Metiglinidas (Repaglinida, Nateglinida); Biguanidas (Metformina), Inibidores da alfa-glicosidase (Ascarbose); Glitazonas (Pioglitazona); Gliptinas (Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina); Mimético e Análogo do GLP-1 (Exenatida, Liraglutida) e Inibidores da SGLT2 (Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina). No entanto, é também de extrema importância a terapia não medicamentosa, sendo esta coadjuvante na evolução da terapêutica. Desse modo, o usuário é considerado protagonista da atenção farmacêutica, podendo ser

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

acompanhado pelo profissional farmacêutico, realizando toda orientação necessária (BOTELHO, 2013).

É de extrema importância que os indivíduos com diabetes *mellitus* recebam cuidados farmacêuticos, pois eles necessitam de certas orientações para que possam conviver com essa doença da melhor forma possível. Essas orientações consistem no auxílio no tratamento farmacológico, na prática de exercícios físicos adequados, e uma alimentação equilibrada que vai de acordo com a necessidade de cada indivíduo diabético, onde poderá influenciar no cotidiano desses pacientes, transformando e melhorando a sua qualidade de vida (LAVRINS, 2016).

Considerando os aspectos abordados, esse estudo teve o objetivo de caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico de indivíduos hipertensos e/ou diabéticos de uma farmácia comunitária do município de João Pessoa – PB.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

O trabalho consistiu em estudo descritivo, do tipo transversal, exploratório, quantitativo e documental. A coleta de dados foi realizada a partir de um questionário semiestruturado, aplicado aos clientes de uma farmácia comunitária no município de João Pessoa-PB, entre os meses dezembro de 2017 a janeiro de 2018.

Após a coleta dos dados foram feitas tabelas e gráficos para a análise dos dados utilizando o programa *Microsoft Office Excel*® 2010.

Esse estudo leva em consideração o que preconiza a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que



possui as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas que envolvem seres humano.

Foram incluídos nesse estudo os clientes da farmácia comunitária; os portadores de diabetes e/ou hipertensão; e os indivíduos com idade igual ou maior que 18 anos.

Foram excluídos desse estudo os indivíduos com idade inferior a 18 anos; indivíduos que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); e indivíduos que não eram clientes da farmácia em estudo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (Parecer nº 2.357.746).

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O diabetes *mellitus* (DM) e a hipertensão arterial sistêmica são doenças crônicas que se configuram como um importante problema de saúde pública, visto que estão frequentemente associadas a outras complicações que comprometem a qualidade de vida dos indivíduos acometidos, além de envolver altos custos para o tratamento de suas complicações (FONTANA et al., 2015).

Nesse estudo, foi observado que os indivíduos acometidos pelas doenças em questão são em sua maioria do gênero masculino, compreendendo 60% (n = 32) dos usuários, contra 40% (n = 21) do gênero feminino.

Em um estudo realizado por Pereira et al. (2012), com indivíduos hipertensos e/ou diabéticos em uma rede de farmácias de Minas Gerais, foi visto que a maior parte dos

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

indivíduos era do gênero feminino, com 68,8%, contra 31,2% do gênero masculino.

No estudo realizado por Miranzi et al. (2008), em Minas Gerais, com uma amostra populacional constituída por trinta (n = 30) indivíduos atendidos em uma Estratégia de Saúde da Família, portadores de hipertensão arterial e de diabetes, foi observado que nos indivíduos com Diabetes mellitus e hipertensão se caracterizou o predomínio do gênero feminino, com 66,7%, contra 33,3% do gênero masculino.

Observando estes percentuais, pode-se inferir que a superioridade masculina ocorreu ao acaso, pois as mulheres, em sua maioria, procuram mais pelos sistemas de saúde do que os homens, além de terem maior percepção a respeito do estado de saúde-doença e apresentarem maior tendência ao autocuidado e a busca de auxílio médico para si e para seus familiares (LIMA, 2011). Além disso, de acordo com o censo 2010 a população do bairro onde se localiza a farmácia é maior em número de homens, sendo a população masculina representada por 3.314 habitantes, e a feminina, 4.144 habitantes. Sendo assim, os percentuais desta pesquisa não corroboram com os resultados já descritos na literatura.

A faixa etária observada nesse estudo variou entre trinta e cinco (35) e noventa e quatro (94) anos, sendo mais prevalente a faixa etária dos 55 aos 64 anos, com 40% (n = 22) seguido pela faixa dos 65 aos 74 anos com 20% (n = 11) dos indivíduos do estudo. Dessa forma, os dados do presente estudo corroboram com uma pesquisa realizada por Lima et al. (2011), em três Unidades Básicas de Saúde do Rio Grande do Sul, que evidenciou em seu estudo que a maioria da população se concentrou na faixa de idade acima dos 50 anos, o que vai

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

ao encontro da situação das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no país.

A pesquisa realizada por Miranzi et al. (2008), em Minas Gerais, com uma amostra populacional constituída por trinta ( $n = 30$ ) indivíduos atendidos em uma Estratégia de Saúde da Família, portadores de hipertensão arterial e de diabetes, foi observado que a idade dos indivíduos variou entre 44 e 77 anos, com média de 56 anos, estando pertinente com a literatura.

Além disso, a literatura afirma que a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes têm sua prevalência aumentada em indivíduos acima dos cinquenta anos de idade (HENRIQUE et al., 2008). Segundo o censo de 2010, a população do do bairro onde se localiza a farmácia concentra-se na faixa etária dos 15 aos 64 anos, com 71,6% dos indivíduos, sendo assim uma justificativa para o maior número de pessoas nessa faixa de idade.

Quanto ao estado civil dos participantes da pesquisa, foi visto que 56% ( $n = 30$ ) são casados, seguidos por 20% ( $n = 11$ ) solteiros e 12% ( $n = 6$ ) viúvos e o mesmo percentual para divorciados.

Dessa maneira, o grande percentual de indivíduos casados está diretamente relacionado à idade dos mesmos, pois na faixa etária prevalente da pesquisa, as pessoas tendem a já estarem casadas, dessa maneira justificando esse dado.

Quanto à ocupação dos participantes da pesquisa, obteve-se que 55% ( $n = 29$ ) dos entrevistados são aposentados, seguidos por 20% ( $n = 11$ ) de autônomos, 16% ( $n = 8$ ) de trabalhadores assalariados, além de 5% ( $n = 3$ ) desempregados 4% ( $n = 2$ ) pensionistas.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

Na pesquisa realizada por Paiva, Bersusa e Escuder (2006), com indivíduos com diabetes e/ou hipertensão, assistidos pelo Programa Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, observou-se que 40,3% dos participantes da pesquisa são donas-de-casa, 22,2%, são aposentados ou pensionistas e 12,5%, são domésticas. Dessa maneira, diferindo do presente estudo.

Visto que a maioria dos participantes desta pesquisa, 55% (n = 29), são aposentados, infere-se que a faixa etária de maior prevalência, na faixa dos 55 – 64 anos (40%), esteja relacionada com esse maior percentual de aposentados, conforme dados da pesquisa.

Quanto a renda dos hipertensos e/ou diabéticos foi relatado que 32% (n = 17) possuem renda superior a cinco salários mínimos, seguido por 28% (n = 15) que possuem de um a três salários mínimos. Além de 19% (n = 10) que recebem até um salário mínimo, por fim 16% (n = 8) que recebem de três a cinco salários mínimos.

Diante desses resultados, pode-se dizer que os percentuais de renda estão compatíveis com as condições dos moradores do bairro em que a pesquisa foi realizada, pois já na década de 70 o bairro já tinha se tornado o principal bairro de renda média e alta da cidade, apesar de não estar situado na orla marítima, contrariando assim uma tendência então verificada em cidades costeiras (LIMA, 2014).

Segundo Sousa (2013), depois de 1990 esse bairro tornou-se efetivamente o local de moradia preferido pelas famílias pessoenses de renda média e alta, além de também ser a mais prestigiosa área residencial da cidade.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

Quanto à escolaridade dos indivíduos desta pesquisa, observou-se que 40% (n = 22) possuem o ensino superior completo, 24% (n = 13) possuem o ensino fundamental incompleto, 17% (n = 9) possuem ensino médio completo, 8% (n = 4) possuem ensino médio incompleto, 5% (n = 3) possuem o ensino fundamental completo, além de 4% (n = 2) que possuem o ensino superior incompleto e por fim, 2% (n = 1) que não foram alfabetizados.

O presente estudo não corroborou com o estudo realizado por Miranzi et al. (2008), em Minas Gerais, com n = 30, constituído de indivíduos atendidos em uma Estratégia de Saúde da Família, portadores de hipertensão arterial e de diabetes. O estudo de Miranzi et al. mostrou que 33,3% eram analfabetos e 56,7% tinham o 1º grau incompleto, o que diferiu dos resultados desta pesquisa.

Outra pesquisa realizada por Lima (2011), no Rio Grande do Sul, em três Unidades Básicas de Saúde, verificou que a maior proporção de indivíduos era com primeiro grau incompleto, o que é um fator preocupante em se tratando de pacientes crônicos que necessitam manter um nível de cuidado elaborado em relação a medicamentos e restrições alimentares. Sendo assim, a presente pesquisa não corrobora com esses dados.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

Tabela 1. Perfil sociodemográfico dos entrevistados hipertensos e/ou diabéticos de uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB.

<b>Gênero</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Feminino	21	40
Masculino	32	60
<b>Faixa etária</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
35 – 44	4	8
45 – 54	6	12
55 – 64	22	40
65 – 74	11	20
75 – 84	8	16
85 – 94	2	4
<b>Estado civil</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Solteiro (a)	11	20
Casado (a)	30	56
Divorciado (a)	6	12
Viúvo (a)	6	12
<b>Ocupação</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Aposentado (a)	29	55
Pensionista (a)	2	4
Autônomo (a)	11	20
Desempregado (a)	3	5

Fonte: Dados da pesquisa

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

Trabalhador assalariado	8	16
<hr/>		
<b>Renda</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<hr/>		
Sem renda	3	5
Até 1 salário mínimo	10	19
De 1 a 3 salários mínimos	15	28
De 3 a 5 salários mínimos	8	16
Acima de 5 salários mínimos	17	32
<hr/>		
<b>Escolaridade</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<hr/>		
Não alfabetizado	1	2
Fundamental incompleto	13	24
Fundamental completo	3	5
Médio incompleto	4	8
Médio completo	9	17
Superior incompleto	2	4
Superior completo	22	40
<hr/>		

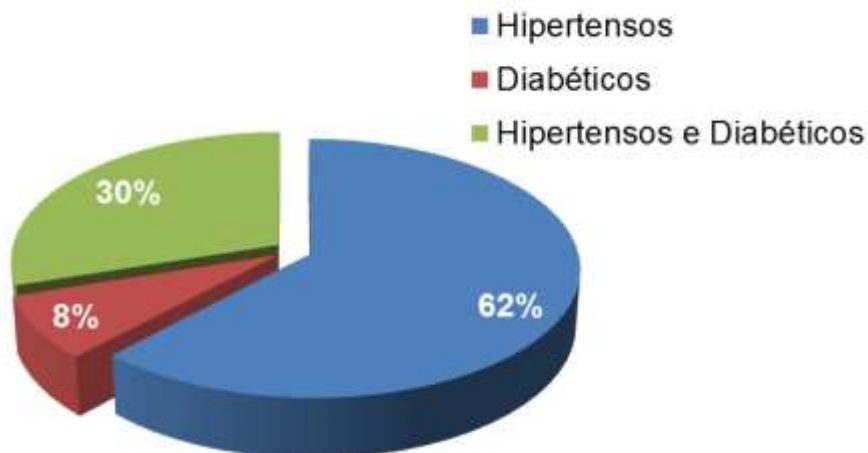
Dentre as doenças crônicas não transmissíveis, o diabetes e a hipertensão constituem condições mórbidas de alta prevalência e relevância em nosso meio. Estima-se que existam, atualmente no Brasil, cerca de seis milhões de portadores de diabetes e 17 (dezessete) milhões de portadores de hipertensão arterial, com uma tendência de crescimento desses agravos (BRASIL, 2013).

No presente estudo 62% (n = 33) dos indivíduos apresentaram hipertensão, 30% (n = 17) se mostraram

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

hipertensos e diabéticos e 8% (n = 3) apresentaram apenas diabetes.

Figura 1. Percentual de hipertensos e/ou diabéticos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB.



Fonte: Dados da pesquisa

Semelhantemente, o estudo realizado por Lima et al. (2011), em três unidades básicas de saúde no Rio Grande do Sul, observou maior ocorrência de hipertensos com 63% dos indivíduos, seguidos pelos hipertensos e concomitantemente diabéticos com 31,3%, enquanto que apenas 2,5% foram diagnosticados como exclusivamente diabéticos.

Outro estudo, realizado por Henrique et al. (2008), com 73 portadores de hipertensão arterial e/ou diabetes *mellitus*, clientes de um centro municipal de saúde do município do Rio de Janeiro, observou que a maior parte dos indivíduos da pesquisa (65,8%) apresentavam hipertensão arterial, 23,3% apresentavam as duas doenças, o que demonstra o potencial



de associação delas, e 11% possuíam apenas diabetes *mellitus*.

Em uma pesquisa realizada por Araújo et al. (2016), com 73 pacientes de uma Unidade Básica de Saúde na Bahia, identificou-se que dos entrevistados 67,1% apresentaram hipertensão, 8,2% apenas diabetes e 24,7% ambas as enfermidades. Dessa forma, o presente estudo corrobora com os estudos supracitados.

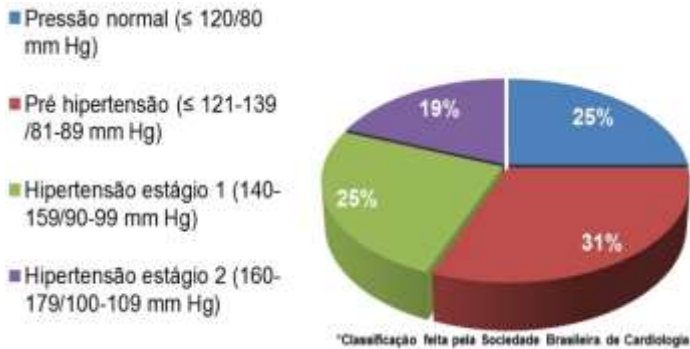
Hipertensão arterial (HA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos  $\geq 140$  e/ou 90 mmHg. Frequentemente, a hipertensão se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros fatores de risco, como dislipidemias, obesidade, intolerância à glicose e diabetes mellitus (MALACHIAS et al., 2016).

Os resultados obtidos nesta pesquisa mostraram que 25% (n = 4) apresentaram pressão normal ( $\leq 120/80$  mmHg), 31% (n = 6) apresentaram pré-hipertensão ( $\leq 120/80$  mmHg), 25% (n = 4) apresentaram hipertensão estágio 1 (140-159/90-99 mmHg), e 19% (n = 3) apresentaram hipertensão estágio 2 (160-179/100-109 mmHg). Dessa forma, 75% (pré-hipertensos, hipertensos em estágio 1 e hipertensos em estágio 2) não exibiram pressão normal ( $\leq 120/80$  mmHg).

Semelhantemente, uma pesquisa realizada por Obreli et al. (2010), com 214 pessoas, em uma Unidade Básica de Saúde de São Paulo, demonstrou que 79% dos indivíduos diabéticos e hipertensos não atingiram os níveis de pressão considerados normais ( $<120/80$  mmHg), necessitando de estratégias mais agressivas para o tratamento adequado da hipertensão.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB

Figura 2. Classificação da pressão arterial dos hipertensos e diabéticos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB.



Fonte: Dados da pesquisa

Em outro estudo, realizado por Souza et al. (2014), no Rio Grande do Sul, com 383 adultos cadastrados no Programa Hiperdia de 15 Unidades Básicas de Saúde do município, somente 15,7% dos pacientes hipertensos diabéticos tinham sua pressão controlada (SOUZA et al, 2014). Esse dado ainda é inferior aos dados desta pesquisa, demonstrando que a associação das doenças traz danos muito graves.

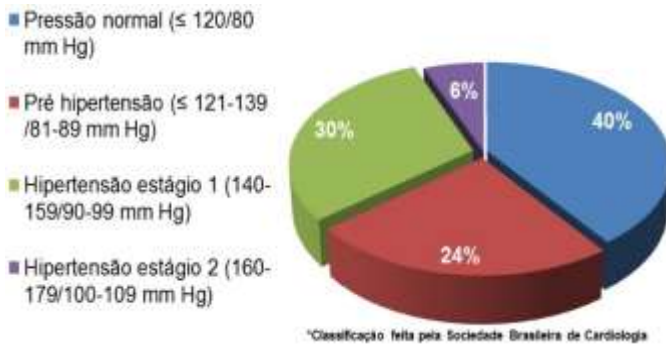
Além disso, a pressão arterial dos participantes da pesquisa foi verificada após o uso dos medicamentos para controle da pressão. Tal fato nos faz entender que a farmacoterapia não tem sido eficiente, já que mesmo após o uso de medicamentos a pressão arterial não está sendo controlada.

Quanto a pressão arterial dos indivíduos exclusivamente hipertensos, observou-se que 40% ( $n = 13$ ) apresenta pressão normal ( $\leq 120/80$  mmHg), 24% ( $n = 8$ ) apresenta pré-hipertensão ( $\leq 121-139 /81-89$  mmHg), 30% ( $n = 10$ ) com

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB

hipertensão em estágio 1 (140-159/90-99 mmHg), e apenas 6% (n = 2) com hipertensão estágio 2 (160-179/100-109 mmHg).

Figura 3. Classificação da pressão arterial dos hipertensos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB.



Fonte: Dados da pesquisa

No entanto, podemos inferir que 60% (n = 20) não tem sua pressão controlada, ou seja, a farmacoterapia não tem sido eficiente, já que mesmo após o uso de medicamento, a pressão não está dentro dos padrões estabelecidos como normais.

No estudo realizado por Souza et al. (2014), com 383 adultos cadastrados no Programa Hiperdia de 15 Unidades Básicas de Saúde do Rio Grande do Sul, foi observado que 41% dos entrevistados apresentavam pressão controlada. Sendo assim, o presente estudo corrobora com o estudo realizado por Souza et al. (2014).

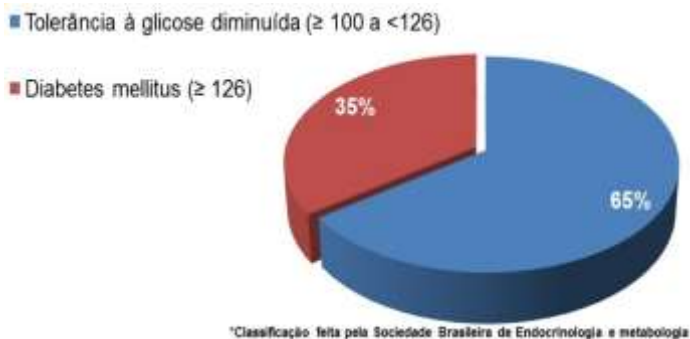
Uma pesquisa realizada por Cavalari et al. (2010), com 75 portadores de hipertensão arterial em seguimento ambulatorial em um hospital de São Paulo, identificou que 48% (36) dos portadores de hipertensão arterial apresentaram

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

valores maiores ou iguais a 140x90 mmHg, corroborando os dados da presente pesquisa.

Quanto a classificação dos níveis glicêmicos dos diabéticos e hipertensos concomitantemente, foi visto que a maioria, 65% (n = 11), apresentou tolerância à glicose diminuída ( $\geq 100$  a  $<126$ ) e 35% (n = 6) apresentou classificação em categoria de diabetes mellitus ( $\geq 126$ ).

Figura 4. Classificação dos níveis de glicemia dos diabéticos e hipertensos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB.



Fonte: Dados da pesquisa

Dessa forma, o presente estudo não corrobora completamente com o estudo realizado por Rempel et al. (2015), com 145 indivíduos adscritos em Unidades Básicas de Saúde do Rio Grande do Sul, pois mostra que 33% dos entrevistados apresentaram a glicemia alterada, 33% apresentaram a glicemia elevada, enquanto que 29% dos indivíduos analisados apresentaram a glicemia normal. Sendo assim, mostrando similaridade apenas entre os indivíduos com glicemia elevada (diabetes mellitus  $\geq 126$ ).

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

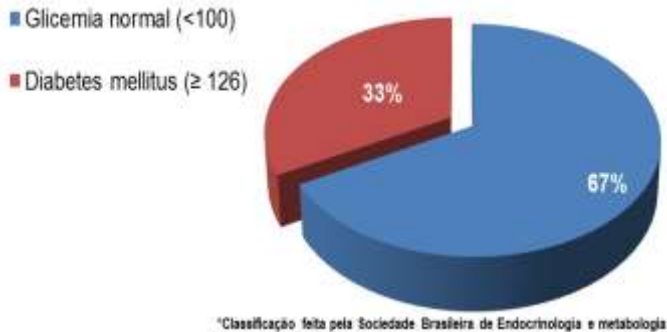
No indivíduo diabético, o descontrole da glicemia está associado, em longo prazo, a lesões crônicas, disfunção e falência de diversos órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (AZEVEDO; PAPELBAUM; D'ÉLIA, 2002), o que torna a automonitorização essencial para o bom prognóstico. Considerando que o diabetes é uma doença crônica assintomática, muitos portadores acreditam que a ausência de sintomas significa bom controle, o que demonstra a importância do acompanhamento especializado e integral desse indivíduo (PEDROSA, 2001).

Foi observado no presente estudo que 67% (n = 2) dos indivíduos diabéticos apresentaram glicemia normal (<100) e 33% (n = 1) apresentaram níveis classificados como diabetes mellitus ( $\geq 126$ ). Diante dessa situação, pode-se inferir que a farmacoterapia não está sendo totalmente eficiente no tratamento da doença, ou não tem sido obedecida pelo paciente.

Em estudo realizado por Paiva, Bersusa e Escuder (2006), com indivíduos diabéticos e/ou hipertensos, assistidos pelo Programa Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, foi observado que dos 42 pacientes com diabetes, 57% apresentaram níveis glicêmicos acima de 126 mg/dL. Sendo assim, a atual pesquisa não corrobora com o referido trabalho.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA – PB

Figura 5. Classificação dos níveis de glicemia dos diabéticos entrevistados em uma farmácia comunitária, João Pessoa – PB.



Fonte: Dados da pesquisa

Diante disso, faz-se importante lembrar que o controle apropriado nos níveis glicêmicos dos diabéticos pode minimizar ou retardar suas manifestações crônicas, sabendo disso, é imprescindível a farmacoterapia apropriada para o aumento da sobrevida do indivíduo diabético e, principalmente, para seu bem-estar e qualidade de vida (NÓBREGA; BATISTA; MORAES, 2012).

#### 4 CONCLUSÕES

Pode-se concluir, por meio dessa pesquisa, que a hipertensão acomete a maioria da população, se sobressaindo em relação ao diabetes, além disso, os portadores da hipertensão, sozinha ou acompanhada do diabetes, não possuem, em sua maioria, a PA controlada.

Outro fator importante observado nesse estudo foram os níveis de glicemia ainda elevados em pequena parte da população, no entanto, bastante significativos.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

Nesse estudo, foi observado que a maioria dos participantes foi do gênero masculino, com faixa etária de maior prevalência entre 55 e 64 anos, casados, aposentados, com média de renda acima de cinco salários, além de possuírem o ensino superior completo.

Assim, faz-se necessário ressaltar que a prevenção e o tratamento dessas doenças é um processo lento, no entanto, é necessário sensibilizar a população a cuidar da saúde, a fim de minimizar as complicações associadas as doenças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, Maria da Conceição Filgueiras et al. Perfil de Não Adesão ao Tratamento de Usuários com Diabetes e Hipertensão em uma Unidade de Saúde da Família. **Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 20, n. 1, 2016.

ARAÚJO, Maria da Conceição Filgueiras et al. Perfil de Não Adesão ao Tratamento de Usuários com Diabetes e Hipertensão em uma Unidade de Saúde da Família. **Ensaio e Ciência: C. Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 20, n. 1, 2016.

AZEVEDO, A.P.; PAPELBAUM, M.; D'ÉLIA, F. Diabetes e transtornos alimentares: uma associação de alto risco. **Rev Bras Psiquiatr**, São Paulo, v.24, p.77-80, 2002.

BOTELHO, J. P. S. DIABETES E HIPERTENSÃO ARTERIAL: acompanhamento efetivo das suas complicações pela Equipe de Saúde da Família do município de Rubim-Minas Gerais. **Trabalho de Conclusão de curso para obtenção de título de especialista**. 2013

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar. Guia básico para a farmácia hospitalar. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1994. 174p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hipertensão. 2013. Disponível em: <<http://hipertensao.datasus.gov.br>>. Acesso em: 06 mar. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Hipertensão. 2013. Disponível em: <<http://hipertensao.datasus.gov.br>>. Acesso em: 06 mar. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC N° 357, de 27 de abril de 2001. Aprova o regulamento técnico das Boas Práticas de Farmácia. Brasília. 2001.

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

CARVALHO et al. Atividades Clínicas na Farmácia Hospitalar. Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. São Paulo: Ateliê Vide o Verso. cap. 6.5, p. 267 – 284, 2009.

CAVALARI, Eliana et al. Adesão ao tratamento: estudo entre portadores de hipertensão arterial em seguimento ambulatorial. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 20, n. 1, p. 67-72, 2012.

FONTANA, Regiane Marques et al. ATENÇÃO FARMACÊUTICA A PACIENTES HIPERTENSOS E/OU DIABÉTICOS USUÁRIOS DE FARMÁCIAS PÚBLICAS DO MUNICÍPIO DE LAJEADO-RS. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 7, n. 3, 2015.

GIMENES, T. H; ZANETTI, M. L; HAAS, V. J. Fatores relacionados à adesão do paciente diabético à terapêutica medicamentosa. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 1, 2009.

HENRIQUE, Nathalia Noronha et al. Hipertensão arterial e diabetes mellitus: um estudo sobre os programas de atenção básica. **Rev. enferm. UERJ**, v. 16, n. 2, p. 168-173, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA A E ESTATÍSTICA (IBGE). Cidades. 2010

LIMA, Anne Stephanie Oliveira. O processo de formação e ocupação do Bairro dos Estados em João Pessoa-PB. **Dissertação submetida ao programa de Pós-graduação em engenharia civil e ambiental da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de mestre**. 2014.

LIMA, Lílian Moura de et al. Perfil dos usuários do Hiperdia de três unidades básicas de saúde do sul do Brasil. **Rev Gaúcha Enferm**, p. 323-329, 2011.

MALACHIAS, M. V. B. et al. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, n. 3, p. 1-103, 2016.

MIRANZI, Sybelle de Souza Castro et al. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. **Texto and Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 672, 2008.

NÓBREGA, R.C.; BATISTA, L.M.; MORAES, L.C.S. Análise da farmacoterapia do diabetes mellitus tipo II em uma Estratégia de Saúde da Família da cidade de João Pessoa-PB. **Rev Bras Farm**, v.93, n.2, p.204-8, 2012.

OBRELI NETO, Paulo Roque et al. Avaliação da farmacoterapia anti-hipertensiva em pacientes diabéticos atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS) na rede municipal de saúde de Salto Grande, SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 3, p. 323-329, 2010.

PAIVA, DCP; BERSUSA, APS ESCUDER; ESCUDER, M. MML Avaliação da assistência ao paciente com diabetes e/ou hipertensão pelo Programa



PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO DE INDIVÍDUOS HIPERTENSOS  
E/OU DIABÉTICOS DE UMA FARMÁCIA COMUNITÁRIA DO MUNICÍPIO DE  
JOÃO PESSOA – PB

Saúde da Família do Município de Francisco Morato, São Paulo, Brasil.

**Caderno de Saúde Pública**, p. 377-385, 2006.

PEDROSA, H.C. (Org.). **Consenso internacional sobre pé diabético**.

Tradução de Ana Cláudia de Andrade e Hermelinda Cordeiro Pedrosa.

Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em:

<[http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/conce\\_inter\\_pediabetico.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/conce_inter_pediabetico.pdf)>. Acesso em: 13 abril 2018.

REMPEL, Claudete et al. Análise da medicação utilizada por diabéticos e hipertensos. **Revista Caderno Pedagógico**, v. 12, n. 1, 2015.

SOUZA, A. **O código de urbanismo de 1975**. João Pessoa, 2013.

Entrevista concedida a Anne Stephanie de Lima.

SOUZA, C. S. et al. Controle da pressão arterial em hipertensos do Programa Hiperdia: estudo de base territorial. **Arq Bras Cardiol**, v. 102, n. 6, p. 571-8, 2014.

VITOR, R.S. et al. Indicação e adesão de medidas não farmacológicas no tratamento da hipertensão arterial Directions and adherence to non-pharmacological measures for. *Revista da AMRIGS*, v. 53, n. 2, p. 117-121, 2009.

## CAPÍTULO 63

# POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Maria do Socorro Lopes CASIMIRO<sup>1</sup>

Ítalo Assis Bezerra da SILVA<sup>1</sup>

Thiago Afonso Rodrigues MELO<sup>1</sup>

David Henrique Xavier BARBOSA<sup>1</sup>

Anderson Felyp Avelino DINIZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup>Orientador/Farmacêutico pela UEPB, mestrando do PgPNSB/CCS/UFPB.

[marihcasimiro@gmail.com](mailto:marihcasimiro@gmail.com)

**RESUMO:** As interações medicamentosas ocorrem quando o efeito de uma droga é modificado pela administração prévia e/ou simultânea de outra droga. Os efeitos resultantes de tais interações podem ser benéficos, quando melhoram a eficácia terapêutica ou reduzem seus efeitos adversos, e prejudiciais quando aumentam, exageradamente, os efeitos farmacológicos dos princípios ativos. Podem ser classificadas em farmacocinéticas e farmacodinâmicas e, ainda, como intencionais ou não-intencionais. Esse fenômeno está relacionado a maior incidência de eventos adversos a medicamentos. Diante disso, o conhecimento das potenciais interações medicamentosas predominantes em pacientes de unidades de terapia intensiva é de grande valia no auxílio a médicos, farmacêuticos e demais profissionais de saúde, principalmente no contexto da polimedicação, que em virtude das condições clínicas graves geralmente recebem esquemas com múltiplos fármacos. Adicionalmente, têm-se demonstrado que os pacientes críticos apresentam elevado risco de interações medicamentosas devido à complexidade da polifarmacoterapia, ao índice terapêutico dos medicamentos, as

características farmacocinéticas bem como às alterações fisiológicas decorrentes das disfunções orgânicas que estão diretamente associadas ao aumento dos custos dos sistemas de saúde. Partindo destes princípios, faz-se importante o conhecimento das interações medicamentosas como ferramenta para o planejamento de ações que visem a melhoria da segurança do paciente crítico, assim nessa revisão, será abordado o perfil das principais interações medicamentosas presentes em unidades de terapia intensiva.

**Palavras-chave:** Interação medicamentosa. Unidade de terapia intensiva. Pacientes críticos.

## 1 INTRODUÇÃO

As interações medicamentosas (IM) são um fenômeno que ocorre quando o efeito de uma droga é modificado pela administração prévia ou simultânea de outra droga. Elas podem ser categorizadas em 2 tipos: interação farmacocinética – se surgirem devido a uma alteração na absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de cada droga, ou interação farmacodinâmica – se houver um sinergismo (quando o efeito aumenta) ou um antagonismo em suas ações. (HARTSHORN, 2006). Quando as drogas têm um efeito sinérgico, o efeito terapêutico pode ser potencializado; quando são antagonistas, a administração concomitante pode reduzir sua eficácia. Além disso, a interação medicamentosa pode interferir na forma como os medicamentos são absorvidos, metabolizados e / ou eliminados. (CEDRAZ; SANTOS.2014).

Ademais, algumas interações medicamentosas podem ser intencionais; essas interações são tratadas como benéficas ou desejadas, como, por exemplo, a administração concomitante de fentanil e midazolam, de forma que

proporcione conforto e alívio da ansiedade em pacientes em suporte ventilatório mecânico. E até mesmo uma interação medicamentosa desejada requer observação e monitoramento do efeito clínico (MOREIRA, et al. 2017).

Os eventos adversos relacionados ao medicamentos (EAM)– que a Organização Mundial de Saúde define como como qualquer resposta nociva, não intencional e indesejada a um medicamento que ocorre no tratamento de profilaxia ou diagnóstico (OMS, 2005)– também podem ser causados pela interação medicamentosa.

A UTI (Unidade de Terapia Intensiva) é a área hospitalar caracterizada pelos tratamentos complexos dados aos pacientes em estado crítico que necessitam de cuidados intensivos. Devido à gravidade de suas doenças, os pacientes internados em UTI em estado crítico frequentemente requerem a administração de medicamentos com um risco aumentado de reações adversas; portanto, eles são mais vulneráveis ao EAM. Um fator importante encontrado nas prescrições dos pacientes de UTI é administração de múltiplas drogas que aumenta a incidência de interações medicamentosas e EAM. A via intravenosa é notoriamente o método mais comumente utilizado na UTI devido à gravidade do quadro clínico dos pacientes, que necessitam de via de administração rápida para obter efeitos clínicos imediatos (NÓBREGA; BATISTA; RIBEIRO, 2012) e conseqüentemente as interações entre fármacos acontecem mais rapidamente. As mudanças fisiológicas do organismo humano causadas pelo avanço da idade e somado a isso, a debilitação do organismo por uma doença também pode influenciar nas interações entre fármacos e o aumento eventos adversos.

A prescrição é a primeira barreira de detecção de uma possível interação medicamentosa. Um estudo feito pela Associação Médica Americana mostrou que 56% dos erros de medicação ocorrem na fase de prescrição (WACHTER, 2013).

O conhecimento sobre as potenciais interações medicamentosas não deve ser exclusivo de um profissional da equipe de saúde, mas disponível para todos os profissionais, favorecendo a segurança do paciente e servindo de suporte clínico para decisão. As potenciais interações entre fármacos frequentemente são entre drogas que são metabolizadas pelas mesmas enzimas do citocromo P450 (CYP450) e/ou devido à administração de drogas que inibem ou induzem estes sistemas de enzimas (KLEIN; GUEORGUIEVA; AARONS, 2012).

Diante do problema, estudiosos têm demonstrado que as interações medicamentosas estão associados a um aumento dos custos dos sistemas de saúde, afinal interação entre fármacos pode agravar o quadro clínico de um paciente sendo assim necessário mais tempo de leito e conseqüentemente mais medicamentos.

Um dos desafios para a discussão sobre o uso seguro de associações medicamentosas é a ausência de uma definição de polifarmácia universalmente aceita (CADOGAN; RYAN; HUGHES, 2016). A maioria dos conceitos identificados por Bushardt colaboradores (2006) relacionam o termo ao uso exacerbado e inapropriado de medicamentos. Dentre as razões que explicam esta prática, destacam-se os tratamentos não baseados em evidências, a adoção de combinações com potenciais interações medicamentosas; o tratamento farmacológico dos efeitos secundários de outros medicamentos; e a prescrição simultânea, por vários médicos,

sem que ocorra a necessária conciliação terapêutica para o paciente.

A interação fármaco-nutriente é uma interação medicamentosa que consiste na alteração da prótese farmacológica ou clínica de um medicamento anterior ou em simultâneo com um nutriente ou uma alteração na produção de um medicamento prévio ou concomitante com um medicamento, nos seguintes processos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos (REIS et al. 2014).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é identificar e descrever as principais interações medicamentosas presentes em unidades de terapia intensiva, afim de prestar auxílio a médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde no contexto da polimedicação no paciente crítico.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

O presente trabalho é de caráter exploratório e abordagem qualitativa e foi realizado no período de agosto a novembro de 2018. Nesse estudo foram incluídos artigos publicados nos últimos 5 anos (2013 a 2018), utilizando-se as bases de dados Google Acadêmico, Periódicos CAPES, Scopus, Science direct, PubMed, LILACS e SciELO.

Foram utilizados diferentes combinações de descritores em português e na sua respectiva tradução para o inglês:

(1) interação droga-droga; (2) pacientes críticos; (3) interação medicamentosa; (4) terapia intensiva; (5) efeito adverso; (6) polimedicação; (7) unidade de terapia intensiva; (8) uso racional de medicamentos; (9) índice terapêutico; (10) farmacoterapia.

Os critérios de inclusão nesse estudo foram artigos científicos com palavras-chave no título, artigos com relevância

científica para o trabalho, resumos e/ou textos completos baseados em estudos com seres humanos, fator de impacto do artigo, data de publicação do artigo.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Segundo pesquisadores, mais de 30% de todas as reações adversas a medicamentos ocorrem devido a interações medicamentosas, que são consideradas potencialmente evitáveis com detecção precoce (ALVIM et al, 2015).

De acordo com Daie colaboradores (2016), as principais doenças que leva os pacientes a entrarem na Unidade de Terapia Intensiva são as doenças relacionadas ao sistema respiratório. Por meio de um banco de dados da Associação de Hospitais Infantis na cidade de Kansas, EUA, que contem um banco de dados de 43 hospitais infantis, sendo a maioria dos Estados Unidos. 51,5% das potenciais interações droga-droga foram de complicação maior, logo atrás de complicação moderada, 42,9%. As drogas mais comuns envolvidas nas pontenciais interações foram midazolam (envolvido em 12,7%), fentanil (12,6%), morfina (11,2%). Foi observado nessa coorte a combinação de um opióide (fentanil) e um benzodiazepínico (midazolam), causando depressão respiratória aditiva e os opioides em geral estavam envolvidos em 30% de todos as potenciais interações droga-droga.

#### **Interações medicamentoas em unidade de UTI adulto**

Moreira e colaboradores (2017) identificaram que os analgésicos são os medicamentos mais prescritos na UTI, pois

na maioria das vezes os pacientes são submetidos a procedimentos dolorosos e recebem essa classe de medicamentos para proporcionar alívio e conforto. Outro exemplo são os antibióticos, que são altamente prescritos devido às altas taxas de infecção na UTI, cinco a dez vezes maiores que em outras unidades hospitalares.

Nesse estudo foi possível observar, através do sistema Micromedex®, interações importantes e graves, tais como Tramadol-Fluconazol, Fluconazol-Fentanil, Fluconazol-Vasopressina, Midazolam-Fentanil, Ranitidina-Fentanil; e Tramadol-Metoclopramida, justificando as interações pela Farmacocinética e Farmacodinâmica.

A interação Fluconazol-Fentanil aumenta ou prolonga os efeitos sedativos de Fentanil porque o fluconazol inibe o complexo enzimático do citocromo P450-3A4 (CYP4503A4), que é responsável pela biotransformação do Fentanil, aumentando os níveis séricos de Fentanil, levando a uma exacerbação de seu efeito de sedação, aumentando o risco de hipersedação. A administração conjunta de Midazolam-Fentanil pode causar depressão respiratória, mas o uso concomitante desses medicamentos é comumente usado com base no sinergismo farmacológico, onde são usados para proporcionar conforto e alívio da ansiedade em pacientes sob ventilação mecânica. O uso de Ranitidina com Fentanil pode levar a depressão respiratória.

Sabe-se que os medicamentos que são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450) têm expressiva ocorrência de interações medicamentosas, pode-se exemplificar esses medicamentos: Midazolam, Ciclosporina, Fenitoína, entre outros. Além dos indutores e inibidores do CYP



450, tais como: Fluconazol, Carbamazepina, Amiodarona, entre outros (RODRIGUES, et al., 2017).

Além disso, Alvim e colaboradores (2015) buscaram em seu estudo potenciais interações medicamentosas teóricas nas prescrições, este trabalho foi realizado com base no sistema Micromedex®, utilizando a ferramenta Interações Medicamentosas, que mostra a incompatibilidade de cada droga. As interações medicamentosas mais frequentes detectadas pelo estudo ocorreram com Fluconazol- Omeprazol (9 pacientes apresentaram interação pelo menos uma vez) e Ampicilina + Sulbactam - Omeprazol (7 pacientes apresentaram interação pelo menos uma vez). Omeprazol teve maior interação potencial com os antimicrobianos estudados e representou 16,32% das interações. Esse número indica que este medicamento precisa ser usado racionalmente para prevenir eventos adversos.

O mesmo também observado por Ramos e colaboradores (2018), em um estudo retrospectivo, que a associação do Fluconazol e do Omeprazol também foi a mais frequente e a que mais causou EAM e provocou nos pacientes elevação dos níveis de transaminases e diarreia.

Nesse sentido, Ho e colaboradores (2018) através de um estudo de coorte retrospectivo, de pacientes maiores 18 anos de idade, que iniciaram a terapia com Amiodarona nas UTIs cardíacas e cirúrgicas de um centro médico, evidenciaram uma série de interação droga-droga de gravidade moderada ou importante para Amiodarona, que incluiu anticoagulantes (Varfarina, Dabigatran e Rivaroxabana), antiarrítmicos (Diltiazem e Quinidina), anti-hipertensivos (Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Carvedilol, Esmolol, Labetalol e Metoprolol), Digoxina, estatinas (inibidores da HMG-CoA

reduz-se: Atorvastatina, Fluvastatina, Rosuvastatina e Sinvastatina), anti-infecciosos (Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Metronidazol, Rifabutina, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir e Ritonavir), analgésicos (Fentanil e Lidocaína), Clonazepam, Ziprasidona, Zolpidem, Teofilina, Ciclosporina, Sirolimus, Metotrexato e Iohexol.

Beaune e colaboradores (2015) um estudo observacional, incluindo todas as exposições deliberadas a múltiplos medicamentos envolvendo pelo menos um inibidor de recaptção de serotonina (IRS) admitido no departamento de emergência em um hospital universitário. Os IRSs ingeridos incluíam Escitalopram (22%), Venlafaxina (20%), Fluoxetina (19%), Citalopram (15%), Paroxetina (11%), Sertralina (7%), Milnaciprano (2%), Duloxetina (2%) e Fluvoxamina (1%). As principais complicações reconhecidas das interações dos IRS são a síndrome da serotonina, convulsões e prolongamento do intervalo QT. Hiperreflexia, febre, falta de coordenação, tremor e mioclonia foram os sinais mais frequentes sugestivos de síndrome serotoninérgica. As anormalidades do QT ocorrem principalmente em relação à superdosagem de citalopram e escitalopram: a razão de chances do citalopram que resulta em prolongamento do QT é cinco vezes maior do que a da sertralina.

Ademais, conhecer as interações medicamentosas mais relevantes no tratamento com antirretrovirais é fundamental para otimizar a farmacoterapia, uma vez que há um consenso de que um dos grandes obstáculos para diminuir o aparecimento de problema relacionado a medicamento (PRM) em pacientes portadores de HIV em tratamento é a alta prevalência de interações medicamentosas.

Sendo assim, Bernal e colaboradores (2015) evidenciam por meio de um estudo de tipo prospectivo, realizado com pacientes portadores de infecção por HIV / AIDS, interações medicamentosas potenciais com repercussão clínica negativas, tais como: Amiodarona e Verapamil, com possibilidade de aumento do risco de bradicardia, bloqueio atrioventricular e / ou parada sinusal; Lopinavir-Ritonavir xarope e Metronidazol, com possibilidade de inibição do metabolismo do acetaldéido, pois o uso de Metronidazol concomitante ao uso de compostos com alto percentual de álcool, pode ocasionar no efeito dissulfiram sintomas de dor abdominal, vômitos, dores de cabeça ou até mesmo a morte súbita; Fluconazol e Rifampicina associados, pode ocorrer a diminuição das concentrações plasmáticas de fluconazol com provável diminuição de sua atividade antifúngica.

Também foi observado outras potenciais interações medicamentosas, tais como: Lopinavir-Ritonavir e Fenitoína, com possibilidade de diminuição da concentração de Lopinavir – Ritonavir, devido indução da CYP3A4; Lopinavir – Ritonavir e Carbamazepina, com possibilidade de diminuição dos níveis plasmáticos de Lopinavir-Ritonavir e aumento dos níveis de Carbamazepina, aumentando o risco de toxicidade; Atazanavir e Omeprazol, com diminuição da solubilidade do Atazanavir e diminuição de seus níveis plasmáticos; Ertapenem e Midazolam, pode ocorrer um aspecto de precipitado branco denso quando em via intravenosa, pois são incompatíveis fisicamente.

Um outro estudo também observou as interações medicamentosas potenciais em um hospital universitário brasileiro. Trata-se de um estudo observacional transversal realizado por 12 meses na UTI do Hospital das Clínicas da

Universidade Estadual de Campinas. A busca por interações medicamentosas nas prescrições foi realizada por meio do banco de dados Micromedex®(RODRIGUES, et al. 2017)

Observou-se as prescrições de 369 pacientes por um período de 24 horas. De acordo com a análise, encontrou-se 405 interações medicamentosas, das quais: 12 eram contra-indicadas, 130 de gravidade maior, 225 de gravidade moderada e 38 de gravidade menor. Desse total, 52 dessas interações foi recomendado a suspensão do uso concomitante de tais medicamentos e para 306 possibilitou-se o monitoramento, ao invés da suspensão imediata do uso dos medicamentos. Um dado relevante é que a Dipirona está envolvida em um número expressivo nos casos de interações medicamentosas, e isso requer atenção, tendo em vista o amplo uso do medicamento nas mais diversas situações clínicas.

Além disso, o trabalho listou as interações medicamentosas mais frequentes nas prescrições analisadas e as classificou de acordo com a gravidade. Foram observadas as seguintes interações medicamentosas mais relevantes: Enoxaparina e Dipirona, sendo uma interação de maior gravidade e com risco de sangramento, recomendou-se a suspensão ou monitoramento; Insulina e Ácido Acetilsalicílico, sendo uma interação de gravidade moderada, mas que pode causar hipoglicemia, recomendou-se apenas o monitoramento; Enalapril e Ácido Acetilsalicílico, uma interação de gravidade moderada, porém essa associação pode ocasionar em diminuição da eficácia do anti-hipertensivo, com recomendação apenas de monitoramento; Amlodipina e Sinvastatina, com maior gravidade e risco de miopatia e rbdomiólise, e recomendação de monitoramento; Miconazol e Varfarina, sendo uma interação de maior gravidade, com risco de

sangramento, recomendou-se apenas o monitoramento. Dessa forma, os medicamentos analgésicos (Dipirona), antitrombóticos (Enoxaparina, Varfarina), antifúngicos (Miconazol), antidiabéticos (Insulina), beta-bloqueadores (Metoprolol), inibidores da ECA (Enalapril) estão entre as interações medicamentosas mais frequentes nesse estudo (RODRIGUES, et al. 2017).

### **Unidade de terapia intensiva pediátrica**

Em um estudo realizado por Santibaneze colaboradores (2014), em uma unidade de terapia intensiva de pediatria, os grupos terapêuticos mais envolvidos nas interações medicamentosas foram os antimicrobianos, antihipertensivos e os benzodiazepínicos, com 17,6%, 16,2% e 14,9%, respectivamente. Em relação à gravidade das interações, 37,5% maiores e 51,7% moderadas. Nesse sentido, os mecanismos farmacológicos os quais originaram as interações droga-droga, observou-se 65% de interações farmacodinâmicas contra 35% de interações farmacocinéticas.

Foi ponderado mais de perto as interações medicamentosas e as que advieram mais frequentemente foram: Midazolam + Omeprazol, havendo a diminuição do metabolismo e *clearencede* benzodiazepínicos, aumentando assim o risco de toxicidade benzodiazepínica; Midazolam + Morfina, causando aumento dos efeitos depressores do sistema nervoso pelo efeito central ou pela inibição do metabolismo; e, Hidrato de Cloral + Midazolam, pelo mesmo mecanismo anterior.

Lebowitz e colaboradores (2016) realizaram um estudo retrospectivo utilizando dados da Informação de Saúde

Pediátrica que é um banco de dados proprietário compilado e gerenciado pela Associação de Hospitais Infantis. Foram analisados dados de 43 hospitais dos pacientes pediátricos que faziam terapia crônica para epilepsia, que estavam fornecendo dados completos ao banco de dados. 41,7% das internações das crianças envolviam uma potencial interação droga-droga. Os eventos potenciais mais comuns das interações incluíram alteração na concentração sérica de drogas antiepilépticas (48,3%), alteração na concentração sérica de fármaco não-epiléptico (48,9%) e depressão respiratória (41,3%).

A depressão respiratória pode ser menos relevante no ambiente da UTI, onde os pacientes já podem estar entubados ou ter outro suporte respiratório. O Fenobarbital representou a maior proporção de internações associadas a uma interação medicamentosa e foi responsável por 52,5% dos potenciais eventos adversos graves. Os medicamentos mais comuns em risco de interação com o Fenobarbital foram Lorazepam, Midazolam e Morfina. O Ácido Valpróico e a Fenitoína foram os medicamentos seguintes mais associados, com 14,2% das internações associadas a uma interação potencial. A morfina, o cetorolaco e o fentanil continuaram sendo os três principais medicamentos contra dor envolvidos em uma interação medicamentosa.

### **Unidade de terapia intensiva obstétrica**

Ferracini e colaboradores (2017) conduziram um estudo prospectivo transversal na UTI do Hospital da Mulher de uma Universidade onde fizeram uma retrospectiva das prescrições eletrônicas no período de um ano de pacientes grávidas

acomodadas na UTI. A maioria das grávidas internadas na UTI foram por distúrbios hipertensivos (69%) pelo pós-operatório do parto (23,2%) e sepse (7,8%). As drogas mais prescritas para mulheres grávidas foram: Dipirona, Enoxaparina e Hidralazina; para mulheres lactantes foram Dipirona, Enoxaparna e Simeticona. As drogas envolvidas nas potenciais interações foram: Dipirona + Enoxaparina sódica com severidade importante podendo causar sangramento intenso em mulheres grávidas (11,3%) e mulheres em amamentação (16,3%).

#### **4 CONCLUSÕES**

Pacientes críticos estão sob alto risco de interações potencialmente graves. A atenção para um paciente polimedicado deve ser dobrada, afinal o elevado número de medicamentos administrados por uma pessoa aumenta ainda mais o risco de exibir eventos adversos relacionados aos medicamentos. É sabido que pacientes mais idosos estão susceptíveis aos eventos adversos das associações medicamentosas pela debilidade do organismo e a polimedicação dos mesmos.

As classes mais relevantes de prescrição na UTI costumam estar associadas às características clínicas e cirúrgicas dos pacientes hospitalizados, como a necessidade de reposição eletrolítica, o alívio da dor, o risco inerente à infecção e a prevenção de úlceras pépticas (MOREIRA et al, 2017).

Dada a complexidade da avaliação de EAM em pacientes internados em UTI, a estratégia de monitorar EAMs examinando potenciais interações droga-droga em prescrições pode ser eficaz para identificar e prevenir eventos relevantes

em pacientes críticos e essa abordagem deve ser usada como uma ferramenta complementar em avaliações de segurança (RAMOS; JAPIASSÚ; BOZZA; GUARALDO, 2018).

Os enfermos da UTI estão, em muitas vezes, com quadro clínico grave de alguma doença, perdendo a capacidade integral de se alimentar de forma natural e para estes, se faz necessário nutrição enteral ou parenteral, onde também, na prática clínica, é administrado medicamentos que podem causar potenciais interações com os nutrientes da dieta.

Uma estratégia para reduzir as potenciais interações fármaco-nutrição enteral identificadas é o planejamento do horário de administração do medicamento, considerando a frequência e o tipo de administração da nutrição enteral. Intervenções farmacêuticas são decisivas para identificar e corrigir esses erros (JUSTUS et al, 2016).

Dessa forma, este trabalho descreve as principais interações medicamentosas presentes nas unidades de terapia intensiva e enaltece a necessidade de uma equipe multidisciplinar atuante. O desempenho de uma equipe multidisciplinar é essencial para prevenir, detectar e gerenciar essas possíveis interações. Além disso, a figura do farmacêutico clínico é de grande importância nas unidades de terapia intensiva para monitorar e acompanhar o tratamento farmacoterapêutico, bem como outras variáveis inerentes ao paciente, assessorar os outros profissionais de saúde envolvidos com o cuidado ao paciente, minimizando a incidência de interações medicamentosas e, assim, prevenindo eventuais efeitos adversos ao paciente, que estão relacionados ao aumento no tempo de internação hospitalar e dos gastos em medicamentos e recursos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S. M.; GAMA, C. S.; AKAMINE, N. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. **Einstein**, v.5, n.4, p.347-351, 2007.

ALVIM, M. M.; SILVA, L. A.; LEITE, I. C. G.; SILVÉRIO, M. S. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. **Revistabrasileira de terapiaintensiva**, v.27, n.4, p.353-359, 2015.

BEAUNE, S.; CURIS, E.; CASALINO, E.; JUVIN, P.; MÉGARBANE, B. Do serotonin reuptake inhibitors worsen outcome of patients referred to the emergency department for deliberate multi-drug exposure? **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v.116, n.4, p.372-377, 2015.

BERNAL, F.; VÁSQUEZ, P.; RODRÍGUEZ, L.; GRAVILOVICS, A; SERRI, M. Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes chilenos con infección por VIH/SIDA hospitalizados en un centro de alta complejidad durante un período de un año. **Revista chilena Infectología**, v.32, n.1, p.50-56, 2015.

BUSHARDT, R. L.; MASSEY, E. B.; SIMPSON, T. W.; ARIAIL, J. C.; SIMPSON, K. N. Polypharmacy: misleading, but manageable. **Clinical Interventions in Aging**, v.3, n.2, p.383-389, 2008.

CADOGAN, C. A.; RYAN, C.; HUGHES, C. M. Appropriate polypharmacy and medicine safety: when many is not too many. **DrugSafety**, v.39, n.2, p.109-116, 2016.

CARIBE, R. A.; CHAVES, G. R.; POCOGNONI, J. D.; SOUZA, I. A. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. **FarmaciaHospitalaria**, v.37, n.5, p.383-387, 2013.

CEDRAZ, K.N.; SANTOS, J. M.C. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.12, n.2, p.124-130, 2014.

DAI, D.; FEINSTEIN, J. A.; MORRISON, W.; ZUPPA, A. F.; FEUDTNER, C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. **Pediatric Critical Care Medicine**, v.17, n.5, p.218-228, 2016.

FERRACINI, A. C.; RODRIGUES, A. T.; VISACRI, M. B.; STAHSCHMIDT, R.; SILVA, N. M. O.; SURITA, F. G.; MAZZOLA, P. G. Potential Drug Interactions and Drug Risk during Pregnancy and Breastfeeding: An Observational Study in a Women's Health Intensive Care Unit. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.39, n.6, p.258-264, 2017.

POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

- HARTSHORN, E: Druginteraction. General considerations. **The annals of pharmacotherapy**. v.40, p.116-118, 2006.
- HO, Y. F.; CHOU, H. Y.; CHU, J. S.; LEE, P. I. Comedication with interacting drugs predisposes amiodarone users in cardiac and surgical intensive care units to acute liver injury: A retrospective analysis. **Medicine (Baltimore)**, 2018.
- JUSTUS, C.; KOGA, C.; KOSSEMBA, F.; ASSIS, R.; TELEGINSKI, F. M. Intervenções farmacêuticas em medicamentos prescritos para administração via sondas enterais em hospital universitário. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.24, p.1-9, 2016.
- KLEIN, K.; GUEORGUIEVA, I.; AARONS, L. Population pharmacokinetic modelling of S-warfarin to evaluate the design of drug-drug interaction studies for CYP2C9. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v.39, n.2, p.147-160, 2012.
- LEBOWITZ, M. B.; OLSON, K. L.; BURNS, M.; HARPER, M. B.; BOURGEOIS, F. Drug-Drug Interactions Among Hospitalized Children Receiving Chronic Antiepileptic Drug Therapy. **Hospital Pediatrics**, v.6, n.5, p.282-289, 2016.
- MOREIRA, M. B.; MESQUITA, M. G. D. R.; STIPP, MAC; PAES, G. O. Potential intravenous drug interactions in intensive care. **Revista da Escola de Enfermagem**, v.51, 2017.
- NÓBREGA, R. C., BATISTA, L. M., RIBEIRO, N. K. Perfil de utilização de anti-infecciosos e interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v.3, n.3, p.28-32, 2012.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**, 2005.
- RAMOS, G. V.; JAPIASSÚ, A. M.; BOZZA, F. A.; GUARALDO, L. Preventable adverse drug events in critically ill HIV patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool? **Clinics**. 2018.
- REIS, A. M. M.; CARVALHO, R. E. F. L.; FARIA, L. M. P.; OLIVEIRA, R. C.; ZAGO, K. S. A; CAVELEGNA, M. F.; SILVA, A. G.; NETO, M. L; CASSIANI, S. H. B. Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em Unidades de Terapia Intensiva. **Revista brasileira de enfermagem**, v.67, n.1, p.85-90, 2014.
- RODRIGUES, A. T.; STAHLSCHEMIDT, R.; GRANJA, S; PILGER, D.; FALCÃO, A. L. E.; MAZZOLA, P. G. Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.53, n.1, 2017.
- SANTIBANEZ, C; ROQUE, J.; MORALES, G.; CORRALES, R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de

POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

cuidados intensivos de pediatria. **Revista chilena de pediatria**, v.85, n.5, p.546-553, 2014.

SILVA, C. D. R.; SILVA, J. M. Estratégias para uso adequado de antibioticoterapia em unidade de terapia intensiva. **Einstein**, v.13, n.3, p.448-453, 2015 .

TAKEUCHI, S.; KOTANI, Y.; TSUJIMOTO, T. Hypotension induced by the concomitant use of a calcium-channel blocker and clarithromycin. **BMJ Case Reports**, 2017.

VIEIRA, L. B.; REIS, A. M. M.; CARVALHO, R. E. F. L.; FARIA, L. M. P.; CASSIANI, S. H. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.33, n.3, p.401-408, 2012.

WACHTER, R. M. Compreendendo a segurança do paciente. 2ª ed. Porto Alegre: **AMGH**, 2013.

## CAPÍTULO 64

# PRINCIPAIS INFECÇÕES SANGUÍNEAS DIAGNOSTICADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE ENTRE OS ANOS DE 2015 E 2017

Fernando Emanuel de Sousa FERREIRA<sup>1</sup>  
Maria Thaynara Jorge FREIRE<sup>1</sup>  
Ana Cristina Santos Fernandes PEREIRA<sup>2</sup>  
Egberto Santos CARMO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFCG; <sup>2</sup> Farmacêutica Bioquímica Especialista em Microbiologia; <sup>3</sup> Orientador/Professor do CES/UFCG.  
ferdnan2010@hotmail.com

**RESUMO:** Neste estudo objetivou-se pesquisar quais os microrganismos prevalentes, causadores de infecção sanguínea, em um Hospital Universitário do Rio Grande do Norte. Trata-se de um estudo descritivo, epidemiológico, analítico, retrospectivo e do tipo exploratório, sendo os dados coletados a partir de registros do laboratório de microbiologia do referido Hospital. A taxa de prevalência de Infecção sanguínea no HUAB foi de 4,8%, levando em consideração que entre o ano de 2015 a 2017 apenas dez casos foram notificados. Evidenciou-se que o microrganismo causador do maior número de infecções foi o *Staphylococcus spp* (1,9%). Vale ressaltar que foram notificados casos com *Staphylococcus aureus* (0,5%) e *Staphylococcus epidermidis*(0,5%), o que aumenta mais ainda a prevalência do gênero *Staphylococcus* neste hospital. A *Klebsiella spp* foi o segundo microrganismo mais prevalente, com 1,4%. Ainda no estudo em questão foi

identificado um paciente com bactéria gram negativa (0,5%). Encontrou-se uma variada prevalência de microrganismos, de acordo com o sítio infeccioso, entretanto se faz necessário um maior número de dados para uma pesquisa mais qualificada e assim obter dados mais concretos para que possa realizar medidas preventivas. Conclui-se que a incidência de infecção sanguínea no âmbito hospitalar foi compatível com os achados na literatura. Assim, é importante algumas medidas preventivas e de controle de todos os tipos de infecção para minimizar os riscos de infecção hospitalar.

**Palavras-chave:** Infecção sanguínea; Microrganismo; Infecção hospitalar.

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, Portaria n.º 2.616 de 12 de maio de 1998 é considerada infecção hospitalar aquela que é adquirida após o acolhimento do paciente no hospital sendo ela revelada durante o período de internação, ou após o recebimento da alta, relativo com métodos hospitalares ou a própria internação do paciente (PADRÃO et al., 2010). Também na mesma Portaria, infecções hospitalares são aquelas que se manifestam antes de 72 horas da internação, quando associadas a procedimentos diagnósticos e ou terapêuticos realizados durante este período. As infecções no recém-nascido são hospitalares, exceto as transmitidas de forma transplacentária e as associadas à bolsa rota superior a 24 horas (GARCIA, 2013).

Desde a década de 70, a infecção hospitalar (IH) ganha um destaque no Brasil. Nessa década, já existiam as notificações de transmissão de doenças no hospital e isso se

tornava motivo de preocupação para todos os profissionais do meio. Vale ressaltar que naquela época, infecções, esterilização, resistência microbiana e técnicas assépticas já eram temas de publicações (GASPAR et al., 2012).

Microrganismos nocivos para a saúde que causam doenças, como bactérias, fungos, vírus e até parasitas, podem ser identificados na corrente sanguínea durante o tempo do curso de uma infecção. A bacteremia é denominado quando se encontra bactérias na corrente sanguínea, com relação ou não a um processo infeccioso, pois depende de vários fatores para que haja uma infecção como por exemplo a concentração de microrganismo (SILBERT et al., 1997).

O termo sepse foi originado do grego septikós, na qual significa putrefação, e foi descrito por Hipócrates (460-377 a.C.), sendo considerado um comprometimento biológico que pode ocorrer no organismo (ILAS, 2015), na qual se deriva de um método microbiológico, resultante de fungos, protozoários, vírus e bactérias. A sepse geralmente é considerada fatal devido o prognóstico ruim e é acarretada pela abundante resposta do sistema imunológico (SINGER et al., 2016). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 25% das mortes ocorridas no mundo são causadas por infecções. Devido à dificuldade em se relacionar um microrganismo a determinada doença, o diagnóstico tardio e até mesmo a incerteza diagnóstica levam à utilização de terapias errôneas, o que ocasiona uma terapêutica ineficaz e uma utilização desnecessária de medicamentos. A necessidade de se estudarem os microrganismos tem como principal razão a compreensão das doenças por eles causadas e os meios viáveis de controle, a possibilidade de se contrair uma infecção

no âmbito de UTI é de cinco a dez vezes maior do que em outros setores hospitalares (BASSO et al., 2016).

A infecção hospitalar com incidência ligada a microrganismos resistentes teve um aumento em todas as partes do mundo. A resistência adquirida aos antibióticos se desenvolveu com a habilidade natural da população bacteriana de consequentemente se adaptar (GARCIA et al., 2013).

Os agentes patógenos envolvidos nas infecções em hospitais são transmitidos para os indivíduos por via endógena, com a própria microbiota do paciente, como também pela via exógena. Nesse último caso, estão envolvidos veículos como mãos, saliva, fluidos do corpo, ar e por últimos materiais contaminados, como equipamentos e instrumentos utilizados para procedimentos médico hospitalar. Existe procedimentos que são invasivos e penetram em barreiras que servem de proteção para o nosso corpo, aumentando assim o risco de infecção. Há também fatores que contribuem para uma aquisição de infecções hospitalares como, o estado imunológico do indivíduo, idade do paciente pois recém-nascidos e idosos são muito mais vulneráveis porque suas defesas imunológicas estão baixas, o aumento do uso antibióticos, e falhas nos procedimentos de controle de infecção (GARCIA et al., 2013).

Os maiores índices de infecções acontecem em hospitais universitários ou de ensino quando se compara com outros hospitais e os índices das mais variadas infecções continuam altas no Brasil. Isso ocorre por causa do extenso período de internação, da pluralidade de enfermidades, maior contato com vários profissionais de saúde, como é o caso dos estudantes nos hospitais universitários e devido a execução de

procedimentos que são considerados de alta complexidade (BARROS et al., 2012).

As infecções em serviços de saúde - ISS são apontadas como uma dificuldade de saúde pública, pois causa grandes impactos devido ao alto tempo de internação e aumento nos gastos para procedimentos de diagnósticos e terapêuticos, além mortalidade e morbidade e das relações socioeconômicas e emocionais da família e do paciente internado (OLIVEIRA et al., 2010). No país, dados acerca das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde – IRAS são pouco documentados, pelo fato da consolidação muito reduzida das informações presentes em vários hospitais brasileiros, prejudicando o conhecimento da extensão do problema e de sua totalidade no país. O Ministério da Saúde analisou a gravidade e a importância das infecções presentes em 99 hospitais terceirizados presentes nas principais capitais Brasil e que eram vinculados junto ao Sistema Único de Saúde (SUS), e foi observado uma taxa de IRASs de 13,0% dos pacientes hospitalizados (SOUZA et al., 2015).

Um estudo realizado por Dereli et al. (2013) revelou que das infecções hospitalares 19,43% eram causadas por *Candida*, 24,55% eram causadas por bacilos Gram-positivos e 54,86% dessas infecções eram causadas por bacilos Gram-negativos. Sendo assim, comumente são encontrados microrganismos Gram-negativos como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*.

As taxas de IH em CTI variam entre 18 e 54%, e cerca de cinco a dez vezes maior do que em outras unidades de internação de um hospital. É responsável por 5 a 35% de todas as IHS e por, aproximadamente, 90% de todos os surtos



ocorrem nessas unidades (2-3,6-7). As altas taxas de mortalidade nos CTIs, comumente variando entre 9 e 38%, podem alcançar 60% devido à ocorrência de IH (OLIVEIRA; KOVNER; SILVA, 2010).

O controle das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) é um desafio para os profissionais de saúde e do setor de administração dos hospitais, por se tratar de graves quadros infecciosos, que são responsáveis pelo aumento da morbimortalidade, que conseqüentemente aumenta os custos e impacto social. Para-se ter um controle efetivo destes agravos, as Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) devem se organizar, estruturar e manter um sistema válido de vigilância epidemiológica de IRAS, em especial os setores mais críticos, como as unidades de tratamento intensivo adulto, pediátrico e neonatal (FERREIRA et al., 2014).

Alguns fatores podem colaborar de forma direta para a disseminação das infecções, entre eles pode-se citar: O uso incorreto no manuseio de sondas, ventiladores mecânicos e cateteres que são utilizados em pacientes, a ausência de higiene e/ou a má higienização das mãos tanto das pessoas que circulam no hospital como dos profissionais de saúde e a ausência de limpeza adequado dos objetos. Todos esses fatores, estejam eles de forma isolada ou em conjunto, estão relacionados a falta de conscientização da população em geral sobre os cuidados que se faz necessário em um ambiente hospitalar e ao treinamento escasso dos profissionais de saúde (ZIGG, 2015). O século XXI trouxe novas perspectivas no cuidado à saúde onde houve um grande avanço científico e tecnológico. Novos microrganismos foram documentados e as infecções têm ressurgido com muito mais força, especialmente

em locais como centros de terapia intensiva. Infecções hospitalares (IH) são consideradas mais graves nas unidades de alta complexidade tecnológica, que iram atendem pacientes graves, que depende de suporte intensivo de vida. As IHS em centros de terapia intensiva (CTI) estão interligadas e associadas, primariamente, à gravidade do quadro clínico dos pacientes, procedimentos invasivos, como cateter venoso central, sonda vesical de demora e ventilação mecânica, uso de imunossupressores, período de internação prolongado, colonização por microrganismos resistentes, prescrição de antimicrobianos e o próprio ambiente do CTI, que favorece a seleção natural de microrganismos (OLIVEIRA, KOVNER, SILVA, 2010). Este estudo teve por objetivo avaliar a epidemiologia das hemoculturas em um Hospital Universitário do Rio Grande do Norte, no período de 2015 a 2017.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, epidemiológico, analítico, retrospectivo e do tipo exploratório, no qual possui uma abordagem quantitativa, e os dados foram sintetizados e descritos com o uso de valores em porcentagem (POLIT; BECK; HUNGLER, 2004). A coleta de dados foi realizada no laboratório de microbiologia de um Hospital Universitário do Rio Grande do Norte.

Os dados foram elaborados numa planilha do *Microsoft Office Excel* 2013, sendo incluídos apenas os dados referentes à infecção sanguínea, que posteriormente foram repassados para o *Microsoft Office Access* 2013, com a finalidade de

preparar a máscara dos dados necessária para o processamento no *Software SPSS* versão 20. Este *Software* formulou dados sobre a frequência de todas as variáveis, separadamente e também associou variáveis.

Foram coletadas as seguintes variáveis de prontuários: sexo, idade, procedência e microrganismo isolado.

Seguindo o que preconiza a Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, este projeto está inscrito na Plataforma Brasil e está sob avaliação do Comitê de ética do Hospital Universitário Alcides Carneiro com parecer: 2.671.047.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na instituição estudada foram realizadas 211 hemoculturas, de janeiro a dezembro de 2015 – 2017, sendo 69 (32,7%) de origem externa, 43 (20,4%) da pediatria, 6 (2,8%) do acolhimento, 50 (23,7%) da UTI neonatal, 37 (17,5%) da observação pediátrica, 5 (2,4%) do centro cirúrgico e 1 (0,5%) do alojamento.

Dos exames realizados nos três anos, apenas dez pessoas foram identificadas com algum microrganismo no sangue, sendo 200 (95,2%) não tendo nenhum microrganismo, *Staphylococcus spp* 4 (1,9%), *Klebsiela spp.* 3 (1,4%), BGN 1 (0,5%), *Staphylococcus aureus* 1 (0,5%) e *Staphylococcus epidermidis* 1 (0,5%). Pode-se notar que o *Staphylococcus* é o que mais predomina nos pacientes. Um estudo feito em hospitais do Brasil para verificar as infecções sanguíneas identificou que as taxas de resistência antimicrobiana entre os patógenos que causam infecções estão aumentando, principalmente entre organismos Gram-

PRINCIPAIS INFECÇÕES SANGUÍNEAS DIAGNOSTICADAS EM UM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE ENTRE OS ANOS DE 2015 E  
2017

negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*), e a *Klebsiella spp.* foi principal microrganismo isolado, assim esse aumento na resistência demonstra que devesse haver programas de vigilância eficazes (MARRA et al., 2011).

**Tabela 1.** Distribuição dos locais de atendimento associados à infecção sanguínea no HUAB, 2015 a 2017.

LOCAL	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
EXTERNO	69	32,7 %
PEDIATRIA	43	20,4 %
ACOLHIMENTO	6	2,8 %
UTI NEONATAL	50	23,7 %
OBSERVAÇÃO PEDIÁTRICA	37	17,5 %
CENTRO CIRÚRGICO	5	2,4 %
ALOJAMENTO	1	0,5 %
TOTAL	211	100 %

Fonte: dados da pesquisa

**Tabela 2.** Distribuição dos locais que foram notificados com infecção sanguínea no HUAB, 2015 a 2017.

LOCAL	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
EXTERNO	3	30 %
ACOLHIMENTO	1	10 %
UTI NEONATAL	3	30 %
OBSERVAÇÃO PEDIÁTRICA	1	10 %
CENTRO CIRÚRGICO	2	20 %
TOTAL	10	100 %

Fonte: dados da pesquisa

**Tabela 3.** Distribuição dos microrganismos encontrados na infecção sanguínea nos anos de 2015 a 2017.

MICROORGANISMO	FREQUÊNCIA	PORCENTAGEM
Nenhum	200	95,2 %
<i>Staphylococcus spp.</i>	4	1,9 %
<i>Klebsiela spp.</i>	3	1,4 %
<i>BGN</i>	1	0,5 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,5 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,5 %
TOTAL	210	100 %

Fonte: dados da pesquisa

Os microrganismos que se destacaram no estudo foram o *Staphylococcus*, sendo 4 (40%) *Staphylococcus spp.*, 1 (10%) *Staphylococcus aureus* e 1 (10%) *Staphylococcus epidermidis*. A *Klebsiella spp* também teve um destaque no estudo correspondendo a 3 casos notificados (30%).

Os microrganismos examinados neste estudo se assemelham a outros investigados em hospitais brasileiros, onde predominou-se Gram negativos. O *S. aureus* é um dos microrganismos Gram positivos da infecção da corrente sanguínea de origem hospitalar que tem sido bastante notificado, principalmente quando se trata de pacientes internados em UTI no Brasil (MARRA AR, 2011; ROSENTHAL et al., 2010; SADER et al., 2004). Um estudo feito por Pina et al.(2010) em Portugal com o objetivo de descrever e quantificar a infecção hospitalar, mostrou resultados diferentes nas infecções da corrente sanguínea, onde as bactérias mais isoladas nas hemoculturas foram o

*Staphylococcus epidermidis* que apresentou 12 casos de 30 compreendendo a 40,1% seguido do *Staphylococcus aureus* com 9 casos compreendendo a 30,1% dos casos estudados. Outro estudo realizado por Nogueira et al. (2009) mostra que de 136 infecções de corrente sanguínea, 80 ou seja 58,9% das hemoculturas foram positivas, observando que o *Staphylococcus aureus* foi o agente mais comum 27,5% predominando assim bactérias gram positivas.

Valores diferentes também foram encontrados em um estudo realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro na Paraíba que tinha como objetivo de analisar as infecções do hospital. Dos microrganismos identificados e isolados, foram encontradas 33 espécies, mostrando que a diversos microrganismos no ambiente hospitalar, a bactéria *Klebsiella pneumoniae* foi o microrganismo mais isolado sendo 34 vezes ou em 23,3% dos casos, assim sendo a espécie mais identificada no hospital, já em menor quantidade, mas que causaram alguma IH. Destacou-se os seguintes microrganismos, a *Pseudomonas spp.* (5,4%), *Staphylococcus aureus* (4,7%), *Proteus mirabilis* (4,1%), *Klebsiella spp.* (2,7%), além do *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus gallinarium*, Leveduras e *Raoutella ornithinolytica*, somando todos obteve um total de 9,1% das espécies identificadas (PAZ; FORTES; SILVA, 2015).

Os *Staphylococcus aureus* são classificados como cocos Gram-positivos, com alta resistência antimicrobiana e considerados virulentos. Causam cerca 12% de todas as infecções predominantes nos hospitais nos Estados Unidos, sendo a corrente sanguínea, o pulmão e as feridas cirúrgicas os

locais com maior acometimento pelo *Staphylococcus spp.* (RODRIGUES; RICHTMANN, 2008).

Considerada a segunda bactéria mais prevalente das infecções humanas, as cepas de *Staphylococcus aureus* podem gerar infecções oportunistas, casando doenças das mais simples até as mais graves, além de serem produtoras de beta hemólise e coagulase na qual são características que estão associadas os estafilococos à virulência (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria que provoca infecções na epiderme e derme e nos tecidos, pneumonia, septicemia e infecções envolvendo dispositivos. Com o surgimento de cepas potencialmente resistentes a antibacterianos, levou a uma grande preocupação, principalmente no ambiente hospitalar, onde é observado a maior mortalidade por infecções sistêmicas pelo agente *Staphylococcus aureus* (HARMSSEN et al., 2003).

As infecções por *S. aureus* precisam de tratamento, que inclui incisão e drenagem para abscessos e antibióticos sistemáticos. São também necessários antibióticos para infecções profundas e sistemáticas. Na década de 1940, a penicilina, um antibiótico derivado do *Penicillium* foi introduzido para uso. A penicilina era eficaz, visto que diminuiu o incidência e disseminação de infecções, e mortes causada por *S. aureus*. Porém a resistência da bactéria ao antibiótico já foi observada logo no final da década de 1940 com a enzima penicilinase, que inativa penicilina. Esta tendência também foi observada em países europeus, como também Japão, Estados Unidos da América e na Austrália. Nos anos seguintes, a resistência desenvolveu a uma variedade de antibióticos, incluindo

macrolídeos, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos, glicopeptídeos e tetraciclina. Sabe-se que muitas cepas estafilocócicas resistem múltiplos antibióticos e apresentam sensibilidade reduzida a glicopeptídeos, tais como vancomicina. Entretanto, com o aumento do glicopeptídeo intermediário *S. aureus* suscetível (GISA) e resistência genes, como *vanA*, há uma grande preocupação em administrar tratamento (AKPAKA; ROBERTS; MONECKE, 2016).

*Klebsiella pneumoniae* é um bacilo Gram-negativo, anaeróbio facultativo, da família Enterobacteriaceae, que é capaz de sobreviver em fômites (objetos que tem a capacidade de absorver, reter ou transportar organismos vivos contagiantes que podem ser infecciosos, com por exemplo um tênis), e colonizar o nosso corpo e assim causar infecções que podem em sua maioria ser graves, sendo pior em pacientes imunocomprometidos. Nesses últimos anos, este microrganismo, potencialmente resistente a muitos antimicrobianos, tem sido relacionado etiologicamente a infecções oportunistas graves e nosocomiais, ou seja, é um processo infeccioso produzido por bactérias adquiridas dentro do hospital, durante o curso da hospitalização que pode levar até a morte do paciente, como por exemplos em berçários e unidades de terapia intensiva e neonatal (UTI neonatal). Estas espécies são agentes patogênicos oportunistas que tem como habitat no trato gastrointestinal dos seres humanos e outros animais; podem ser encontradas em água, solos, vegetação e esgoto, (ALMEIDA et al., 2015). Ao passar dos anos mais esses microrganismos de adaptam, ficando resistentes e cada vez menos respondem ao tratamento através de antibióticos devido ao surgimento de novas cepas produtoras da uma enzima



chamada de betalactamase que tem espectro expandido (ESBL), e que atuam destruindo um grande número de antibióticos (PERNA et al., 2015).

Um estudo de campo feito por Santos et al. (2016) realizado em duas unidades de terapia intensiva/UTIs de um hospital referência do estado do Piauí/PI de alta complexidade mostrou que a *Klebsiella spp* apresentou uma grande sensibilidade referentes aos antibacterianos carbapenêmicos como Imipenem (n=6), Meropenem (n=6), Ertapenem (n= 6), evidenciando assim uma sensibilidade de 100%, assim como também para a Amicacina (n=6).

Nogueira et al. (2009) relatou que o *Staphylococcus aureus* tem altas taxas de resistência a vários antimicrobianos como eritromicina (66,0%), oxacilina (77,3%), penicilina (84,9%) e trimetopim mais sulfametoxazol (43,3%). Este estudo mostrou também que a vancomicina foi sensível em todos os testes. Assim, a grande maioria das cepas de *Staphylococcus aureus* são meticilino resistentes (MRSA), o que quer dizer que são resistentes à toda classe das penicilinas.

Caracterizada como um problema de saúde pública, a resistência microbiana é caracterizada como um grande problema de saúde pública, e está relacionada ao aumento dos gastos durante a assistência o que acarreta no agravamento das infecções, além da morbidade e mortalidade. Alguns fatores são considerados fatores de risco pois podem agravar a resistência microbiana, como a má higienização das mãos, técnicas precárias de higiene hospitalar, a mutação genética das bactérias, uso inadequado de antibióticos, entre outros (CÂNDIDO et al., 2012).

São considerados fatores determinantes na redução dos padrões atuais de resistência ao antibiótico e na eficácia terapêutica o treinamento da equipe multiprofissional, protocolos clínicos, equipamentos e materiais adequados, utilização de medidas de isolamento e a vigilância epidemiológica para assim melhorar no tratamento dessas infecções hospitalares e reduzir significativamente a resistência microbiana (GASPAR, 2012).

#### **4 CONCLUSÕES**

Durante o período avaliado, o microrganismo com maior prevalência pertenceu ao gênero *Staphylococcus*, sendo este considerado de grande importância devido à sua alta prevalência nas infecções hospitalares. Então verificando os resultados que obtivemos com a pesquisa, observamos uma taxa de prevalência de infecções sanguíneas no referido hospital de 4,8%, levando em consideração o ano de 2015 a 2017 apenas dez casos foram notificados. Evidenciou-se uma incidência maior de *Staphylococcus* spp com 1,9% dos casos positivos, vale ressaltar que também foram notificados casos com *Staphylococcus epidermidis* 0,5% e *Staphylococcus aureus* também com 0,5% o que aumenta mais ainda a prevalência de *Staphylococcus* spp no hospital em estudo. A *Klebsiela* spp foi o segundo microrganismo mais prevalente, com 1,4%. Ainda no estudo em questão foi identificado um paciente com bactéria gram negativa (0,5%). Esse tipo de estudo é muito importante pois tem a finalidade epidemiológica de prevenir e controlar infecções hospitalares, Vale ressaltar que se faz necessário padronizar metodologias para orientar os

profissionais de saúde com a intenção de diminuir as infecções hospitalares. Dessa maneira, se torna relevante o treinamento de profissionais de saúde e a conscientização tanto dos profissionais como da população que frequenta o ambiente hospitalar, adotando algumas medidas para diminuir a infecção hospitalar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKPAKA, PATRICK E.; ROBERTS, RASHIDA; MONECKE, STEFAN.

**Molecular characterization of antimicrobial resistance genes against *Staphylococcus aureus* isolates from Trinidad and Tobago.** Journal of infection and public health, v. 10, n. 3, p. 316-323, 2017.

BARROS, L. M. et al. **Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 33, n. 3, p. 429-435, 2012.

BASSO, M. E. **Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI).** RBAC, v. 48, n. 4, p. 383-8, 2016. BOAS PJFV, RUIZ T. **Ocorrência de infecção hospitalar em idosos internados em hospital universitário.** Rev Saúde Pública. 2004; 38 (3): 372-78.

CÂNDIDO, R. B. R.; DE SOUZA, W. A.; PODESTÁ, M. H. M. C.; ROCHA J. R.; SIQUEIRA, V. M. S.; SOUZA, W.C. et al. **Avaliação das infecções hospitalares em pacientes críticos em um Centro de Terapia Intensiva.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde. 2012;10(2):148-63.

DA ROCHA GASPAS, M. D.; BUSATO, C. R. SEVERO, E. (2012). **Prevalência de infecções hospitalares em um hospital geral de alta complexidade no município de Ponta Grossa.** *Acta Scientiarum. Health Sciences*, 34

DA SILVA PERNA, T. D. G. et al. **Prevalência de infecção hospitalar pela bactéria do gênero *klebsiella* em uma Unidade de Terapia Intensiva.** Qualidade de vida e variáveis associadas ao envelhecimento patológico, v. 13, n. 2, p. 119-23, 2015.

DE ALMEIDA, K. R. H. et al. **Staphylococcus spp. resistentes em hemoculturas e superfícies hospitalares e a segurança do**

**paciente.** Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, v. 7, n. 4, p. 260-266, 2015.

DE F. PAZ, M. C.; FORTES, D. I. F. M.; SILVA, D. H. G. Análise da infecção hospitalar em um hospital universitário na Paraíba no período de 2012 a 2014. Revista Saúde & Ciência Online, v. 4, n. 3, p. 31-43, 2015.

DE OLIVEIRA, A. C.; KOVNER, C.T.; DA SILVA, R. S. **Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 18, n. 2, p. 233-239, 2010.

DE OLIVEIRA, C. B. S. et al. Frequência e perfil de resistência de Klebsiella spp. em um hospital universitário de Natal/RN durante 10 anos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 6, p. 589-594, 2011.

DERELI, NECLA et al. **Three-year evaluation of nosocomial infection rates of the ICU.** Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 63, n. 1, p. 79-84, 2013.

FERREIRA, JANITA et al. **Avaliação dos critérios nacionais de infecção relacionada à assistência à saúde para a vigilância epidemiológica em neonatologia.** Jornal de Pediatria, v. 90, n. 4, p. 389-395, 2014.

GARCIA, L. M. et al. **Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multidrogaresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais.** Revista de Epidemiologia e controle de infecção, v. 3, n. 2, p. 45-49, 2013.

GASPAR, M. D. R.; BUSATO, C. R.; SEVERO E. **Prevalência de infecções hospitalares em um hospital geral de alta complexidade no município de Ponta Grossa.** Acta Scientiarum. 2012;34(1):23-29.

HARMSSEN, DAG et al. **Typing of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a university hospital setting by using novel software for spa repeat determination and database management.** Journal of clinical microbiology, v. 41, n. 12, p. 5442-5448, 2003.

ILAS. Instituto Latino-Americano para Estudos da Sepse. Sepse: um problema de saúde pública. Brasília: CFM, 2015. Disponível em: [http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS\(Sepse-CFM-ILAS\).pdf](http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/upload/Livro-ILAS(Sepse-CFM-ILAS).pdf). Acesso em: 10 out. 2018.

PRINCIPAIS INFECÇÕES SANGUÍNEAS DIAGNOSTICADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE ENTRE OS ANOS DE 2015 E 2017

- MARRA, ALEXANDRE R. et al. **Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study.** Journal of clinical microbiology, v. 49, n. 5, p. 1866-1871, 2011.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Portaria Nº 2.616, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União.** 1998.
- NOGUEIRA, P. S. F. et al. **Perfil da infecção hospitalar em um hospital universitário.** Revista enfermagem UERJ, v. 17, n. 1, p. 96-101, 2009.
- PADRÃO, M. C.; MONTEIRO, M. L.; MACIEL, N. R.; VIANA, F.F C F.; FREITAS, N. A. **Prevalência de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva.** RevBrasClin Med. 2010;8(2):125-8.
- PINA, E. et al. **Infecção relacionada com a prestação de cuidados de saúde: infecções da corrente sanguínea (septicemia).** Revista portuguesa de saúde pública, v. 28, n. 1, p. 19-30, 2010.
- RODRIGUES, E. A. C.; RICHTMANN, R. **IRAS - infecção relacionada à assistência à saúde: orientações práticas.** São Paulo: Sarvier, 2008.
- ROSENTHAL, V.D.; MAKI, D.G.; JAMULITRAT, S.; MEDEIROS, E.A.; TODI, S.K.; GOMEZ, D.Y et al. **International nosocomial infection control consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued june 2009.** Am. J. Infect. Control 2010;38(2):95-104.
- SADER, H.S.; JONES, R.N.; GALES, A.C.; SILVA, J.B.; PIGNATARI, A.C. **SENTRY antimicrobial surveillance program report: latin american and brazilian results for 1997 through 2001** Braz. J. Infect. Dis. 2004;8(1):25-79.
- SANTOS, A. K.S. et al. **Perfil microbiológico das infecções hospitalares nas unidades de terapia intensiva.** Rev. enferm. UFPE on line, v. 10, n. supl. 3, p. 1432-1440, 2016.
- SILBERT, SUZANE et al. **Staphylococcus sp. coagulase-negativa em hemoculturas de pacientes com menos de sessenta dias de idade: infecção versus contaminação.** J Pediatr (Rio J), v. 73, n. 3, p. 161-5, 1997.

## CAPÍTULO 65

# QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL INDUZIDA POR OVALBUMINA

Laércia Karla Diega PAIVA FERREIRA <sup>1</sup>

Talissa Mozzini MONTEIRO <sup>1</sup>

Grasiela Costa BEZERRA <sup>2</sup>

Larissa Adilis Maria PAIVA FERREIRA <sup>2</sup>

Marcia Regina PIUVEZAM <sup>3</sup>

<sup>1,2</sup> Alunas do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/UFPB  
(<sup>1</sup> doutoranda, <sup>2</sup> mestranda); laerciapaiva@gmail.com

<sup>3</sup> Orientadora/Professora do Departamento de Fisiologia e Patologia/UFPB/ João Pessoa, PB,  
Brasil, mrpiuvezam@lff.ufpb.br .

**RESUMO:** A asma afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo. As principais características fisiopatológicas da asma são a obstrução brônquica e a inflamação das vias aéreas, com presença de citocinas que caracterizam o fenótipo da asma. Objetivamos a caracterização do fenótipo de asma, a partir da quantificação das citocinas. O protocolo experimental de asma alérgica consistiu na sensibilização de camundongos BALB/c fêmeas via a injeção intraperitoneal (i.p.) de uma suspensão contendo 10 µg de OVA (grade V) e 0,2 g de hidróxido de alumínio, nos dias 0, 7 e 14. No período entre os dias 19 a 22 os animais foram desafiados com aerossol de OVA 5% durante 30 minutos. No 23º dia foi coletado o BALF e quantificado as citocinas. Os animais do grupo OVA apresentaram aumento significativo das citocinas (pg/mL) características da resposta imune TH2: IL-4 (p<0,001) e IL-13 (p<0,0001) quando comparado ao grupo Controle. Já as citocinas IL-17 (TH17); IFN-γ (TH1) e IL-10 (Treg) observou-se que o desafio não alterou a produção destas. Em adição, as citocinas pró-inflamatórias TNF-α, IL-6 e IL-1β aumentaram significativamente no grupo

OVA quando comparado ao grupo Controle ( $p < 0,0001$ ). Esse estudo demonstrou que o protocolo experimental utilizado desencadeou o fenótipo  $T_H2$  no modelo experimental de asma alérgica, bem como a participação de citocinas pró-inflamatórias, maximizando o processo inflamatório tipo 2.

**Palavras-chave:** Asma. Citocinas. Imunomodulação.

## 1 INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças inflamatórias crônicas mais comuns que afeta cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, sendo a sua prevalência duplicada a cada década (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

A patogênese da asma associa-se a mecanismos moleculares e celulares da inflamação das vias aéreas. Na asma alérgica tipo 2 ( $T_H2$ ) essa inflamação é amplamente dependente da sensibilização de mastócitos e basófilos pela IgE e pela presença de eosinófilos no tecido (BOUSQUET et al., 1990). Observações de diferentes grupos de fenótipos mostraram que vários endotipos de asma apresentam linfócitos  $T_H2^{hi}$  e linfócitos  $T_H2^{lo}$ , com base na presença ou ausência das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, bem como de eosinófilos no sangue e tecido (KUO et al., 2017).

A citocina IL-4 é essencial para a polarização do perfil  $T_H2$ , funcionando como um feedback positivo na manutenção da resposta tipo 2, pela ativação dos fatores de transcrição GATA-3 (fator de transcrição de ação trans específicos de células T do tipo 3) e STAT6 e ativação destes linfócitos a produzirem as citocinas clássicas do perfil de resposta tipo 2 (IL-4, IL-13 e IL-5) (HOLGATE et al., 2015).

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA

A IL-4 e IL-13, por compartilharem receptores celulares, ativam os linfócitos B, esses se diferenciam em plasmócitos (célula B ativada e produtora de anticorpos), com produção de anticorpos específicos (IgE) para o determinado alérgeno. A IgE-alérgeno específica se ligará aos seus receptores de alta afinidade I (FcεRI) presentes na membrana citoplasmática de mastócitos teciduais, basófilos e eosinófilos circulantes (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015; WYNN, 2015).

O compartilhamento de receptores celulares indica que a IL-4 e IL-13 possuem um papel fundamental na amplificação do processo inflamatório tecidual na asma, ativando os macrófagos tipo 2 (M2) a produzirem a citocina TGF-β, esta, por sua vez, ativa os fibroblastos a produzirem fibras colágenas, as quais se depositam nas vias áreas, levando um quadro de fibrose tecidual e remodelamento (BAGNASCO et al., 2016; GOUR; WILLS-KARP, 2015; HOLGATE et al., 2015).

A IL-4 e IL-13 também ativam diretamente os fibroblastos, promovendo uma hiperprodução de colágeno nas vias áreas. Nas células musculares lisas, essas duas citocinas participam ativamente do processo de hipertrofia e hiperplasia muscular, levando a um quadro de hiper-reatividade das vias áreas (BOULET, 2018; GOUR; WILLS-KARP, 2015). A IL-13 promove ainda a hipersecreção de mucinas, e, conseqüentemente, muco pelas células caliciformes das vias áreas. Também está envolvida no processo de hiperplasia e hipertrofia das células caliciformes e na metaplasia de células ciliadas epiteliais (Clara), se diferenciando em células produtoras de muco (GOLD et al., 2014; GOUR; WILLS-KARP, 2015).

A IL-5 é uma citocina clássica do perfil T<sub>H</sub>2 que está diretamente relacionada aos processos, na medula óssea, de



produção, de maturação e de migração eosinofílica para as vias aéreas (HOLGATE et al., 2015; POSSA et al., 2013). O recrutamento de eosinófilos decorre da atuação de quimiocinas, como eotaxina 1, 2 e 3 (CCL11, CCL24 e CCL26, respectivamente). O acúmulo de eosinófilos ativados nas vias aéreas gera quimiocinas pró-inflamatórias e enzimas citolíticas, incluindo a proteína catiônica eosinofílica (ECP) e proteína básica principal (MBP), que provocam ruptura da integridade do epitélio causando diretamente a hiper-reatividade das vias aéreas (BARNES, 2017; CUNHA et al., 2014; GEORGE; BRIGHTLING, 2016).

Atualmente, sabe-se que a asma alérgica, uma doença com aspecto clínico tão variável, não é resultado, apenas, do desenvolvimento da resposta  $T_H2$  exacerbada, mas também de outros perfis de respostas imunológicas, desencadeados por linfócitos tais como:  $T_H9$  e  $T_H17$ , importantes, sobretudo, no desencadeamento da asma severa (RAY et al., 2016; WENZEL, 2016). Além disso, a presença de células como as células linfoides inatas (ILCs) auxiliam na severidade da doença (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015). Por outro lado, células T reguladoras ( $T_{reg}$ ) desempenham um papel primordial na supressão dessas respostas, promovendo uma modulação do perfil  $T_H2$  em detrimento do perfil  $T_H1$  (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

As células  $T_{reg}$  exercem um papel chave no controle das respostas inflamatórias. Elas podem ser de ocorrência natural ( $nT_{reg}$ ) ou induzidas ( $iT_{reg}$ ) por estimulação antigênica. Os linfócitos  $T_{reg}$  apresentam o fator de transcrição FOXP3 (do inglês: forkhead Box P3) (NOVAL RIVAS; CHATILA, 2016; PALOMARES et al., 2017) atuam na regulação das respostas inflamatórias. Foi demonstrado que a transferência de células

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3 promove modulação no desenvolvimento de inflamação nas vias aéreas, hiperreatividade e previne a ativação induzida por alérgenos de células dendríticas (NEURATH; FINOTTO, 2016).

Outra população de célula T capaz de imunomodular a resposta imune tipo 2 (T<sub>H</sub>2) na asma é o perfil de resposta imune T<sub>H</sub>1 com a produção, principalmente, de IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\beta$ . O IFN- $\gamma$  antagoniza a formação do fator de transcrição GATA 3 responsável pela geração das células T<sub>H</sub>2. Estudos têm mostrado que o processo inflamatório da asma pode ser suprimido pela transferência de células T<sub>H</sub>1 ou mesmo pela administração de IL-12, citocina responsável pela ativação do fator de transcrição T bet que induz a produção das citocinas (IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\beta$ ) do perfil de resposta T<sub>H</sub>1 (FAHY, 2015; LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

Portanto, o objetivo desse trabalho foi quantificar as citocinas que participam do processo de manutenção da asma alérgica bem como que imunomodulam este quadro patológico instalado nas vias aéreas inferiores de animais desafiados com o alérgeno Ovalbumina, o qual promove a asma alérgica.

## 2 MATERIAL E MÉTODO

**Animais.** Camundongos isogênicos da linhagem BALB/c fêmeas, com idade entre 6-8 semanas (20-25g) e ratas Wistar (120-150g) foram fornecidos pelo biotério Prof. Dr. Thomas George no Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. Os animais foram mantidos em condições adequadas de temperatura e alimentação. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as orientações

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA

do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), além de observar as exigências dispostas na Lei nº11794/2008. A eutanásia dos animais foi realizada pela administração intra-muscular (i.m.) de 150 µL de uma solução anestésica contendo 29 mg/mL de ketamina e 1,91 mg/mL de xilasina em solução salina (NaCl 0,9 %). Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal (CEUA/UFPB) sob o protocolo de número 35/16.

**Tratamento dos animais.** Os animais foram divididos nos grupos (n=6): Controle (não sensibilizado e desafiado com OVA) e OVA (sensibilizado e desafiado com OVA).

**Protocolo de asma alérgica induzida por Ovalbumina.** Nos dias 0, 7 e 14, os camundongos foram sensibilizados com a injeção de 10 µL/g do animal, intraperitoneal (i.p.) de uma suspensão contendo 50 µg/mL de OVA grade V (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) e 10 mg/mL de Al(OH)<sub>3</sub> (VETEC, Rio de Janeiro, RJ) em solução salina. Entre os dias 19 a 22 os animais foram desafiados com aerossol de OVA grade II (SIGMA Chemical, St. Louis, MO) a 5% em solução salina. Os desafios foram realizados durante 30 minutos diários em uma câmara fechada, sob um fluxo contínuo de aerossol, com o auxílio de um nebulizador ultra-sônico (WANG et al., 2016).

**Coleta do Fluido do Lavado Broncoalveolar (BALF).** O BALF foi coletado no 23º dia do protocolo experimental, 24 horas após o último desafio. O BALF foi coletado com 1,5 mL de HBSS<sup>+/-</sup> a 8 °C, injetado na traqueia do animal. O fluido foi coletado para posterior contagem total de células no BALF em câmara hemocitométrica (Neubauer). O BALF foi diluído (1:4) em solução de Turk (VETEC, Rio de Janeiro, RJ) e a contagem das células totais foi realizada no microscópio óptico (40x - BX40, OLYMPUS). Os tubos foram centrifugados (centrífuga CR422,

JONAM) a 1000 rpm, em uma temperatura de 4 °C, por 5 minutos. Os sobrenadantes foram coletados, aliquotados e armazenados para posterior quantificação de citocinas.

**Quantificação das citocinas no BALF.** As citocinas presentes nos sobrenadantes do BALF de todos os camundongos dos grupos experimentais Controle e OVA foram quantificadas pelo método de ELISA, de acordo com o protocolo especificado no Kit do fabricante (BIOSCIENCE, Inc. Science Center Drive, San Diego, CA-USA). Para tal, placas de ELISA (NUNC-Immuno™) foram sensibilizadas com o anticorpo de captura, diluídos em tampão fosfato pH 6.5 (1:1000, 1:250, 1:250, 1:1000, e 1:1000, respectivamente) e incubadas por 18 h a 4°C. Após este período, as placas foram lavadas com PBS contendo 0,05 % de tween 20 (PBST) (SIGMA-ALDRICH, St. Louis, MO-USA) e os sítios inespecíficos foram bloqueados com a solução de bloqueio (PBS contendo 10 % de SFB), por uma hora.

Novamente, as placas foram lavadas em PBST e adicionadas tanto as amostras a serem analisadas, quanto diferentes concentrações das citocinas recombinantes, para a realização da curva. As placas foram novamente incubadas por 18 horas a 4°C. As placas foram, então, lavadas e o complexo detector formado pelo anticorpo de detecção biotilado foi adicionado às placas e incubadas por uma hora.

Posteriormente, foram novamente lavadas e o complexo enzimático avidina-peroxidase (avidin-HRP) foi adicionada. As placas foram incubadas por mais meia hora à temperatura ambiente. Após lavagens adicionais, a reação foi revelada pela adição da solução substrato contendo tetrametilbenzidina (TMB) e peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e após 15 minutos, a reação foi interrompida com ácido sulfúrico 1 N e a leitura realizada em leitor de placa (MICROPLATE READER versa

Max, tunable, BN 2529 Molecular Devices) a 450 nm. As quantidades de citocinas foram calculadas a partir das curvas-padrão. As citocinas quantificadas foram as seguintes: IL-4 e IL-13 (perfil  $T_H2$ ); IL-17 (perfil  $T_H17$ ); IFN- $\gamma$  (perfil  $T_H1$ ); IL-10 (perfil  $T_{reg}$ ); TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  (citocinas pró-inflamatórias).

**Análise estatística.** Os resultados obtidos foram expressos como média  $\pm$  erro padrão da média, e analisados estatisticamente utilizando o Teste t-student, onde os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Todos os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism versão 7.0 (Graph Pad Software, San Diego, CA, U.S.A.).

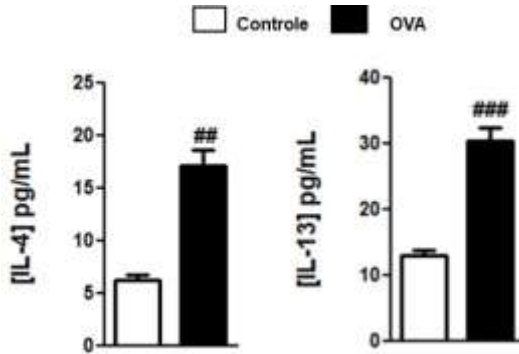
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluido do lavado broncoalveolar (BALF) foi analisado quanto a produção de citocinas pelas células presentes na cavidade pulmonar. Na figura 1, o BALF dos animais do grupo OVA apresentou aumento significativo das citocinas (pg/mL) características da resposta imune  $T_H2$ : IL-4 ( $17,11 \pm 5,838$  vs  $6,307 \pm 1,235$ ;  $p < 0,001$ ) e IL-13 ( $30,43 \pm 5,729$  vs  $13,11 \pm 2,182$ ;  $p < 0,0001$ ) quando comparado ao BALF do grupo Controle.

Um dos parâmetros da resposta imune fundamental na asma é a presença de citocinas do tipo 2 ( $T_H2$ ), IL-4, IL-5 e IL-13 nos indivíduos alérgicos. Assim, a regulação na produção das citocinas tipo 2 nos pulmões desses indivíduos é de vital importância para o controle dos sintomas da asma (FRICKER; HEANEY; UPHAM, 2017). Os dados aqui mostrados demonstram um aumento significativo das citocinas clássicas IL-4 e IL-13 nos animais que foram expostos ao alérgeno Ovalbumina, indicando que a presença do alérgeno provoca uma resposta imune tipo 2.

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA

**Figura 5** - Quantificação das citocinas do perfil T<sub>H</sub>2 (IL-4 e IL-13) em modelo experimental de asma alérgica.



Fonte: Pesquisa direta. 2018

Considerando que as citocinas do perfil T<sub>H</sub>2 (IL-4, IL-5 e IL-13) estão diretamente envolvidas na produção de IgE-alérgeno específica por Linfócito B-alérgeno específico (IL-4 e IL-13) (KUO et al., 2017), produção, pela medula óssea, de eosinófilos (IL-5) (BRUSSELLE et al., 1994) e remodelamento das vias aéreas (IL-13) (WYNN, 2015), os esforços por drogas que minimizam os efeitos desses mediadores têm sido grandes. Diante do exposto, tem sido estudado anticorpos monoclonais (imunobiológicos) que inibam a IL-4 e a IL-13, as citocinas chaves da manutenção de todo o processo inflamatório crônico alérgico, característico da asma alérgica.

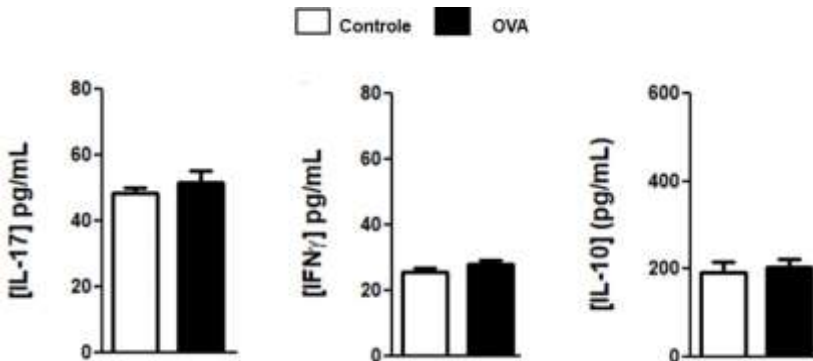
O tratamento com dupilumab®, um anticorpo monoclonal para a cadeia  $\alpha$  do receptor para IL-4, em humanos, está em fase III de estudo (FAJT; WENZEL, 2015; FRICKER; HEANEY; UPHAM, 2017) e tem-se demonstrado que sua administração promove o bloqueio da via de sinalização da IL-4 e assim melhora a função pulmonar e reduz a frequência de exacerbação da asma moderada a severa.

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA

O lebrikizumab®, o anticorpo monoclonal anti-IL-13, apresenta alta afinidade de ligação para IL-13 humana (ULTSCH et al., 2013), e seu tratamento em humanos também está em fase III de estudo (FAJT; WENZEL, 2015). Os efeitos da IL-13 são mediados por sua ligação a um receptor heterodimérico consistindo de IL-13R $\alpha$ 1 e IL-4Ra. Os anticorpos criados contra IL-13 atuam bloqueando os seus efeitos anti-inflamatórios pela ligação a qualquer um dos dois receptores polipeptídeos com benefícios para o quadro clínico do paciente (ULTSCH et al., 2013).

Na figura (2) observa-se que o desafio com o alérgeno Ovalbumina não alterou a produção IL-17 (perfil T<sub>H</sub>17); IFN- $\gamma$  (perfil T<sub>H</sub>1); IL-10 (perfil T<sub>reg</sub>) quando comparadas ao grupo Controle.

**Figura 6** – Quantificação das citocinas dos perfis T<sub>H</sub>17(IL-17), T<sub>H</sub>1 (IFN- $\gamma$ ) e T<sub>reg</sub> (IL-10), em modelo experimental de asma alérgica.



Fonte: Pesquisa direta. 2018

As células  $T_H17$  apresentam-se como uma distinta linhagem de células T efectoras  $CD4^+$ , que secretam IL-17 e expressam fator de transcrição receptor do ácido retinóico relacionado ao receptor nuclear órfão  $\gamma t$  (ROR $\gamma t$ ) e ROR $\alpha$  (KUDO et al., 2012). A IL-17A apresenta-se aumentada nos pulmões de pacientes com asma e os níveis de IL-17 estão correlacionados com a gravidade da doença, particularmente em pacientes com neutrofilia e resistente a esteroides (CHOY et al., 2015).

As formas graves de asma são caracterizadas pelo aumento da remodelação das vias aéreas. Em alguns modelos experimentais de asma conduzidos por ácaros caseiros ou ozônio, observou-se que a IL-17A contribuiu para a remodelação, promovendo a proliferação de fibroblastos (BELLINI et al., 2012).

Em humanos e camundongos, a IL-17 também pode causar a contração direta das células do músculo liso brônquico e assim causar hiperreatividade brônquica na ausência de inflamação neutrofílica (KUDO et al., 2012). Além das células T convencionais  $TCR\alpha\beta^+CD4^+$ , células  $TCR\gamma\delta^+$  e células ILC-3 podem ser fonte de IL-17 e a contribuição relativa de todas pode ser diferente em vários endotipos de asma. A produção de citocinas pelas células  $T_H17$  é notoriamente resistente à inibição por esteroides, o que explica por que a inflamação rica em neutrófilos conduzida pelas células  $T_H17$  é o correlato patológico da asma resistente a esteroides (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

O presente trabalho demonstrou que o modelo experimental de asma alérgica desenvolvido apresenta majoritariamente a resposta imune tipo 2, e, conseqüentemente, citocinas clássicas do perfil  $T_H2$  (IL-4 e IL-



13) pois, o desafio com o alérgeno Ovalbumina não promoveu um aumento significativo da produção da citocina IL-17, clássica do perfil T<sub>H</sub>17. Esses dados inferem que o modelo murino aqui apresentado, é um modelo que promove uma inflamação crônica pulmonar com perfil T<sub>H</sub>2 de resposta como descrito na literatura.

A imunomodulação do processo inflamatório da asma para o perfil T<sub>H</sub>1 com consequência supressão do perfil T<sub>H</sub>2 é benéfica quanto aos sintomas clínicos, pois ocorre redução do processo inflamatório mediado por eosinófilos e IgE. Por exemplo, em estudos onde foi realizado a transferência adotiva de células T<sub>H</sub>1 em animais sensibilizados com OVA, houve diminuição dos sintomas relacionados a asma (CONEJERO et al., 2017; DEBEUF et al., 2016).

Os resultados apresentados neste trabalho demonstram que o desafio com o alérgeno não altera os níveis basais da citocina clássica do perfil T<sub>H</sub>1 (IFN- $\gamma$ ), demonstrando que o desafio com OVA promove uma polarização do perfil T<sub>H</sub>2 e, consequente, aumento das citocinas IL-4 e IL-13, não alterando de forma fisiológica o perfil T<sub>H</sub>1.

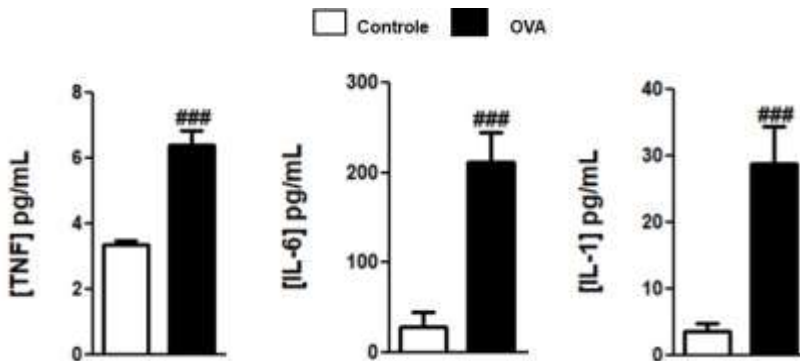
A imunomodulação também pode ser promovida por células T<sub>reg</sub> e estudos demonstraram que essas células promovem a supressão da inflamação na asma pela secreção das citocinas IL-10 e TGF- $\beta$ . Ambas as citocinas apresentam a capacidade de inibir a ativação de macrófagos e células dendríticas no pulmão, diminuindo assim no processo de apresentação antigênica aos linfócitos T (BOULET, 2018), além de interagir com células endoteliais, prevenindo a angiogênese (HUANG et al., 2017). O presente trabalho demonstrou que a citocina IL-10 permaneceu sendo produzida nos níveis basais, inferindo que a resposta imune tipo 2 deflagrada pela presença

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA

de um alérgeno não altera a produção das citocinas imunomoduladoras, no entanto, a polarização e manutenção do perfil  $T_H2$  suprime o retorno a homeostase corporal e os mecanismos imunorreguladores do sistema imune contra a exacerbação da ativação das células  $T_H2$ .

Na figura (3) está expressa a quantificação das citocinas (pg/mL), pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . Ao comparar a quantificação de tais citocinas presentes no BALF dos animais do grupo OVA em relação aos do grupo Controle, pode ser observado um aumento significativo destas citocinas (6,389 $\pm$ 1,384 vs 3,375 $\pm$ 0,2560  $p$ <0,0001; 211,4 $\pm$ 72,88 vs 28,70 $\pm$ 37,74;  $p$ <0,0001 e 28,89 $\pm$ 5,25 vs 3,580 $\pm$ 2,130;  $p$ <0,0001; respectivamente).

**Figura 3** - Quantificação das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , em modelo experimental de asma alérgica.



Fonte: Pesquisa direta. 2018

A asma é uma doença complexa, onde mais de 50 citocinas foram identificadas e envolvidas na sua patogênese, incluindo citocinas derivadas de células T, citocinas pró-

inflamatórias, fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas anti-inflamatórias (BARNES, 2017).

Em adição, avaliamos também as citocinas relacionadas ao processo inflamatório agudo (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), considerando que no processo inflamatório crônico da asma pode haver envolvimento de outros perfis celulares além T<sub>H</sub>2 produtores de citocinas.

Neste trabalho foi observado que os animais do grupo OVA apresentaram um aumento significativo da citocina IL-1 $\beta$  em relação aos animais do grupo Controle no BALF, indicando que esta citocina está relacionada ao processo inflamatório da asma.

Ainda, o aumento da secreção da IL-1 $\beta$  promove exacerbação da resposta imune do tipo T<sub>H</sub>2 na asma, atuando assim no início do desenvolvimento deste perfil celular na asma (CHEN et al., 2017; LLOP-GUEVARA et al., 2014), e é observado que os pacientes com asma, geralmente apresentam produção excessiva da IL-1 $\beta$  (HERNANDEZ et al., 2015).

Além disso, um estudo demonstrou que a administração de IL-1 $\beta$  humana, na traqueia de camundongos, induz a inflamação das vias aéreas e a remodelação dos tecidos (NISHIMURA et al., 2016). A citocina IL-1 ( $\alpha$  e  $\beta$ ), secretada em resposta a alérgenos inalados, pode levar as células dendríticas pulmonares a induzir uma resposta imune tipo T<sub>H</sub>2 (CHENG et al., 2014), sugere-se que as citocinas da família da IL-1 atuam como um sinal inicial da cascata, que leva a ativação das células dendríticas e a consequentemente resposta imune do perfil Th2 (BØNNELYKKE et al., 2014).

Os resultados aqui avaliados, indicam que animais sensibilizados e desafiados com o alérgeno Ovalbumina, estão

## QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL INDUZIDA POR OVALBUMINA

submetidos a um protocolo de asma alérgica, com padrão de resposta imune tipo 2 e conseqüentemente hiperprodução das citocinas do perfil T<sub>H</sub>2 (IL-4 e IL-13), bem como uma elevada produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL1- $\beta$ ), todas envolvidas na gênese e manutenção do processo inflamatório crônico pulmonar característico da asma.

### 4 CONCLUSÕES

Esse estudo comprovou a modulação do perfil T<sub>H</sub>2 de resposta no modelo experimental de asma alérgica, desenvolvida pela sensibilização e desafio com alérgeno Ovalbumina implantado no Laboratório de Imunofarmacologia (LIMFA)/UFPB/João Pessoa, Brasil. Bem como a participação de mediadores pró-inflamatórios maximizando o processo inflamatório tipo 2. O qual nos permite a utilização deste modelo no estudo de novas moléculas com potencial imunomodulador, sobre citocinas alvo que atuam no processo inflamatório crônico alérgico das vias aéreas inferiores.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAGNASCO, D. et al. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 170, n. 2, p. 122–131, 2016.
- BARNES, P. J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. **Clinical science (London, England : 1979)**, v. 131, n. 13, p. 1541–1558, 1 jul. 2017.
- BELLINI, A. et al. Interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-17A differentially affect the profibrotic and proinflammatory functions of fibrocytes from asthmatic patients. **Mucosal Immunology**, v. 5, n. 2, p. 140–149, mar. 2012.
- BØNNELYKKE, K. et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. **Nature Genetics**, v. 46, n. 1, p. 51–55, 17 jan. 2014.
- BOULET, L.-P. Airway remodeling in asthma. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 24, n. 1, p. 56–62, jan. 2018.

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA

- BOUSQUET, J. et al. Eosinophilic Inflammation in Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 323, n. 15, p. 1033–1039, out. 1990.
- BRUSSELLE, G. G. et al. Attenuation of allergic airway inflammation in IL-4 deficient mice. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 24, p. 73–80, 1994.
- CHEN, Z. et al. Immunosuppressive effect of sinomenine in an allergic rhinitis mouse model. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 13, n. 5, p. 2405–2410, 2017.
- CHENG, D. et al. Epithelial Interleukin-25 Is a Key Mediator in Th2-High, Corticosteroid-Responsive Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 190, n. 6, p. 639–648, set. 2014.
- CHOY, D. F. et al. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. **Science Translational Medicine**, v. 7, n. 301, p. 301ra129-301ra129, 19 ago. 2015.
- CONEJERO, L. et al. Lung CD103+ dendritic cells restrain allergic airway inflammation through IL-12 production. **JCI Insight**, v. 2, n. 10, 18 maio 2017.
- CUNHA, A. A. et al. Extracellular DNA traps in bronchoalveolar fluid from a murine eosinophilic pulmonary response. **Allergy**, v. 69, n. 12, p. 1696–1700, dez. 2014.
- DEBEUF, N. et al. Mouse Models of Asthma. In: **Current Protocols in Mouse Biology**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2016. v. 6p. 169–184.
- FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. **Nature reviews. Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57–65, jan. 2015.
- FAJT, M. L.; WENZEL, S. E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 2, p. 299–310, fev. 2015.
- FRICKER, M.; HEANEY, L. G.; UPHAM, J. W. Can biomarkers help us hit targets in difficult-to-treat asthma? **Respirology**, v. 22, n. 3, p. 430–442, abr. 2017.
- GEORGE, L.; BRIGHTLING, C. E. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 7, n. 1, p. 34–51, jan. 2016.
- GOLD, M. J. et al. Group 2 innate lymphoid cells facilitate sensitization to local, but not systemic, TH2-inducing allergen exposures. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 133, n. 4, p. 1142–1148.e5, abr. 2014.
- GOUR, N.; WILLS-KARP, M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. **Cytokine**, v. 75, n. 1, p. 68–78, set. 2015.
- HERNANDEZ, M. L. et al. IL-1 receptor antagonist reduces endotoxin-induced airway inflammation in healthy volunteers. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 2, p. 379–385, fev. 2015.

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA

- HOLGATE, S. T. et al. Asthma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 15025, 10 set. 2015.
- HUANG, M.-T. et al. Notch Ligand DLL4 Alleviates Allergic Airway Inflammation via Induction of a Homeostatic Regulatory Pathway. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 43535, 6 dez. 2017.
- KUDO, M. et al. IL-17A produced by  $\alpha\beta$  T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. **Nature Medicine**, v. 18, n. 4, p. 547–554, mar. 2012.
- KUO, C.-H. S. et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. **European Respiratory Journal**, v. 49, n. 2, p. 1602135, fev. 2017.
- LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nature Immunology**, v. 16, n. 1, p. 45–56, 2015.
- LLOP-GUEVARA, A. et al. A GM-CSF/IL-33 Pathway Facilitates Allergic Airway Responses to Sub-Threshold House Dust Mite Exposure. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, p. e88714, 14 fev. 2014.
- NEURATH, M. F.; FINOTTO, S. IL-9 signaling as key driver of chronic inflammation in mucosal immunity. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 29, p. 93–99, jun. 2016.
- NISHIMURA, T. et al. Essential contribution of CD4+T cells to antigen-induced nasal hyperresponsiveness in experimental allergic rhinitis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, p. 1–14, 2016.
- NOVAL RIVAS, M.; CHATILA, T. A. Regulatory T cells in allergic diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 138, n. 3, p. 639–652, set. 2016.
- PALOMARES, Ó. et al. divergent: How IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1–14, 2017.
- POSSA, S. S. et al. Eosinophilic inflammation in allergic asthma. **Frontiers in pharmacology**, v. 4, p. 46, 2013.
- RAY, A. et al. Current concepts of severe asthma. **Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 7, p. 2394–2403, 1 jul. 2016.
- ULTSCH, M. et al. Structural Basis of Signaling Blockade by Anti-IL-13 Antibody Lebrikizumab. **Journal of Molecular Biology**, v. 425, n. 8, p. 1330–1339, 26 abr. 2013.
- WANG, X. et al. Potent ameliorating effect of Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) antagonist YC-1 on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) in Rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 788, p. 343–350, 2016.
- WENZEL, S. E. Emergence of Biomolecular Pathways to Define Novel Asthma Phenotypes. Type-2 Immunity and Beyond. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 55, n. 1, p. 1–4, jul. 2016.
- WYNN, T. A. Type 2 cytokines: Mechanisms and therapeutic strategies.

QUANTIFICAÇÃO DAS CITOCINAS NA ASMA ALÉRGICA EXPERIMENTAL  
INDUZIDA POR OVALBUMINA  
**Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 5, p. 271–282, 2015.

## CAPÍTULO 66

# SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N- HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

Juliano Carlo Rufino FREITAS<sup>1</sup>  
Herbert Igor Rodrigues de MEDEIROS<sup>1</sup>  
Rodrigo Ribeiro Alves CAIANA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Doutor em Química da UFPE e Orientador/Professor da UFCG; <sup>1,2</sup>Graduandos do curso de Farmácia, UFCG.  
julianocrf@gmail.com

**RESUMO:** As amidoximas são substâncias sintéticas que possuem inúmeras atividades biológicas, por exemplo: ação antitumoral, antimicrobiana, tuberculostáticas e hipotensivas. Além disso, possuem diversas aplicações nos setores tecnológico, agrário e ambiental. Neste sentido, o trabalho apresentou como objetivo sintetizar uma amidoxima, a 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxi-benzimidamida, determinar seu ponto de fusão e avaliar seu potencial toxicológico utilizando a *Artemia salina* Leach. A 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxi-benzimidamida foi sintetizada a partir da reação entre a 4-bromobenzonitrila e cloridrato de hidroxilamina em meio hidroetanólico e sua estrutura molecular foi caracterizada pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. O ponto de fusão foi obtido utilizando um *Electro-thermal*, enquanto que a concentração letal para matar 50% das artêmias (CL<sub>50</sub>) foi determinada através do *software* POLO-PC. Como resultado, essa amidoxima foi obtida com 70% de rendimento, na forma de um sólido branco, sua estrutura foi confirmada por técnicas espectroscópicas e seu ponto de fusão



SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

ficou entre 136-137°C e sua CL<sub>50</sub> foi de 38,549 µg/mL. Em suma, essa amidoxima foi facilmente preparada e sua elevada toxicidade motiva futuros estudos farmacológicos, além de servir como base para estudos de modificação estrutural, a fim de obter um promissor candidato a fármaco.

**Palavras-chave:** Síntese. Toxicidade. Amidoxima.

## 1 INTRODUÇÃO

As amidoximas são compostos sintéticos e suas aplicabilidades são bem diversificadas. Elas possuem fórmula geral RC(=NOH)NH<sub>2</sub>, onde R pode ser um hidrogênio, um grupo alquila ou arila, o que justifica sua outra denominação “oximas de hemiacetais” (FREITAS et al., 2015). Apenas em 1884, o termo amidoxima foi utilizado, com a síntese da mandelamidoxima e benzamidoxima por Tiemann e Kruger (1884). As amidoximas são utilizadas em diversas áreas, especialmente na química sintética, atuando como catalisadores (ANDRADE; FREITAS FILHO; FREITAS, 2016) e intermediários sintéticos para a síntese de compostos heterocíclicos, por exemplo: os imidazóis (TANG et al., 2014), oxadiazóis (BARROS et al., 2014), triazóis (XU et al., 2015) e benzimidazóis (ARAÚJO, 2015).

Essas amidoximas atuam como agente quelante formando complexos com vários metais em solução, desempenhando inúmeras aplicações industriais, como por exemplo: na adsorção e armazenamento de CO<sub>2</sub> (MAHURIN et al., 2014), na remoção e recuperação de diferentes íons metálicos em solução aquosa (METWALLY, AYOUB, ALY, 2013; PUSPITASARI et al., 2018), dentre outros. Li e colaboradores (2013) funcionalizaram a celulose com a função

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

amidoxima. Esta resina amidoxímica foi denominada de *Amidoxime Functionalized Celulose* (AOFC, tradução: Celulose Funcionalizada com Amidoxima), e atuou como agente redutor e estabilizante para a preparação de nanopartículas de ouro (LI et al., 2013).

A literatura demonstra diversas atividades biológicas das amidoximas, atuando como agentes clivantes de DNA (KARAMTZIOTI et al., [2015](#)), reativadores do sistema nervoso e no envenenamento por pesticidas (KLIACHYNA et al., [2014](#)), antimicrobiana (NINGAIAH et al., 2013), anti-helmíntica (MELO et al., 2015), antioxidante (DOULOU et al., 2014), dentre outras. Essas funções, em parte, é devido as amidoximas atuarem como pró-fármacos amidinas. Boykin em (2002) relatou o uso das amidoximas como pró-fármacos das amidinas, as quais foram administradas oralmente e apresentaram uma potente atividade antimicrobiana, particularmente a bis-O-metilamidoxima, a qual estava em ensaios clínicos de Fase II. Outros estudos relataram também o uso destas como pró-fármacos da pentamidina, uma vez que a pentamidina é um fármaco utilizado para o tratamento de pneumonia por *Pneumocystis carinii* (CLEMENT, 2013).

Adicionalmente, derivados de amidoximas contendo ácidos dicarboxílicos foram patenteados, pois comportaram-se como potenciais agentes terapêuticos e profiláticos contra o câncer, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, leishmaniose, tripanossomíase, dentre outros (CLEMENT et al., 2013; CLEMENT et al., 2013; COHRS et al., 2014). Outro composto amidoxímico que vem sendo utilizado como fármaco é o BGP-15, que atua na proteção contra a disfunção do músculo esquelético induzida por quimioterápicos devido à sua

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

capacidade de melhorar as alterações estruturais miopáticas (SAPRA et al., [2014](#); KENNEDY et al., 2016; SALAH et al., [2016](#)). Recentemente, Sorensen e colaboradores (2017) demonstraram que o BGP-15 protegeu completamente o músculo esquelético contra os efeitos colaterais do quimioterápico oxaliplatina.

Nagahara e Nagahara (2014) demonstraram que derivados da benzamidoxima apresentaram atividades, tais como: antitumoral (contra células de linhagens leucêmicas) e antimicrobiana. Especificamente, algumas atividades da benzamidoxima são: ação antitripanossomicidas, tuberculostáticas e hipotensivas (LOPES et al., 2005). Mesmo comprovada a importância dessas substâncias, após averiguação em algumas plataformas de pesquisa como: *Scielo* e *Web of Science*, não foi encontrado relatos do ensaio de toxicidade da 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxi-benzimidamida frente a *Artemia salina*.

O uso da mortalidade de organismos simples tem sido bastante aproveitado para o supervisionamento de uma resposta biológica, envolvendo apenas um parâmetro: morte ou vida (MEYER et al., 1982). O ensaio de letalidade serve como um teste precedente no estudo de substâncias que tenham uma potencial atividade biológica, pois este permite a avaliação e a descoberta da toxicidade geral. Um dos animais em destaque utilizados nestes bioensaios é a *Artemia salina* Leach, um microcrustáceo marinho, da ordem Anostraca e família *Artemiidae*, também conhecida como “camarão salmoura” (MADRID et al., 2014). Esta é uma espécie empregada na avaliação prévia da toxicidade de substâncias de origem natural ou sintética (BELÉM et al., 2015). A utilização deste bioensaio

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

é vantajosa, pois além de não utilizar soro animal, requer pouca quantidade da amostra, é de simples execução e de baixo custo, uma vez que não necessita de equipamentos especiais, favorecendo sua utilização (MERINO et al., 2015).

A artêmia apresenta quatro estágios em seu desenvolvimento: cisto, náuplio, metanáuplio e adulto, sendo que seus cistos (ovos) são sua forma resistente, logo comercializada. Atualmente, a artêmia é muito conhecida na aquicultura devido servir de alimento para peixes e outros crustáceos, e na área acadêmica por servir de modelo experimental para a avaliação da toxicidade (SOUZA, OLIVEIRA, 2015). Adicionalmente, os resultados obtidos a partir deste bioensaio apresentaram boa correlação entre os de toxicidade utilizados para avaliação de atividade antitumoral e pesticida, fazendo com que esse teste possa ser utilizado numa primeira análise do potencial citotóxico de novos compostos (MOREIRA, 2013).

Após averiguação nas principais plataformas de pesquisas, observou-se que o uso deste crustáceo se concentrou nas pesquisas envolvendo produtos naturais, tais como: na avaliação da toxicidade de extratos de plantas (BARTH et al., 2018; HYACIENTH, ALMEIDA, 2015), veneno de abelhas (ABRANTES et al., 2017), própolis (SANTOS, DAVID, DAVID, 2017), polén de plantas (ANDRADE, 2018), dentre outros. Na área farmacológica e sintética, a literatura demonstra o uso desde bioensaio em: Diclofenaco de sódio (SOUZA, 2017), piridinas (PAIVA, RAMOS, 2017), guanidinas (SILVA, MENDONÇA, COSTA, 2016), dentre outros. Moreira (2013) cita diversos trabalhos que demonstraram ter uma boa correlação entre os ensaios de toxicidade desta espécie e

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-*N*-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

distintas atividades biológicas, como por exemplo: antitumoral, antiviral, antifúngica, antimicrobiana e parasiticida.

Diante do exposto, no presente trabalho objetivou-se sintetizar, caracterizar, determinar o ponto de fusão e avaliar a toxicidade da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida frente à *Artemia salina*.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

### *Locais da pesquisa*

O processo de síntese e purificação da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida e o bioensaio toxicológico foram realizados no Laboratório de Síntese Orgânica (LASO) e no Laboratório de Farmacologia/Toxicologia, localizados no Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus Cuité*. Contudo, os espectros de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ) do composto sintetizado foi realizado na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco – *Campus Recife*.

### *Material e instrumentação*

A reação foi realizada utilizando solventes e reagentes previamente destilados, enquanto que o monitoramento da reação aconteceu por meio da cromatografia em camada delgada (CCD). Para a visualização da CCD, foi utilizada luz ultravioleta. As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro *VARIAN®* modelo *Unity Plus-300* utilizando como solvente o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Este espectrômetro foi calibrado usando

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-N'-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e todas as constantes de acoplamento (J) foram descritas em hertz (Hz). O ponto de fusão foi realizado no *Electro-thermalsérie IA 9100 Digital Melting Point*. O espectro de infravermelho (IV) foi obtido em espectrofotômetro de IV com Transformada de Fourier no *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer* modelo Perkinelmer, sendo a amostra preparada como pastilha de KBr, com número de scans de 16 resolução 4 e número de onda de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ . A sonicação foi realizada em um aparelho ultrassônico 8890E-DTH (com frequência de 47 KHz e uma potência manual de 35 W, Cole Parmer Co). O solvente foi removido usando um evaporador rotativo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3.

*Procedimento para síntese da 4-(Z)-4-bromo-N'-hidroxibenzimidamida*

Em um balão de fundo redondo com capacidade de 125 mL foram adicionados o cloridrato de hidroxilamina (1,04 g; 15 mmol), o carbonato de sódio (0,78 g; 7,50 mmol) e a água (20 mL). Depois o balão foi introduzido em um banho ultrassônico até cessar a efervescência. Após o término da efervescência, foi adicionado a 4-bromobenzonitrila (0,51 mL; 0,51 g; 5,00 mmol) e o etanol (20 mL), e outra vez levou-se o balão ao banho ultrassônico sob temperatura de  $\pm 55,5^\circ\text{C}$ , por 20 minutos. Após a comprovação do término da reação através da CCD, concentrou-se a mistura reacional utilizando um evaporador rotatório à pressão reduzida. Ao sistema bifásico formado, adicionou-se acetato de etila (70 mL) e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de amônio (2 x 40 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2 x 40 mL). Depois a fase

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-*N*-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

orgânica foi secada sob MgSO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo e o produto bruto foi cristalizado usando o sistema clorofórmio:hexano.

*Toxicidade frente a larvas de Artemia salina Leach*

O ensaio toxicológico com *Artemia salina* Leach foi baseado no protocolo descrito por Meyer et al. (1982). Foram utilizados 10 mg da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida, a qual foi adicionado 50 µL de dimetilsulfóxido. A solução foi homogeneizada e o volume completado para 5 mL com água salinizada filtrada (água salina artificial preparada a partir de 38 g de sal marinho *Marinex*® em 1 litro de água destilada) a pH = 8,0, obtendo-se uma concentração de 2000 µg/mL. Desta solução, foram retiradas alíquotas de 375, 250, 187,5, 125, 87,5, 62,5 e 25 µL que foram transferidas para tubos de ensaio de 5 mL e os volumes completados com o mesmo solvente, obtendo-se concentrações de 150, 100, 75, 50, 35, 25 e 10 µg/mL para a solução aquosa da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida. O teste foi acompanhado por controle positivo, onde utilizou-se o dicromato de potássio (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) e controle negativo utilizando apenas água marinha artificial e o solvente utilizado dimetilsulfóxido (DMSO). Os cistos da *Artemia salina* (20 mg) foram incubados sob iluminação artificial por 48 horas para que houvesse a eclosão das larvas (metanúplios), e estas, separadas em nove grupos com 10 artêmias cada, ou seja, dez artêmias foram transferidas com uma micropipeta para tubos de ensaio contendo a água marinha artificial. O primeiro e o segundo grupo recebeu a solução controle positivo (solvente e dicromato de potássio) e controle negativo (solvente e dimetilsulfóxido) e os sete

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-*N*-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

seguintes receberam a solução aquosa do composto em diferentes concentrações. As amostras foram submetidas à iluminação artificial durante 24 horas, após este período foram contabilizadas as larvas vivas e mortas. O experimento foi realizado em triplicata para cada substância-teste.

### *Análise estatística*

Para obtenção dos valores da concentração letal para matar 50% das larvas (CL<sub>50</sub>), foi utilizada a análise através do software *POLO-PC* (Copyright LeOra Software 1987).

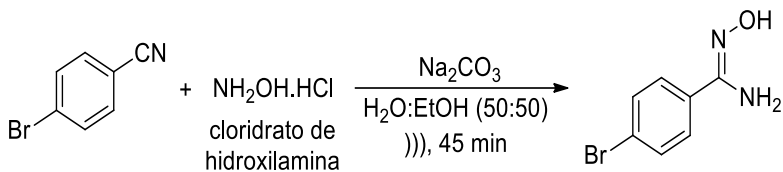
## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O trabalho foi iniciado com a síntese da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida a partir da reação entre a 4-bromobenzonitrila e cloridrato de hidroxilamina em meio hidroetanólico, como mostra a Figura 1. Deste modo, empregando o método descrito por Andrade, Freitas Filho e Freitas (2016) com algumas modificações, a 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida foi obtida com 70% de rendimento, na forma de um sólido branco, cujo o ponto de fusão variou de 136-137 °C, valor esse próximo ao relatado por Andrade, Freitas Filho e Freitas (2016).

**Figura 1.** Reação da síntese da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida.



SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-*N*-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH



4-bromobenzonitrila

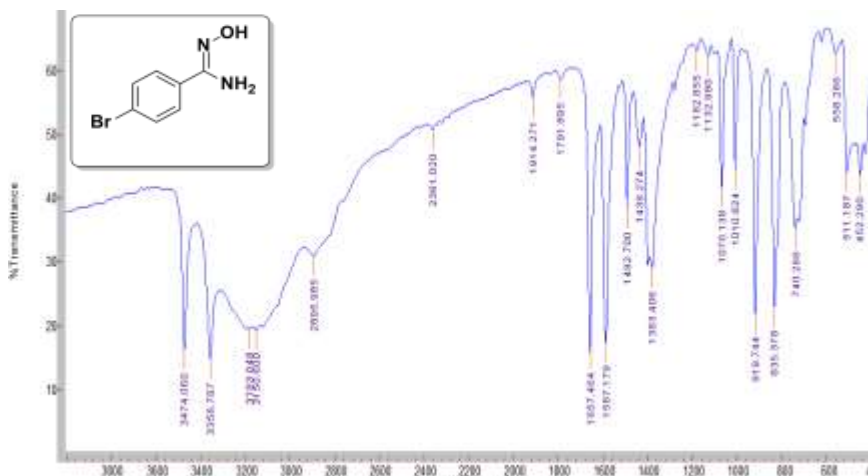
4-(Z)-4-bromo-*N*'-hidroxibenzimidamida

Fonte: Própria autoria.

Adicionalmente, a 4-(Z)-4-bromo-*N*'-hidroxibenzimidamida foi caracterizada pelas técnicas espectroscópicas de Infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e Carbono (RMN <sup>13</sup>C). Analisando o espectro de infravermelho (Figura 2) do composto 4-(Z)-4-bromo-*N*'-hidroxibenzimidamida, constata-se que o composto foi obtido, uma vez que as bandas de absorção refletem os grupos e ligações presentes em sua estrutura, a citar: as bandas em 3474 e 3356 cm<sup>-1</sup> são relativas as deformações axiais assimétrica e simétricas do grupo -NH<sub>2</sub>, a banda larga sobreposta entre 3500 a 2500 cm<sup>-1</sup> demonstra a deformação axial da ligação O-H, a banda de 1657 cm<sup>-1</sup> é da deformação axial da ligação C=N e a banda em 1587 cm<sup>-1</sup> relativa a deformação axial C=C. Neste sentido, as principais bandas de vibração obtidos no infravermelho (Pastilha de KBr) foram: 3474, 3356, 3150, 2361, 1657, 1587, 1388, 919, 835 e 740 cm<sup>-1</sup>.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

**Figura 2.** Espectro de Infravermelho (Pastilha de KBr) da 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxibenzimidamida.



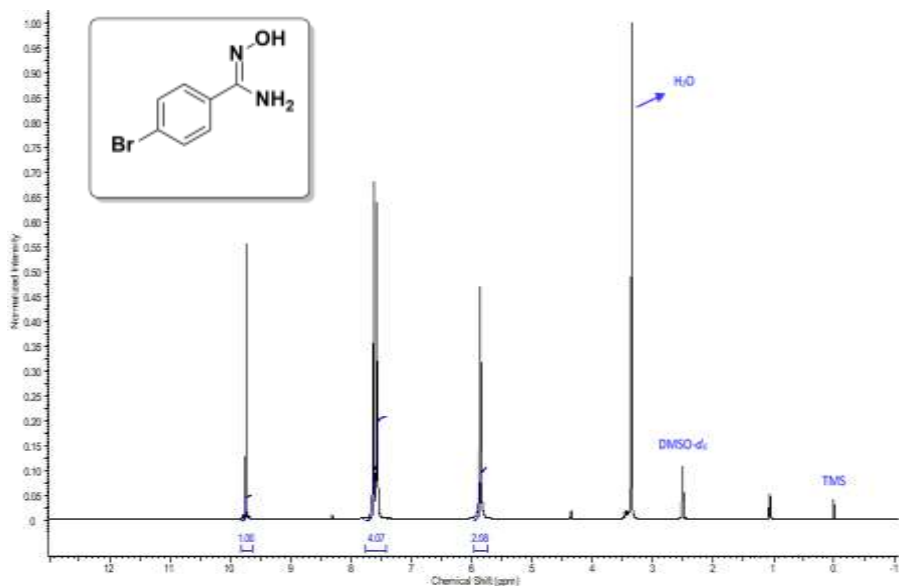
Fonte: Própria autoria.

De acordo com o espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 3) do 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxibenzimidamida, constata-se a presença de três conjuntos de sinais referentes aos hidrogênios quimicamente diferentes, onde o somatório das áreas sob cada sinal foi igual a 7, valor este igual ao número de hidrogênios presentes na estrutura do composto. O sinal mais desblindado, em 9,73 ppm, do tipo simpleto é associado ao hidrogênio ligado ao oxigênio do grupo isonitroso ( $=\text{NOH}$ ), a qual possui um caráter ácido, como descrito por Andrade, Freitas Filho e Freitas (2016). Os sinais em 7,62 e 7,56 ppm, do tipo duplete, são relativos aos hidrogênios aromáticos que acoplam entre si com constante de acoplamento de 8,8 Hz, enquanto que o sinal em 5,85 ppm é dos hidrogênios do grupo  $\text{NH}_2$ . Assim, os principais sinais em ppm do espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-*N*-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

foram:  $\delta$  9,73 (s, 1H, OH); 7,62 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz,  $H_{\text{aromático}}$ ); 7,56 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz,  $H_{\text{aromático}}$ ) e 5,85 (s, 2H,  $NH_2$ ).

**Figura 3.** Espectro de RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida.

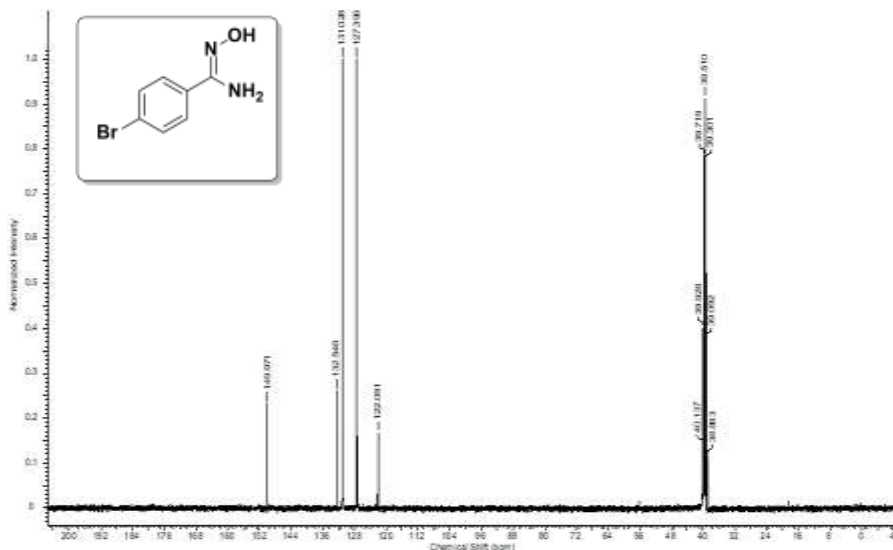


Fonte: Própria autoria.

No espectro de RMN  $^{13}C$  (Figura 4), visualiza-se a presença de cinco carbonos quimicamente diferentes. O sinal mais desblindado, em 150,1 ppm, é referente ao carbono do grupo isonitroso ( $C=NOH$ ), uma vez que sofre o efeito anisotrópico e por estar ligada a dois átomos de nitrogênios, já os sinais em 132,7 ppm, 131,2 ppm, 127,6 ppm e 122,2 ppm são referentes aos carbonos presentes no anel aromático.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

**Figura 4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 100 MHz) da 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxibenzimidamida.

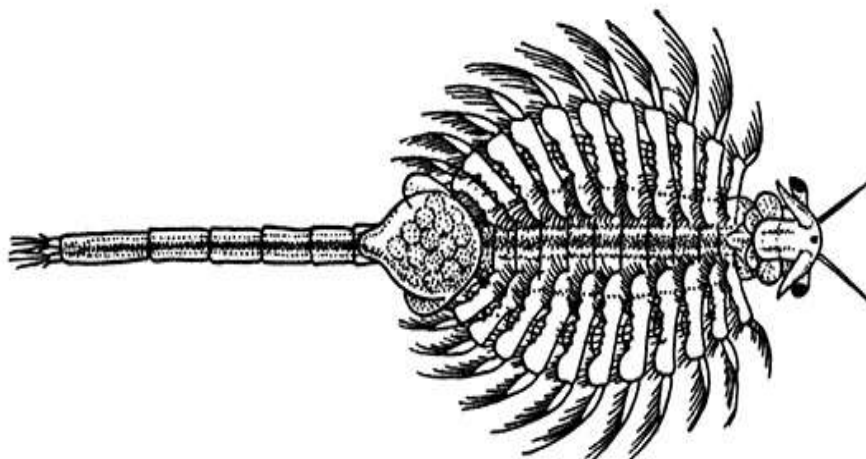


Fonte: Própria autoria.

Uma vez sintetizado e caracterizado a 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxibenzimidamida, a próxima etapa do trabalho foi avaliar a sua toxicidade frente ao microcrustáceo *Artemia salina* Leach, no qual os valores da taxa de mortalidade desta substância variaram entre 0 e 100 %, visando determinar a concentração letal para matar 50% das larvas ( $CL_{50}$ ). Uma das grandes vantagens da *Artemia salina* é que são seres filtradores, detectando qualquer alteração que o ambiente sofra, a Figura 5 demonstra a fisionomia de uma artêmia.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

**Figura 5.** *Artemia salina* Leach.

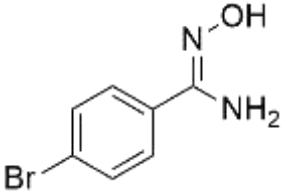


Fonte: FEDONENKO et al., 2017.

De acordo com a Tabela 1, a  $CL_{50}$  encontrada através do *software POLO-PC*, com 95% de confiança, foi de 38,549  $\mu\text{g/mL}$ , com intervalo de confiança nos limites 37,585 a 39,512  $\mu\text{g/mL}$ . De acordo com Merino et al. (2015), o valor da  $CL_{50}$  igual a 38,549  $\mu\text{g/mL}$  implica que a 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxibenzimidamida apresenta elevada toxicidade, uma vez que esse valor se enquadra nos índices inferiores a 100  $\mu\text{g/mL}$ . Geralmente, substâncias com elevada toxicidade contra asartêmias sugerem alto potencial para atividades biológicas, portanto é justificável a utilização deste bioensaio no direcionamento de estudos na busca de substâncias com potenciais terapêuticos (BELÉM et al., 2015).

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

**Tabela 1.** Resultado do teste larvicida frente as larvas de *Artemia salina* Leach.

Composto testado:4-(Z)-4-bromo-N-hidroxibenzimidamida	Concentração Letal para matar 50% das artêmias (CL <sub>50</sub> )	Intervalo de Confiação da CL <sub>50</sub>
	38,549 µg/mL	37,585 - 39,512 µg/mL

Fonte: Própria autoria.

O controle negativo não levou a morte de nenhuma larva, comprovando que o solvente utilizado para a preparação da solução estoque, não interferiu no bioensaio toxicológico. Enquanto que o controle positivo foi semelhante ao descrito por Belém et al. (2015), levando a morte de todas as artêmias. O resultado encontrado no bioensaio toxicológico para a 4-(Z)-4-bromo-N-hidroxibenzimidamida servirá como motivação para futuros estudos farmacológicos e de modificação estrutural, já que na intensa busca de novos candidatos a fármacos, uma das principais técnicas utilizadas é a de modificação molecular, introduzindo pequenas modificações químicas em um composto protótipo que tenha sua estrutura química e atividade biológica bem conhecida, obtendo-se derivados que não percam as principais propriedades do protótipo.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-*N*-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

Além disso, a toxicidade encontrada pode ser benéfica, uma vez que para matar as células patológicas, o fármaco deve apresentar uma toxicidade considerável, a exemplo podemos citar os fármacos quimioterápicos e antitumorais, em que ambos possuem uma toxicidade elevada. Assim, a utilização deste bioensaio preliminar contribuirá com a correlação e confirmação de outras atividades biológicas mais específicas, fomentando mais estudos.

## 4 CONCLUSÕES

Em suma, a 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida foi sintetizada em bom rendimento (70%) e facilmente preparada utilizando a irradiação de ultrassom. O processo de purificação desse composto foi realizado e então sua estrutura foi confirmada pelas técnicas espectroscópicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , além disso, o seu ponto de fusão foi determinado com sucesso.

A avaliação da toxicidade da 4-(Z)-4-bromo-*N*-hidroxibenzimidamida frente as larvas do crustáceo *Artemia Salina* Leach resultou na  $\text{CL}_{50}$  38,549  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , valor esse que implica em elevada toxicidade. O controle positivo e negativo corroborou com o esperado, ambos avaliando a resistência e a influência do solvente nas artêmias, respectivamente. A  $\text{CL}_{50}$  descoberta, sugere que esse composto tenha potencial para uma ação antineoplásica, já que para matar as células patológicas, o fármaco deve ser tóxico.

Diante disto, os resultados encontrados servirão de motivação para outros estudos, uma vez que essa molécula demonstra ser bastante promissora e que, através de estudos

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO  
DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE  
ARTEMIA SALINA LEACH

farmacológicos e de modelagem estrutural, otimize seu potencial e a qualifique como um novo candidato a fármaco.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, A.F.; ROCHA, T.C.; LIMA, A.B.S.; CAVALCANTI, M.T. Veneno de abelha: influência da coleta em qualidade e citotoxicidade. **Ciência Rural**, vol. 47, 2017.
- ANDRADE, A. B. A. **Potencial toxicológico in vitro do pólen de plantas apícolas da caatinga**. (Dissertação de Mestrado Acadêmico), Programa de Pós-graduação em Sistemas Agroindustriais, Centro de Ciências e Tecnologia Agroalimentar, Universidade Federal de Campina Grande – Pombal – Paraíba – Brasil, 2018
- ANDRADE, D.; FREITAS FILHO, J.R.; FREITAS, J.C.R. Aplicação de amidoximas como catalisadores da reação de alilação por aliltrifluoroborato de potássio em meio bifásico. **Química Nova**, vol.39, 2016.
- ARAÚJO, D.P. **Síntese e atividades anti-ureolítica e antiproliferativa de benzimidazóis e benzotiazóis**. Tese (Doutorado em Ciências Química) – Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, p.217, 2015.
- BARROS, C. J. P.; DE SOUZA, Z. C.; FREITAS, J. J. R.; DA SILVA, P. B. N.; MILITÃO, G. C. G.; SILVA, T. G.; FREITAS, J. C. R.; FREITAS FILHO, J. R. A convenient synthesis and cytotoxic activity of 3-aryl-5-pentyl-1,2,4-oxadiazoles from carboxylic acid esters and arylamidoximes under solvent-free conditions. **Journal of the Chilean Chemical Society**, vol. 59, n. 1, p. 2359-2362, 2014.
- BARTH, E. F.; PINTO, L. S.; DILELI, P.; BIAVATTI D. C.; SILVA, Y. L.; BORTOLUCCI, W.; GAZIM, Z.C.; TAKEMURA, O.S.; ROMAGNOLO, M.B.; LAVERDE-JUNIOR, A. Biological screening of extracts from leaf and stem bark of *Croton floribundus* Spreng. (Euphorbiaceae). **Brazilian Journal of Biology**, vol. 78, 2018.
- BELEM, V. A.; LIMA, F. G. C.; BARROS, L. M.; DUARTE A. E. Estudo da toxicidade e atividade antifúngica de *Lantanacamara* L. (Verbenaceae) como ferramenta de preservação da espécie. **Caderno de Cultura e Ciência**, ano IX, vol. 13, n. 2, p. 51-59, 2015.
- BOYKIN, D. W. Antimicrobial activity of the DNA minor groove binders furamide and analogs. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 13, n. 6, p. 763-771, Nov.2002.



SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

- CLEMENT, B.; KOTTHAUS, J.; KOTTHAUS, J.; SCHADE, D. PentamidinAmidoximsäureesters als Prodrugs und ihreVerwendungenalsArzneimittel. EP 2550963 A1, Jan, 30, 2013.
- CLEMENT, B.; KOTTHAUS, J.; KOTTHAUS, J.; SCHADE, D. Pentamidine amidoxime acid esters as prodrugs and use thereof as drugs. PTC Int. Appl. WO 2013014059, A1, Jan, 31, 2013.
- COHRS, B.; ZHAO, Y.; LUTZEN, U.; CULMAN, J.; CLEMENT, B.; ZUHAVRA, M. In vivo SPECT imaging of [123I]-labeled pentamidine prodrugs for the treatment of human African trypanosomiasis, pharmacokinetics, and bioavailability studies in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 477, p. 167, 2014.
- DOULOU, I; KONTOGIORGIS, C; KOUMBIS, A.E; EVGENIDOU, E; LITINA, D.H; FYLAKTAKIDOU, K.C. Synthesis of stable aromatic and heteroaromatic sulfonyl-amidoximes and evaluation of their antioxidant and lipid peroxidation activity. [European Journal of Medicinal Chemistry](#), vol. 80, 145-153, 2014.
- FEDONENKO, O; MARENKOV, O; SHARAMOK, T; KOLESNIK, T.G; SYMON, M. Basics of Aquaculture and Hydrobiotechnology. **World Scientific News**, vol. 88, 1-57, 2017.
- FREITAS FILHO, J. R.; da SILVA, R. L.; da SILVA, E. E.; SANTOS, J. A. M.; DE FREITAS, J. J. R.; FREITAS, J. C. R. Amidoximas: Aplicações e Principais Estratégias Sintéticas. **Revista Virtual Química**, vol. 7, n. 6, p. 2549-2596, 2015.
- HYACIENTH, D.C.; ALMEIDA, S.S.M.S. Estudo fitoquímico, toxicidade em Artemia salina Leach e atividade antibacteriana de PseudoxandracuspidataMaas. **Biota Amazônia**, vol. 5, n. 4, p. 4-7, 2015.
- KARAMTZIOTI P, PAPASTERGIOU A, STEFANAKIS JG, KOUMBIS AE, ANASTASIOU I, KOFFA M, FYLAKTAKIDOU KC. O-benzoyl pyridine aldoxime and amidoxime derivatives: novel efficient DNA photo-cleavage agents. **Med Chem Commun**. 2015.
- KENNEDY, T.L.; SWIDERSKI, K.; MURPHY, K.T.; GEHRIG, S.M.; CURL, C.L.; CHANDRAMOULI, C.; FEBBRAIO, M.A.; DELBRIDGE, L.M.; KOOPMAN, R.; LYNCH, G.S. BGP-15 Improves Aspects of the Dystrophic Pathology in mdx and dko Mice with Differing Efficacies in Heart and Skeletal Muscle. **American Journal of Pathology**, 2016.
- KLIACHYNA M, SANTONI G, NUSSBAUM V, RENO J, SANSON B, COLLETIER JP, ARBOLÉAS M, LOIODICE M, WEIK M, JEAN L, RENARD PY, NACHON F, BAATI R. Design, synthesis and biological evaluation of novel tetrahydroacridine pyridine-aldoxime and -amidoxime hybrids as efficient uncharged reactivators of nerve agent-inhibited human acetylcholinesterase. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2014.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

- LI, W.; LIU, R.; KANG, H.; SUN, Y.; DONG, F.; HUANG, Y. Synthesis of amidoxime functionalized cellulose derivatives as a reducing agent and stabilizer for preparing gold nanoparticles. **Polymer Chemistry**, 2556, 2013.
- LOPES, P. G. M.; SPADER, T.; ALVES, S. H.; DORNELLES, L. Perspectivas sobre atividades antimicrobianas de compostos derivados 1,2,4-oxadiazólicos. **Saúde**, vol. 31, n. 1-2, p. 57-58, 2005.
- MADRID, A.; ESPINOZA, L.; PAVÉZ, C.; CARRASCO, H.; HIDALGO, M.E. Antioxidant and toxicity activity in vitro of twelve saffrole derivatives. **Journal of the Chilean Chemical Society**, vol.59, 2014.
- MAHURIN, S. M.; GORKA, J.; NELSON, K. M.; MAYES, R. T.; DAI, S. Enhanced CO<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> selectivity in amidoxime-modified porous carbon. **Carbon**, vol. 67, n. 457, 2014.
- MELO, V.F.P.; PINHEIRO, R.S.B.; HOMEM JUNIOR, A.C.; AMÉRICO, J.H.P.; SANTOS, V.C.; ROSESTOLATO, L.L.R. Manejo de anti-helmínticos no controle de infecções gastrintestinais em cabras. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, Salvador, vol.16, n.4, 2015.
- MERINO, F. J. Z.; OLIVEIRA, V. B.; PAULA, C. S.; CANSIAN, F. C.; SOUZA, A. M.; ZUCHETTO, M.; HIROTA, B. C. K.; DUARTE, A. F. S.; KULIK, J. D.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Análise fitoquímica, potencial antioxidante e toxicidade do extrato bruto etanólico e das frações da espécie *Seneciowestermanii*Dusén frente à *Artemia salina*. **Revista Brasileira de Planta Médica**, vol. 17, n. 4, p.1031-1040, 2015.
- METWALLY, S.S; AYOUB, R.R; ALY, H.F. Amidoximation of Cyano Group for Chelating Ion Exchange of Some Heavy Metal Ions from Wastewater. **Separation Science and Technology**, vol. 48, 2013.
- MEYER, B. N; FERRIGNI N. R; PUTNAM, L. B; JACOBSEN, L. B; NICHOLS D. E; MCLAUGHLIN, J. L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 45, p. 31-34, 1982.
- MOREIRA, L.A.O. **Avaliação da atividade tóxica em artemia salina leach. De extratos de duas espécies da família melastomataceae.** Monografia (Licenciatura em Química) - Instituto Federal De Educação, Ciência E Tecnologia De Goiás, Anápolis - GO, 2013.
- NAGAHARA, Y.; NAGAHARA, K. N-(2-Amino-5-chlorobenzoyl)benzamidoxime Derivatives Inhibit Human Leukemia Cell Growth. **Anticancer Research**, vol. 34, 2014.
- PAIVA, R.K.C.; RAMOS, L.M. Investigação Química e avaliação biológica de derivadosTiazolo[3,4d]piridinas frente à *Artemia salina* Leach. **Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão da UEG**, vol.4, 2017.
- PUSPITASARI, T.; KADJA, G.T.M.; RANDIMAN, C.L.; DARWIS, D.; MUKTI, R.R. Two-steppreparationofamidoxime-functionalized natural

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TOXICOLÓGICO DA 4-(Z)-4-BROMO-N-HIDROXIBENZIMIDAMIDA FRENTE A LARVAS DE ARTEMIA SALINA LEACH

zeoliteshybrids for theremovalof Pb<sup>2+</sup> ions in aqueousenvironment.

**Materials Chemistry and Physics**, vol. 216, pags. 197-205, 2018.

SALAH, H.; LI, H.; CACCIANI, N.; GASTALDELLO, S.; OGILVIE, H.; AKKAD, H.; NAMUDURI, A.V.; MORBIDONI, V.; ARTEMENKO, K.A.; BALOGH, G.; MARTINEZ-REDONDO, V.; JANNIG, P.; HEDSTRÖM, Y.; DWORKIN, B.; BERGQUIST, J.; RUAS, J.; VIGH, L.; SALVIATI, L.; LARSSON, L. The chaperoneco-inducer BGP-15 alleviatesventilation-induceddiaphragmdysfunction. **ScienceTranslational Medicine**, 2016.

SANTOS, D.C.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Composição química, atividade citotóxica e antioxidante de um tipo de própolis da Bahia. **Química Nova**, vol.40, 2017.

SAPRA, G.; THAM, Y.K.; CEMERLANG, N.; MATSUMOTO, A.; KIRIAZIS, H.; BERNARDO, B.C.; HENSTRIDGE, D.C.; OOI, J.Y.; PRETORIUS, L.; BOEY, E.J.; LIM, L.; SADOSHIMA, J.; MEIKLE, P.J.; MELLET, N.A.; WOODCOCK, E.A.; MARASCO, S.; UHEYAMA, T.; DU, X.J.; FEBBRAIO, M.A.; MCMULLEN, J.R. Thesmalle-molecule BGP-15 protectsagainsttheartfailureand atrial fibrillation in mice. **Nat Commun**, 2014.

SILVA, L.R.L.; MENDONÇA, T.L.F.; COSTA, M.B. Síntese e Avaliação Biológica de Guanidinas N-substituídas. **Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão da UEG**, vol.3, 2016.

SORENSEN, J.C.; PETERSEN, A.C.; TIMPANI, C.A.; CAMPELJ, D.G.; COOK, J.; TREWIN, A.J.; STOJANOVSKA, V.; STEWART, M.; HAYES, A.; RYBALKA, E. BGP-15 ProtectsagainstOxaliplatin-InducedSkeletalMyopathyandMitochondrialReactiveOxygenSpeciesProduct ion in Mice. **Frontiers in Pharmacology**, 2017.

SOUZA, I.S.; OLIVEIRA, P.H.L. Utilização da Cianobactéria *SpirulinaMaximae* da levedura *Saccharomyces Cerevisiae* como dietas complementares no cultivo de *Artemia Franciscana*. **HOLOS**, vol. 3, 2015.

SOUZA, L.S.L.D.R. Ensaios de toxicidade utilizando Artemias salinas para estimativa de dose letal (DL50) de diclofenaco de sódio. [Seminário de Iniciação Científica da Universidade Federal do Oeste da Bahia 2016](#), vol. 1, n. 1, 2017.

TANG, D.; LI, X.-L.; GUO, X.; WU, P.; LI, J. -H.; WANG, K.; JING, H. - W. Copper and zinc co-catalyzed synthesis of imidazoles via the activation of sp<sup>3</sup> C - H and N - H bonds. **Tetrahedron**,vol. 70, pags. 4038, 2014.

Tiemann, F.; Kruger, P. Ueber Amidoxime und azoxime. *Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft*.1685, 1884.

XU, H.; MA, S.; XU, Y.; BIAN, L.; DING, T.; FANG, X.; ZHANG, W.; REN, Y. Copper-Catalyzed One-pot Synthesis of 1,2,4-Triazoles from nitriles and hydroxylamine. **The journaloforganicchemistry**, vol. 80, pags.1789, 2015.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS  
PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM  
COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACCEPTORA DE MICHAEL

## CAPÍTULO 67

# SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACCEPTORA DE MICHAEL

Herbert Igor Rodrigues de MEDEIROS<sup>1</sup>

Rodrigo Ribeiro Alves CAIANA <sup>1</sup>

Juliano Carlo Rufino deFREITAS<sup>2</sup>

<sup>1,1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFCG; <sup>2</sup>Orientador/Professor da UFCG.  
igorpls\_15@hotmail.com

**RESUMO:** Os carboidratos são biomoléculas que se destacam tanto quimicamente, por apresentarem características que favorecem o processo de modificação molecular, quanto farmacologicamente, por seu grande potencial terapêutico. Atualmente, inúmeros candidatos à fármacos não avançam nos estudos de desenvolvimento devido a problemas de farmacocinética e toxicidade, sendo assim necessário a avaliação destes parâmetros durante a pesquisa de novos fármacos. Diante do exposto, o objetivo do trabalho foi realizar a avaliação do perfil farmacocinético e toxicológico por métodos *in silico* do glicosídeo oxidado derivado da D-glicose contendo em sua arquitetura molecular um grupo farmacofórico acceptor de Michael, bem como sua síntese e caracterização. Para isso, o glicosídeo oxidado contendo o grupo acceptor de Michael foi obtido após quatro etapas reacionais com 40,3% de rendimento global, valor esse elevado depois de vários processos de síntese e purificação. O glicosídeo oxidado foi submetido a análises *in silico* para avaliar o seu perfil farmacocinético e

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL toxicológico, utilizando os *softwares OSIRIS Property Explorer, Molinspiration e ProTox*, o qual apresentou um ótimo perfil farmacocinético e toxicológico. Em suma, os resultados fomentam o desenvolvimento de novos estudos envolvendo esta molécula, proporcionando sua aplicação para os mais diversos fins farmacêuticos.

**Palavras-chave:** Fármacos. Aceptor de Michael. Métodos *in silico*.

## 1 INTRODUÇÃO

Os carboidratos são biomoléculas polifuncionais que estão presentes nos mais variados tipos de seres vivos, fazendo parte, juntamente com os ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, das quatro principais classes de biomoléculas essenciais (FONTAN, AMADIO, 2015; BANDERA, et al., 2014). Sua estrutura molecular é formada apenas por átomos de carbono, oxigênio e hidrogênio (H), agrupados de acordo com a seguinte fórmula geral:  $(C.H_2O)_n$ , onde  $n \geq 3$  (VOET, VOET, PRATT, 2014). Eles estão envolvidos em mecanismos específicos de reconhecimento molecular, como aqueles associados a respostas imunológicas e como sinalizadores no organismo, também auxiliam na preservação das proteínas, com o papel de manutenção e reparo, e também no crescimento dos tecidos corporais (BONDUELLE; LECOMMANDOUX, 2013).

Os carboidratos além de participarem de interações seletivas nos sistemas biológicos, possuem a capacidade de estabelecer um grande número de ligações de hidrogênio, tornando-os componentes primordiais para os sistemas biológicos, uma vez que regulam diversos processos

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL bioquímicos, como a proliferação celular, diferenciação e resposta imunológica (AGIRRE, et al., 2017; DELBIANCO et al., 2016; WU, et al., 2015). De acordo com os pesquisadores Voet, Voet e Pratt (2014), a modificação estrutural congênita dos carboidratos é essencial para a sua atividade biológica, onde as organizações aparentemente aleatórias dos carboidratos na superfície das células e também nas proteínas, são a chave para diversos eventos de reconhecimento entre células e proteínas, além disso, o entendimento da estrutura dessas biomoléculas é fundamental para o reconhecimento das inúmeras funções destes nos sistemas biológicos.

No que se refere às atividades farmacológicas dos carboidratos, a literatura relata diversas delas, a citar: ação inseticida, antiprotozoária, anti-inflamatória, antineoplásica, antibiótica, antiviral, antitrombótica, anti-ulcerogênica, dentre outras (FIGUEREDO, 2018; LEODIDO et al., 2017; ALMEIDA, 2015). Devido à abundância dos carboidratos na natureza e de suas importantes aplicações, é justificável o crescente número de artigos científicos, livros e grupos de pesquisas estudando a química dessas biomoléculas, sendo isto comprovado pelo aumento notável no número de artigos publicados, que até o presente momento, após pesquisa na plataforma de dados *PubMed* utilizando o termo “*carbohydrate*”, foram encontrados 1.544.630 artigos publicados (PUBMED, 2018).

A química dos carboidratos está focada nas modificações estruturais desses compostos, objetivando propiciar diversas aplicações terapêuticas, fazendo com que estes sejam submetidos a diferentes tipos de reações (NIGUDKAR, DEEMCHENKO, 2015; OLIVEIRA, 2013). Neste sentido, a introdução de grupamentos farmacofóricos para

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL alcançar ou otimizar uma determinada ação farmacológica, consiste numa importante estratégia de modificação estrutural. Diante disto, a realização de modificações em substâncias biocompatíveis nos sistemas biológicos, como os carboidratos, podem potencializar suas atuais aplicações e possibilitar novas aplicações biotecnológicas (LEODIDO et al., 2017; DELBIANCO et al., 2016).

Uma alteração estrutural que merece destaque é a introdução de um grupo farmacofórico denominado de acceptor de Michael, um grupamento que apresenta a seguinte conjugação  $-(C=C)_n-R$  (KARPAVICIENE; CIKOTIENE, PADRÓN, 2013). Os aceptores de Michael mais importantes na atualidade, são as cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, devido serem unidades farmacofóricas ativas contra diversas linhagens de células tumorais (KARPAVICIENE; CIKOTIENE, PADRÓN, 2013). O reconhecimento do caráter acceptor de Michael como grupamento farmacofórico destas e de outras moléculas, confirma a hipótese de que tal grupamento funcional atua nas células tumorais, inibindo seu crescimento (BARREIRO, FRAGA, 2015). Recentemente, o grupo de pesquisa de Menezes e colaboradores (2017) relatou a promissora atividade antitumoral de carboidratos contendo o grupo acceptor de Michael contra diferentes linhagens de células tumorais.

Nos dias atuais, o uso de *softwares* é essencial para o desenvolvimento e descoberta de novos fármacos. Além disso, a utilização da tecnologia computacional é responsável por otimizar o tempo das pesquisas e mostrar um direcionamento, uma vez que diminui o número de procedimentos necessários para a seleção, desenvolvimento e avaliação das propriedades dos candidatos a fármacos (BARBOSA, 2014). Técnicas de

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACCEPTORA DE MICHAEL  
simulação de absorção do fármaco por via oral são muito utilizadas, principalmente por estabelecer estratégias de desenvolvimento da formulação, facilitar o processo de seleção e determinar a velocidade e a extensão da absorção (BARBOSA, 2014).

De acordo com a regra dos cinco de Lipinski, para que um candidato a fármaco tenha uma boa biodisponibilidade oral, eles devem apresentar os seguintes parâmetros: o número de doadores de hidrogênio no ligante não deverá ser maior que cinco, o seu coeficiente de partição (LogP) não deverá ser maior que cinco, o peso molecular não deverá ultrapassar 500 Daltons e o número de aceitadores de hidrogênio não poderá ser maior do que dez (FRANCO, 2017; LIPINSKI, 2016).

Levando em consideração todos esses argumentos, o trabalho visou a avaliação de parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos por métodos *in silico* de um composto derivado da D-glicose contendo em sua arquitetura molecular um grupo acceptor de Michael, bem como sua síntese, caracterização e desenvolvimento, para posteriores estudos.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

### *Locais da pesquisa.*

O processo de síntese e purificação dos compostos foram realizados no Laboratório de Síntese Orgânica (LASO), localizados no Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande – *Campus Cuité*. Os espectros de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ) do composto



SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL sintetizado foi realizado na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco – *Campus Recife*.

### *Equipamentos, materiais, solventes e reagentes.*

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro *VARIAN®* modelo *Unity Plus-300* utilizando como solvente o clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). A calibração deste equipamento utilizou o tetrametilsilano (0,00 ppm) como referência interna para os núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e todas as constantes de acoplamento ( $J$ ) foram descritas em hertz (Hz). O espectro de infravermelho (IV) foi obtido em espectrofotômetro de IV com Transformada de Fourier no *Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer* modelo PerkinElmer, sendo a amostra preparada como pastilha de KBr, com número de scans de 16 resolução 4 e número de onda de 4000 a  $400\text{ cm}^{-1}$ . A rotação específica foi determinada em um polarímetro digital da marca *JASCO® P-2000* equipado com a luz de sódio em comprimento de onda 589 nm, onde a solução da amostra foi preparada em metanol, na concentração de 1 g/mL. A chapa de agitação com aquecimento e a manta aquecedora foram da marca Visaton modelo 754A e 102E, respectivamente. O solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo da *BüchiRotavapor* modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3.

O acompanhamento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica-gel, contendo indicador fluorescente  $F_{254}$  da empresa Merck e para a visualização, as placas foram colocadas em

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL solução ácida (EtOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 95:5). A purificação foi através da cromatografia em coluna de vidro, utilizando a sílica-gel 60 (Merck, 70-230 mesh) como fase estacionária, e diferentes proporções de sistemas eluentes de Hexano:Acetato de etila como fase móvel.

*Procedimento para a Síntese do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (2).*

A síntese do 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (2) foi realizada a partir da D-glicose, segundo a metodologia proposta por Shull, Wu e Koreeda (1996), com algumas modificações. A princípio, em um balão de fundo redondo com capacidade para 500 mL foi preparada uma suspensão de D-glicose (2,5 g; 13,9 mmol) em anidrido acético (9,3 g; 8,36 mL; 35 mmol). Em seguida, foi adicionada ao balão uma solução 31% HBr/AcOH (1,25 mL de HBr 48% em 5,0 mL de Ac<sub>2</sub>O) a temperatura ambiente sob forte agitação. Após adição o sistema foi mantido sob agitação por 1 hora. Passado esse tempo, mais solução 31% HBr/AcOH (7,50 mL de HBr 48% em 30 mL de Ac<sub>2</sub>O) foi adicionada ao balão e o sistema foi mantido a temperatura ambiente e sob forte agitação por mais 6 horas. Em seguida foi adicionado acetato de sódio anidro (5 g; 60,95 mmol) ao sistema, permanecendo este sob agitação por 30 minutos para que fosse neutralizado. Após a neutralização, foi adicionada ao sistema uma suspensão preparada em um segundo balão, composta de água (25 mL), acetato de sódio tri hidratado (23,625 g; 173,65 mmol), ácido acético (37,5 mL), CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O (0,7875g; 3,15 mmol) e zinco sólido (25 g; 382,5 mmol), sendo esta suspensão mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 1,5 horas. Após isso o material sólido do balão foi removido por filtração a vácuo e lavado com acetato de etila e água. O filtrado foi transferido

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL para um funil de separação, onde a fase orgânica foi lavada com água e solução saturada de bicarbonato de sódio até que houvesse a neutralização desta fase. Neutralizada, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada para a retirada deste sal e rotaevaporada, sendo o produto final purificado por cromatografia em coluna usando o sistema de solventes hexano/acetato de etila.

*Procedimento para a Síntese do n-propil 4,6-di-O-aceti-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-eno-piranosídeo (4).*

A síntese do *n*-propil 4,6-di-O-aceti-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-eno-piranosídeo (4) foi realizada através do protocolo de Toshima e colaboradores (1995), com algumas modificações. Foi utilizado o álcool *n*-propílico (3), levando à produção do O-glicosídeo 2,3-insaturado (4). Deste modo, em um balão de fundo redondo com capacidade de 50 mL foram adicionados o 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal (2; 0,27 g; 1 mmol), o álcool *n*-propílico e diclorometano seco (20 mL). Em seguida, o balão foi resfriado a 0°C e mantido sob agitação por 5 minutos. Após este intervalo de tempo foi adicionado montmorillonita K-10 (0,27 g; 100% m/m) e um sistema de refluxo foi acoplado ao balão. A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento (50 $\pm$ 5°C) por cerca de 30 minutos. Após este intervalo de tempo o aquecimento foi interrompido e o término da reação foi verificado por cromatografia de camada delgada (CCD). Em seguida, a solução contida no balão foi filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida utilizando evaporador rotativo. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 9:1.

*Procedimento para a Síntese do n-propil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (5).*

O composto *n*-propil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo foi sintetizado a partir da hidrólise do O-glicosídeo 2,3-insaturado (4) em meio básico, através do protocolo de Santos e colaboradores (2017), com algumas modificações. Desta forma, em um tubo de ensaio, o O-glicosídeo 2,3-insaturado (4, 0,25 mmol) foi dissolvido em metanol (1,0 mL). A esta solução foi adicionado o sal básico K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69,0 mg; 0,5 mmol) e então, a água (0,3 mL). O sistema reacional foi mantido sob agitação durante 5 minutos sob temperatura ambiente (28±2°C). Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um balão e evaporado sob pressão reduzida. Na sequência, a mistura reacional foi seca com sulfato de sódio anidro e extraída com acetato de etila. Em seguida foi realizada uma filtração simples e o filtrado foi coletado em um segundo balão, o qual foi evaporado sob pressão reduzida para retirada do solvente. O composto foi purificado em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 6:4.

*Procedimento para a Síntese do n-propil 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose (6).*

O composto *n*-propil 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose foi sintetizado a partir da oxidação do *n*-propil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosídeo (5) através do protocolo de Santos

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL e colaboradores (2017), com algumas modificações. Em um balão de fundo redondo foi adicionado 1,0 mmol do glicosídeo hidrolisado (5), 10 mL de diclorometano e 25 mmol equivalentes do óxido de manganês. A reação foi realizada em temperatura ambiente e sob agitação contínua. O término da reação foi verificado por CCD. Uma vez comprovada a total conversão do reagente, a mistura reacional foi filtrada em sílica para retirada do óxido de manganês e o produto foi concentrado sob pressão reduzida. Os compostos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando inicialmente hexano e terminando com um sistema de hexano:acetato de etila na proporção de 7:3.

#### *Procedimento para a realização das avaliações in silico.*

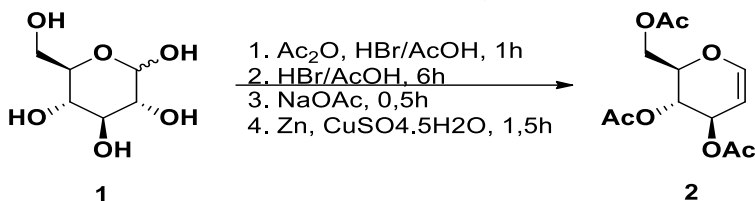
Nos estudos computacionais (*in silico*), a avaliação do perfil farmacocinético foi realizado através do *software OSIRIS Property Explorer*, as quais foram calculados os valores teóricos para solubilidade, doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, peso molecular, drug-likeness e drug-score. Posteriormente, foi utilizado o *software Molinspiration* que permite a análise da área de superfície polar topológica (TPSA) e com o auxílio da equação  $\%ABS = 109 - (0.345 \times TPSA)$  puderam ser calculados os percentuais de absorção oral (teóricos). Por fim, foi utilizado o *software ProTox* que prediz a toxicidade oral em roedores e mensurar doses letais médias orais.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, a partir de sucesivas reações na D-glicose (1) foi sintetizado o tri-O-acetil-D-glucal (2) (Esquema 1).

**Esquema 1:** Síntese do tri-O-acetil-D-glucal (2).



Fonte: Próprio autor.

O tri-O-acetil-D-glucal (2) foi obtido na forma de um sólido branco amorfo com 84% rendimento. Este composto (2) foi caracterizado através de diferentes técnicas, onde os valores de rotação específica, bandas de vibração na região do infravermelho e deslocamento químico estão sumarizados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados espectrométricos do composto 2.

Estrutura		P.F. (°C)	RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ )
	-10,4	55-56	$\delta$ 6,45 ( <i>d</i> , 1H, H1, $J$ = 6,0 Hz), 5,32 ( <i>sl</i> , 1H, H2), 5,20 ( <i>t</i> , 1H, H3, $J$ = 5,7 Hz), 4,84-4,81 ( <i>m</i> , 1H, H5), 4,38 ( <i>dd</i> , 1H, H4, $J$ = 12,0 e 5,7 Hz), 4,25-4,16 ( <i>m</i> , 2H, H6 e	$\delta$ 170,5; 170,4; 169,5; 145,6; 98,9; 73,8; 67,4; 67,1;
	IV (pastilha de KBr)			
	$\nu_{\text{max}}$ 2959, 1738,	1649,		

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL

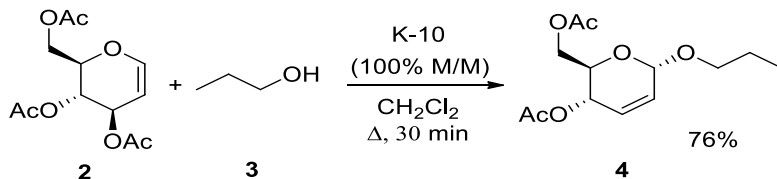
	1373, 1226, 1043 cm <sup>-1</sup>	H6'), 2,07 (s, 3H, OAc), 2,06 (s, 3H, OAc), 2,02 (s, 3H, OAc)	61,3; 20,9; 20,7; 20,7.
--	-----------------------------------	---	-------------------------

Fonte: Próprio autor.

De acordo com a Tabela 1, os dados espectroscópicos confirmam que o composto (2) foi sintetizado, uma vez que no espectro de infravermelho foi observado as bandas de vibração referente as principais deformações axiais das ligações presentes neste composto, tais como: C<sub>sp3</sub>-H (2959 cm<sup>-1</sup>), C=O (1738 cm<sup>-1</sup>), C=C (1649 cm<sup>-1</sup>) e C-O (1043 cm<sup>-1</sup>). Com relação aos dados obtidos nos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, foi constatado que somatórios de todos os sinais de hidrogênios e carbonos são iguais aos contidos na molécula.

Uma vez sintetizado e caracterizado o composto (2), partiu-se para a síntese do *n*-propil 4,6-di-O-aceti-2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-eno-piranosídeo (4, denominado usualmene de O-glicosídeo-2,3-insaturado), utilizando o protocolo de Toshima e colaboradores (1995) modificado. O O-glicosídeo-2,3-insaturado (4) foi obtido com 76% rendimento (Esquema 2).

**Esquema 2:** Síntese do O-glicosídeo-2,3-insaturado(4).

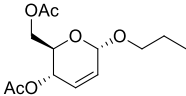


Fonte: Próprio autor.

A caracterização desse O-glicosídeo-2,3-insaturado (4) foi realizadas por diferentes técnicas espectroscópicas descrita

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL na Tabela 2, a qual analisando os valores das bandas de vibração e deslocamento químicos, constatou-se que o O-glicosídeo-2,3-insaturado de interesse foi sintetizado com sucesso. No mais, os valores obtidos estão semelhantes aos descritos por Regueira e colaboradores (2016).

**Tabela 2.** Dados espectrométricos do O-glicosídeo-2,3-insaturado (4).

Estrutura		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
	+82,1	$\delta$ 5,92-5,78 (m, 2H, H-2, H-3), 5,29-5,25 (m, 1H, H-4), 4,99 (sl, 1H, H-1), 4,21 (dd, 1H, H-6, $J_{6,6'} = 12,0$ Hz e $J_{6,5} = 5,4$ Hz), 4,14 (dd, 1H, H-6', $J_{6',6} = 12,0$ Hz e $J_{6',5} = 2,1$ Hz), 4,08 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4} = 9,6$ Hz, $J_{5,6} = 5,1$ Hz e $J_{5,6'} = 2,1$ Hz), 3,68 (dt, 1H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 9,6$ Hz e $J = 7,5$ Hz), 3,45 (dt, 1H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 9,6$ Hz e $J = 7,5$ Hz), 2,07 (s, 3H, -OAc), 2,05 (s, 3H, -OAc), 1,61 (qui, 2H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , $J = 7,5$ Hz), 0,91 (t, 3H, -	$\delta$ 170,7; 170,2; 128,9; 127,8; 94,2; 70,5; 66,7; 65,2; 62,9; 22,9; 20,9; 20,7; 10,6.
	IV (pastilha de KBr)		
	$\nu_{\max}$ 2964, 2881, 1747, 1450, 1371, 1234, 1182, 1105 cm <sup>-1</sup> .		



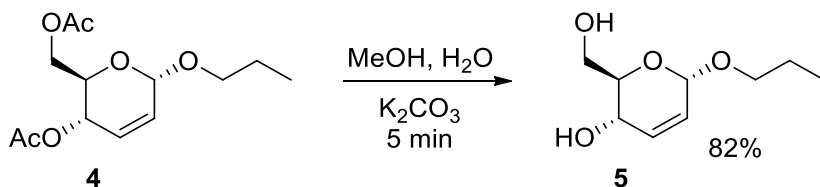
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACCEPTORA DE MICHAEL

		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , <i>J</i> = 7,5 Hz.	
--	--	--	--

Fonte: Próprio autor.

Posteriormente, o *O*-glicosídeo-2,3-insaturado (4) foi então submetido à reação de hidrólise a fim de levar ao *n*-propil 2,3-didesoxi- $\alpha$ -D-*eritro*-hex-2-enopiranosídeo (5, denominado usualmente de glicosídeo hidrolisado). O tempo reacional da reação de hidrólise foi 5 minutos (Esquema 3). O glicosídeo hidrolisado (5), após purificação em coluna foi obtido com 82% rendimento.

**Esquema 3:** Síntese do glicosídeo hidrolisado (5).

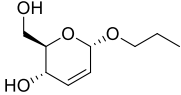


Fonte: Próprio autor.

A caracterização do glicosídeo hidrolisado (5) estão descritas na Tabela 3, confirmando que o composto pretendido foi sintetizado com êfase.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL

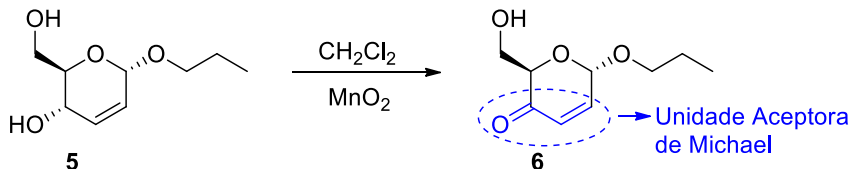
**Tabela 3.** Dados espectrométricos do composto 5.

Estrutura		RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	RMN <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
	+77,7	$\delta$ 6,01 ( <i>dl</i> , 1H, H3, <i>J</i> = 10,0 Hz), 5,75 ( <i>dl</i> , 1H, H2, <i>J</i> = 10,0 Hz), 5,19 ( <i>sl</i> , 1H, H1), 4,30 ( <i>d</i> , 2H, OCH <sub>2</sub> , <i>J</i> = 2,0 Hz), 4,23 ( <i>dl</i> , 1H, H4, <i>J</i> = 9,2 Hz), 3,91-3,82 ( <i>m</i> , 2H, H6), 3,71 ( <i>ddd</i> , 1H, H5, <i>J</i> = 9,2; 4,0 e 3,6 Hz), 2,70 ( <i>sl</i> , 2H, OH), 2,47 ( <i>t</i> , 1H, C≡CH, <i>J</i> = 2,0 Hz).	$\delta$ 133,3; 126,3; 94,3; 71,4; 77,5; 64,2; 62,7; 22,9; 10,6.
	IV (pastilha de KBr)		
	$\nu_{\max}$ 3384, 2963, 2932, 2889, 1436, 1038 cm <sup>-1</sup> .		

Fonte: Próprio autor.

Uma vez sintetizado o glicosídeo hidrolisado (5) partiu-se para a reação de oxidação visando a síntese do *n*-propil 2,3-didesoxi-2-enopiranosid-4-ulose (6, denominado de glicosídeo oxidado) (Esquema 4).

**Esquema 4:** Síntese do glicosídeo oxidado (5).

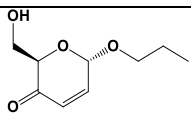


Fonte: Próprio autor.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL

O glicosídeo oxidado (5) foi obtido com 77% de rendimento, e os dados espectroscópicos desse composto (6) estão sumarizados na Tabela 4.

**Tabela 4.** Dados espectrométricos do composto 6.

Estrutura		RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	RMN <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> )
	- 12,1	δ6,91 (dd, 1H, J <sub>2,1</sub> =3,6 Hz, J <sub>2,3</sub> = 10,2 Hz, H-2),	δ 195,9;
	IV (pastilha de KBr)	6,14 (d, 1H, J <sub>3,2</sub> =10,2, H-3), 5,27 (d, 1H, J <sub>2,1</sub> =	144,0;
	v <sub>max</sub> 3370 cm <sup>-1</sup> (ν OH); 1701 cm <sup>-1</sup> (νC=O).	3,6 Hz, H-1), 4,49 (t, 1H, J =4,5, H-5); 4,05-3,76 (m, 2H, H-6 e H-6'), 3,54 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,02 (1H, OH), 1,64 (s, 2H, J = 7,2 Hz, CH <sub>2</sub> ); 0,96 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH <sub>3</sub> ).	93,1;
			74,1;
			71,2;
			61,6;
			22,8;
			10,5.

Fonte: Próprio autor.

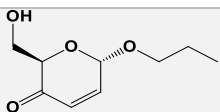
De acordo com a Tabela 4, os dados de caracterização do glicosídeo oxidado (6) indicam que o mesmo foi obtido com sucesso.

A próxima etapa do trabalho foi avaliar o perfil farmacocinético e toxicológico do glicosídeo oxidado (6), utilizando as principais ferramentas *in silico* disponíveis no mercado. Isto se deve ao fato de que a maioria dos candidatos a fármacos ficam reprovados e não chegam ao mercado, devido principalmente a dois parâmetros: o grau de toxicidade e a falta de absorção oral (SILVA, 2015). Uma metodologia amplamente utilizada é a previsão de propriedades ADME-Tox (Absorção,

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL (Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) *in silico*, que avalia o grau de toxicidade e o perfil farmacocinético, estimando se os compostos devem progredir ou não nas pesquisas (SILVA, 2015). Diante disto, a próxima etapa do trabalho visou avaliar o perfil farmacocinético utilizando os softwares *Molinspiration* e *OSIRIS Property Explorer*, e estipular a toxicidade oral utilizando o software *ProTox*.

De acordo com a regra dos cinco de Lipinski, para que um composto apresente uma biodisponibilidade oral aceitável, ele deve atender os seguintes parâmetros: O número de doadores de hidrogênio no ligante não deve ser maior que cinco, o seu LogP não deve ser maior que cinco, o peso molecular não deve ultrapassar 500 Daltons e o número de aceptores de hidrogênio não deve ser maior do que dez (LIPINSKI, 2016). Com isso, a Tabela (5) demonstra os resultados encontrados no software *Molinspiration*, comprovando que o composto submetido a análise não apresentou nenhuma violação da regra de Lipinski. De acordo com a Tabela (5), o coeficiente de partição LogP calculado foi menor que cinco (0,04), significando que o composto possui mais afinidade pela fase aquosa do que a oleosa.

**Tabela 5.** Resultados do software *Molinspiration*.

Composto	LogP	TPSA	ABS %	nDLH	nALH	M.M
	0,04	55,7	89,7	1	4	186,2

Fonte: Próprio Autor.

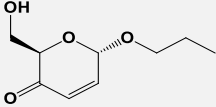
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL

A *Topological Polar Surface Area*(TPSA, tradução:Área da Superfície Polar Topológica) é um parâmetro que descreve a absorção do fármaco, avaliando a absorção intestinal, a biodisponibilidade e a permeabilidade hematoencefálica (MOLINSPIRATION, 2018). A partir do valor encontrado para a TPSA, podemos calcular o percentual de absorção oral teórico (ABS), com auxílio da equação:  $\%ABS = 109 - (0.345 \times TPSA)$ , onde o valor encontrado foi de 89,75%, constatando que em teoria o composto apresentaria uma ótima absorção pela via oral. Tanto o valor do número de doadores de ligação de Hidrogênio (nDLH) quanto o de aceptores (nALH), se enquadraram na regra de Lipinski, além disso, a massa molecular ficou dentro dos 500 dáltons.

Posteriormente, foi utilizado o *software OSIRIS Property Explorer* para calcular o *drug-likeness* e *drug-score*. O *Drug Score* é um parâmetro utilizado para indicar se a molécula possui grupamentos farmacofóricos comumente encontrados nos produtos farmacêuticos, ou seja, qualifica o composto a ser fármaco, já o *DrugLikeness* é demonstrado por meio de valores que indicam fragmentos de fármacos conhecidos (SILVA, 2015; ORGANIC CHEMISTRY PORTAL, 2018). A Tabela (6) nos mostra os resultados encontrados após a análise no *software OSIRIS Property Explorer*. Para determinar o *Drug Score* é utilizado uma escala de 0 a 1, quanto mais próximo de 1 maior chance o composto tem de se tornar um fármaco (SILVA, 2015). Os valores positivos encontrados para o *Drug Score* e *DrugLikeness* indicam que o composto é qualitativo para ser um bom fármaco.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL

**Tabela 6.** Resultados da análise feita no *OSIRIS Property Explorer*.

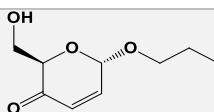
Composto	Drug Score	DrugLikeness
	0,86	1,01

Fonte: Próprio autor.

Após a análise dos parâmetros farmacocinéticos, foi realizado o perfil toxicológico do composto, utilizando o *software ProTox*. A avaliação toxicológica de um composto é geralmente feita por testes *in vivo*, consumindo tempo e levando a morte do animal. Uma alternativa rápida e simples para contornar isso, é a utilização de previsões de toxicidade *in silico*, que são usados para desenvolver um modelo capaz de prever toxicidades de novos compostos (BAI, ABERNETHY, 2013). A Tabela (7) nos mostra os resultados encontrados, onde o composto apresentou uma  $DL_{50}$  (Dose necessária para matar 50% dos indivíduos) de 500 mg/Kg, uma toxicidade moderada. No entanto, o *ProTox* utiliza a classificação de toxicidade do Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e de Rotulagem de Produtos Químicos (GHS), que diz que se uma  $DL_{50}$  fique entre 300 e 2000 mg/Kg, a mesma se enquadrará na classe IV de classificação, significando que o composto não é letal, mas é prejudicial caso ocorra a ingestão (PROTOX-II, 2018; BANERJEE, 2018).

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL

**Tabela 7.** Resultados do perfil toxicológico feita no *ProTox*.

Composto	DL <sub>50</sub> mg/Kg	Classe de toxicidade
	500	4

Fonte: Próprio Autor.

## 4 CONCLUSÕES

O glicosídeo oxidado (6) contendo o grupamento farmacofórico acceptor de Michael foi obtido facilmente após quatro etapas reacionais. Após as etapas de síntese e de purificações o glicosídeo oxidado (6) apresentou um rendimento global de 40,3%, valor este elevado após várias etapas de síntese. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados e os dados obtidos estão de acordo com os encontrados na literatura. O glicosídeo oxidado (6) foi submetido às análises *in silico*, apresentando excelentes resultados. Assim, os resultados encontrados servirão para o desenvolvimento de novos estudos envolvendo esta molécula, proporcionando sua aplicação para os mais diversos fins farmacêuticos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGIRRE, J; DAVIES, G.J; WILSON, K.S; COWTAN, K.D. Carbohydrate structure: the rocky road to automation. **Current Opinion in Structural Biology**, vol. 47, 2017.
- ALMEIDA, C. L. A. **Planejamento sintético e avaliação antitumoral de carboidratos enônicos**. Monografia (Licenciatura em química) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, Cuité. 2015.

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL BAI, J.P.F; ABERNETHY, D.R. Systems pharmacologytopredictdrugtoxicity: integrationacrosslevelsofbiologicalorganization. **Annual Review of Pharmacologyand Toxicology**, vol. 53, pag. 451-473, 2013.

BANDERA, D.; SAPKOTA, J.; JOSSET, S.; WEDER, C.; TINGAUT, P.; GAO, X.; FOSTER, E. J.; ZIMMERMANN, T. [Influence of mechanical treatments on the properties of cellulose nanofibers isolated from microcrystalline cellulose](#). **Reactive and Functional Polymers**, vol. 85, p. 134, 2014.

BANERJEE, P.; ECKERT, A.O.; SCHREY, A.K.; PREISSNER, R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**, vol 46, pag. 257-263, 2018.

BARBOSA, S.F. **Nanocristais de furosemida: preparação, caracterização físico-química e avaliação *in silico* de absorção oral e pulmonar**. 2014. 172 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. Química Medicinal – As Bases Moleculares de Ação dos Fármacos. 3 ed, Porto Alegre: Artmed, 2015.

BONDUELLE, C.; LECOMMANDOUX, S. Biomacromolecules. **American Chemical Society**, 2013.

DELBIANCO, M.; BHARATE, P.; VARELA-ARAMBURU, S.; SEEBERGER, P. H. Carbohydrates in Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, vol. 116, n. 4, p. 1693, 2016.

FONTAN, J.S; AMADIO, M.B. O uso do carboidrato antes da atividade física como recurso ergogênico: revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, vol. 21, 2015.

FIGUEREDO, A.S. **Síntese e avaliação biológica de glycoclusters com potencial aplicação para o tratamento de diabetes e doença de Chagas**. 2018. 171 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

FRANCO, D.C.Z. **Investigação dos potenciais anti-inflamatórios e antitumoral de análogos do resveratrol**. 2017. 170 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Minas Gerais, 2017.

KARPAVICIENE, L.; CIKOTIENE, I.; PADRÓN, J.M. Synthesis and antiproliferative activity of  $\alpha$ -branched  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated ketones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 70, p. 568-578, 2013.

LEODIDO, A.C.M.; ALVARENGA, E.M.; ARAUJO, T.S.L.; SOUSA, N.A.; SOUZA, L.K.M.; COSTA, D.S.; SOUZA, F.M. Prospecção tecnológica de polissacarídeos com atividade antidiarreica. **Revista Gestão, Inovação e Tecnologias**, vol.7, n.1, p.3655-3668, 2017.



SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL LIPINSKI, C.A. Ruleoffive in 2015 andbeyond: Target andligandstructurallimitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. **Elsevier**, vol. 101, pag. 8, 2016.

MENEZES, P. H.; SANTOS, J.A.M.; SANTOS, C. S.; ALMEIDA, C. L.A.; SILVA, T. D.S.; FREITAS FILHO, J. R.; MILITÃO, G. C.G.; DA SILVA, T. G.; CRUZ, C. H.B.;FREITAS, J. C.R. Structure-based design, synthesisand antitumoral evaluationofenulosides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 128, p. 192-201, 2017.

MOLINSPIRATION. [Molinspiration Molecule Viewer](http://www.molinspiration.com): Cheminformatics on the Web. 2018. Disponível em: < <http://www.molinspiration.com>>. Acesso em 21 de Outubro de 2018.

NIGUDKAR, S. S.; DEMCHENKO, A. V. Stereocontrolled 1,2-cis glycosylation as the driving force of progress in synthetic carbohydrate chemistry. **Chemical Science**, 2015.

OLIVEIRA, R. L. **Preparação e caracterização de derivados celulósicos obtidos a partir da celulose bacteriana e obtenção de filmes para aplicações óticas**. 2013. 176 f. Tese de doutorado- UNESP. p. 176, 2013.

ORGANIC CHEMISTRY PORTAL. Molecular Property Explorer – Drugscore. 2018. Disponível em: <<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/drugScore.html>>. Acesso em 15 de Outubro de 2018.

OUKIL, O.; TCHOUAR, N.; BELAIDI, S.; SALAH, T.; CINAR, M. Structural investigation, drug likeness scoring and structure activity/property relationships applied on 1,2,3-thiadiazole derivatives, with kinase inhibitors activity. **Revue Roumaine de Chimie**, vol. 62, pag. 81-92, 2017.

PROTOX-II. Prediction Of Toxicity Of Chemicals - Home. 2018. Disponível em: <[http://tox.charite.de/prottox\\_II/index.php?site=home](http://tox.charite.de/prottox_II/index.php?site=home)>. Acesso em 21 de Outubro de 2018.

REGUEIRA, J.L.L.F.; FREITAS, J.J.R.; FILHO, J.R. Preparação De 1,2,4-Oxadiazol: Sequência Didática Aplicada Em Disciplina De Síntese Orgânica Na Graduação. **Química Nova**, vol. 39, n. 8, p. 1019-1025, 2016.

SANTOS, J.A.M.; SANTO, C.S.; ALMEIDA, C.L.A.; SILVA, T.D.S.; FILHO, J.R.F.; MILITAO, G.C.G.; SILVA, T.G.; CRUZ, C.H.B.; FREITAS, J.C.R.; MENEZES, P.H. Structure-based design, synthesis and antitumoral evaluation of enulosides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 128, p. 192-201, 2017.

SHULL, B. K. ; WU, Z.; KOREEDA, M.A. Convenient, Highly Efficient One-Pot Preparation of Peracetylated Glycals From Reducing Sugars. **J. Carbohydrate Chemistry**, vol. 15, n. 8, p. 955, 1996.

SILVA, V.S. **Avaliação in silico de novos compostos bioativos para o tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida humana (AIDS): Potenciais inibidores da transcriptase reversa (tr) do HIV-1.**

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE UM COMPOSTO BIOATIVO CONTENDO UMA UNIDADE ACEPTORA DE MICHAEL 2015. 142 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

TOSHIMA, K.; ISHIZUKA, T.; MATSUO, G.; NAKATA, M. Practical glycosidation method of glycals Montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial catalyst. **Chemical Reviews**, vol. 4, p. 306-308, 1995.

VOET, D.; VOET, J.G.; PRATT, C.W. Fundamentos de Bioquímica – A Vida em Nível Molecular. 4<sup>o</sup> ed, Porto Alegre: Artmed, 2014.

WU, J.; KWON, B.; LIU, W.; ANSLYN, E. V.; WANG, P.; KIM, J. S. Chromogenic/Fluorogenic Ensemble Chemosensing Systems. **Chemical Reviews**, vol. 115, n. 15, p. 7893, 2015.

## CAPÍTULO 68

# TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS FRUTOS DE *Xylopi langsdorffiana*

Francisco de Assis Silveira de OLIVEIRA <sup>1</sup>

Ana Paula Gomes Moura FARIAS <sup>2</sup>

Marcelo Cavalcante DUARTE <sup>3</sup>

Josean Fechine TAVARES <sup>4</sup>

Marianna Vieira SOBRAL <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Professora de Farmácia/FACENE; <sup>3</sup> Professor do DCF/UFS; <sup>4</sup> Professor do DCF/UFPB; <sup>5</sup> Orientadora/Professora do DCF/UFPB.  
Fdeassisso17@gmail.com

**RESUMO:** O câncer corresponde a um conjunto de doenças heterogêneas, que resultam de alterações genéticas e epigenéticas, levando a alterações na proliferação, diferenciação e morte celular. Os produtos naturais são amplamente empregados no tratamento do câncer. A espécie *Xylopi langsdorffiana* é uma árvore conhecida como “pimenteira-da-terra” e os estudos farmacológicos a respeito de sua atividade antitumoral são escassos. Este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antitumoral do óleo essencial dos frutos de *X. langsdorffiana* (O.E.X.) e a toxicidade do tratamento, através de ensaios *in vivo*. Foi utilizado o modelo de tumor murino sarcoma 180 para avaliação da atividade antitumoral *in vivo*, tendo como resultado: inibição do crescimento tumoral de 38,67 e 54,32 % após tratamento com 50 e 100 mg/kg do O.E.X., respectivamente. Nas análises toxicológicas, foram avaliados consumo de água e ração, evolução ponderal, parâmetros bioquímicos e hematológicos, índice dos órgãos e histopatológico. Como resultado, houve apenas alteração significativa no índice do baço, bem como do

fígado, indicando uma leve hepatotoxicidade para ambas as doses no estudo histopatológico, mas sem alterações nos parâmetros de AST e ALT. As alterações observadas não foram relevantes, quando comparados àquelas produzidas por diversos antineoplásicos utilizados na clínica médica. Pode-se inferir que o O.E.X. apresenta atividade antitumoral *in vivo* significativa, com moderada toxicidade.

**Palavras-chave:** *Xylopija langsdorffiana*. Atividade antitumoral. Toxicidade.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer corresponde a um conjunto de mais de 200 doenças heterogêneas, caracterizadas por um crescimento e multiplicação desordenados de células anormais, que podem invadir diversos tecidos, causando metástase (SAITO et al., 2015). Tais características estão relacionadas a alterações estruturais e/ou funcionais de proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo aos danos do DNA, resultando em várias alterações celulares que sustentam a biologia do câncer (PICKUP; MOUW; WEAVER, 2014; KASALA et al., 2015).

Várias abordagens podem ser utilizadas para o tratamento do câncer, como a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapia alvo, hormonioterapia, imunoterapia e transplante de medula óssea (SAFARZADEH; SHOTROBONI; BARADARAN, 2014). Destas, a quimioterapia é a mais utilizada, embora apresente toxicidade relevante em tecidos saudáveis de alta proliferação (SCHIAVO, 2017) e as células cancerígenas possam desenvolver resistência a tais medicamentos, tornando a farmacoterapia ineficaz (GAO;

CHEN; MA, 2014; GOTTESMAN et al., 2016). Assim, a pesquisa de novos antineoplásicos, com elevada eficácia e baixa toxicidade é crescente no mundo inteiro (MANGUEIRA et al., 2017).

Os produtos naturais, incluindo compostos derivados de organismos marinhos, micro-organismos e plantas, têm desempenhado papel relevante no desenvolvimento de antineoplásicos (ALVARENGA et al., 2014). Desde 1930, quando foi inserida a quimioterapia para tratamento do câncer, 206 medicamentos foram aprovados para uso em todo o mundo, sendo em torno de 75% destes formados por produtos naturais ou seus derivados, a exemplo da vimblastina, vincristina, paclitaxel, docetaxel, etoposídeo e topotecano (ALVARENGA et al., 2014; GOTTESMAN et al., 2016).

A espécie *Xylopi langsdorffiana* St.-Hil. & Tul., popularmente conhecida como “pimenteira-da-terra”, é uma árvore da família Annonaceae, que possui de 5 – 7 metros de altura (MOTENEGRO et al., 2014). Dela, já foram isolados alcaloides, flavonoides, monoterpenos, diterpenos e sesquiterpenos, onde os  $\alpha$ -pineno e limoneno são os constituintes majoritários da planta (ESMERALDO, 2015). Para muitos desses constituintes, incluindo os  $\alpha$ -pineno e limoneno, há relatos de potente atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* (BATHAIE; TAMANOI, 2014; RAMADAN et al., 2015). Porém, quanto a atividade biológica da planta, há relatos apenas de atividade espasmolítica em músculo liso de traquéia de cobaia (CORREIA et al., 2015), moluscicida (SILVA et al., 2015) e gastroprotetora (MONTENEGRO et al., 2014).

Logo, considerando a importância dos produtos naturais como fonte de novos antineoplásicos e a prevalência do limoneno e do  $\alpha$ - pineno como componentes majoritários da X.

*langsdorffiana*, cujos estudos farmacológicos ainda são pouco conhecidos, o presente trabalho teve como objetivo investigar o potencial antitumoral do óleo essencial dos frutos de *X. langsdorffiana* frente células tumorais malignas da linhagem sarcoma 180 *in vivo*, bem como a toxicidade do tratamento antitumoral em camundongos Swiss.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

### **Local da pesquisa**

As atividades de pesquisa foram desenvolvidas no Laboratório de Ensaio Toxicológicos (LABETOX), no biotério Prof. Thomas George e no Laboratório de Histopatologia, todos da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

### **Óleo essencial dos frutos de *Xylopia Langsdoffiana* (O.E.X.)**

Os frutos de *X. Langsdoffiana* foram coletados no município de Santa Rita, PB, sendo o material botânico identificado pela Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria de Fátima Agra do Setor de Botânica do LTF/UFPB; uma exsicata encontra-se depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier, UFPB, sob número de coleta AGRA 5541. Os frutos frescos da planta (200 g) foram submetidos à hidrodestilação por 4 horas, em aparelho do tipo Clevenger à temperatura de 100 °C, obtendo-se 140 mg de óleo essencial.

## **Animais**

Foram utilizados camundongos albinos Swiss (*Mus musculus*), pesando de 28 a 32 g, com faixa etária de 60 dias, obtidos do biotério Prof. Thomas George. Os animais foram agrupados em gaiolas de polietileno, sob condições controladas de temperatura de  $21 \pm 1^\circ\text{C}$ , livre acesso à comida (ração Purina®) e água potável (garrafas de polietileno), e em ciclo claro-escuro de 12 horas. Os animais foram colocados no ambiente de trabalho por pelo menos 30 minutos antes da execução de qualquer experimento. Todos os cuidados foram considerados no sentido de diminuir a dor e o sofrimento dos animais. A execução do projeto foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) do PPgPNSB sob N° 0706/11.

## **Células**

Foram utilizadas células tumorais do sarcoma 180 mantidas *in vivo*, através de repiques semanais no Biotério Professor Thomas George (UFPB).

### **Avaliação da atividade antitumoral *in vivo* frente células da linhagem sarcoma 180**

Células tumorais ascíticas do sarcoma 180, com 8 dias de repique, foram implantadas por via subcutânea (0,2 mL -  $25 \times 10^6$  células/mL), na região subaxilar dos animais experimentais (n = 6/grupo). Vinte e quatro horas após a implantação, o O.E.X. foi solubilizado em Tween 80 (Sigma-Aldrich®) 5% e administrado por via intraperitoneal durante 7

dias, nas doses de 50 e 100 mg/kg. 5-Fluorouracil (5- FU) (Sigma-Aldrich®) 25 mg/kg foi usado como controle positivo. Ao grupo controle negativo (transplantado) e sadio (não transplantado) foi administrada uma solução de 5 % de Tween 80. No nono dia, todos os animais foram eutanasiados e os tumores removidos, pesados e fixados em formaldeído (10%). A inibição tumoral foi calculada pela fórmula:  $PI \% = [(A-B)/A] \times 100$ , onde: PI % = percentual de inibição do peso tumoral; A = média dos pesos dos tumores do controle negativo; B = média dos pesos dos tumores de cada grupo tratado.

### **Análises Toxicológicas**

Para a avaliação de possíveis efeitos tóxicos produzidos com o tratamento de sete dias com o O.E.X., foram avaliados: a evolução ponderal (os animais foram pesados no início e no final do tratamento) e o consumo de água e ração (diariamente).

No nono dia do experimento, após jejum de 6 horas, os animais foram anestesiados com tiopental sódico (Thiopentax®, Cristália), para coleta de sangue (via plexo orbital) que foi utilizado para as análises bioquímicas e hematológicas. Na avaliação bioquímica, foi empregado plasma obtido do sangue centrifugado (3500 rpm, 10 min), onde foram determinados os níveis de ureia e creatinina, e a atividade enzimática da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), em um analisador bioquímico automático (COBAS Mira Plus, Roche Diagnostic Systems); enquanto que para as análises hematológicas, foi utilizado sangue total heparinizado para determinação do nível de hemoglobina (Hb), contagem de glóbulos vermelhos, hematócrito (Hct) e os índices de células vermelhas: volume corpuscular (VCM), hemoglobina



corpúscular média (HCM) e valores médios corpúsculares concentração de hemoglobina (CHCM); bem como a contagem diferencial de leucócitos, empregando um sistema automático analisador hematológico (Contador de Sangue Animal – ABC Vet, Horiba)

O fígado, baço, timo e os rins foram removidos, avaliados macroscopicamente e pesados para determinação do índice de órgão. Posteriormente, os tumores, fígado e rins foram fixados em formaldeído em 10% (v / v), cortados (5 µm de espessura) e corados com hematoxilina-eosina e tricrômico de Masson para o fígado.

### **Análise estatística**

Os resultados obtidos foram expressos como média ± erro padrão da média (e.p.m.) e analisados empregando-se o teste de análise de variância (ANOVA) one-way, seguido do teste de Tukey, para a comparação de mais de duas colunas. Os resultados foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

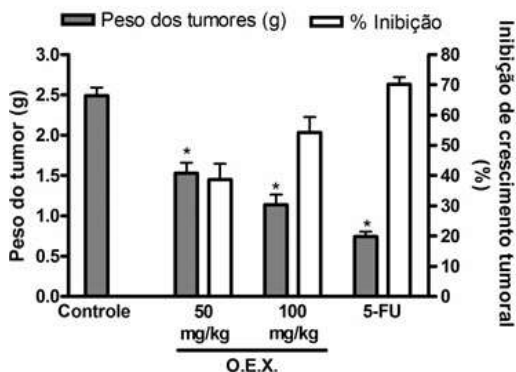
### **Avaliação da atividade antitumoral *in vivo* frente células tumorais da linhagem sarcoma 180**

Os efeitos inibitórios do O.E.X. no crescimento do tumor em camundongos transplantados com sarcoma 180 estão mostrados na Figura 1. Houve redução significativa do peso do tumor do grupo tratado com o O.E.X. com a dose de 50 e 100 mg/kg, bem como no grupo tratado com 5-FU, quando

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS FRUTOS DE *Xylopia langsdorffiana*

comparados ao grupo controle transplantado. As taxas de inibição do crescimento tumoral foram de 38,67 e 54,32 % para o tratamento com o O.E.X., 50 e 100 mg/kg respectivamente. O 5-FU, por sua vez, reduziu o peso do tumor em 70,16 %. Pode-se inferir, assim, que o produto natural estudado possui atividade antitumoral *in vivo* relevante.

**Figura 1.** Efeito do O.E.X. e 5-FU em camundongos transplantados com sarcoma 180



Dados expressos como média  $\pm$  erro padrão da média de 6 animais.

\* $p < 0,05$  comparado com grupo controle transplantado (5 % Tween-80) por ANOVA seguido por Tukey

### **Avaliação da evolução ponderal e do consumo de água e ração no ensaio de atividade antitumoral *in vivo***

A quimioterapia apresenta efeitos colaterais relevantes na vida dos pacientes, incluindo alterações gastrointestinais, como a anorexia que esta está diretamente associada à perda de peso (DUVAL et al., 2015). Nesse sentido, parâmetros que podem ser avaliados nos estudos de avaliação da atividade antitumoral *in vivo*, para investigação da toxicidade da droga em

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopiá langsdorffiana*

estudo sobre o sistema gastrointestinal, são o consumo de alimentos e a evolução ponderal (SCHNEIDER et al., 2017).

Como resultado (Tabela 1), observou-se que a própria implantação do tumor causou uma redução no consumo de ração em todos os grupos transplantados, em relação ao grupo sadio. Apenas o grupo tratado com 100 mg/kg de E.O.X. reduziu a ingestão de alimentos em comparação ao controle transplantado. A redução do consumo de ração levou a uma diminuição no ganho de peso desses animais, visível ao avaliar as respectivas diminuições no percentual de variação de massa corpórea, em relação ao controle transplantado. Resultados estes que sugerem uma possível toxicidade sobre o sistema gastrointestinal do O.E.X. na maior dose. Entretanto, o mesmo não representa um fator limitante para sua aplicação terapêutica, uma vez que a maioria dos antineoplásicos empregados na clínica médica provocam tal efeito colateral.

Em relação ao consumo de água, não houve alteração significativa desse parâmetro nos grupos tratados com O.E.X. quando comparados ao grupo transplantado (Tabela 1).

**Tabela 1.** Consumo de água e ração e variação de massa corpórea dos diferentes grupos experimentais

Grupos	Doses (mg/kg)	Consumo de água (mL)	Consumo de ração (g)	Variação de massa corpórea (g)	% de variação de massa corpórea
Controle Sadio	---	35,0 ± 1,0	31,7 ± 0,8	+ 3,4 ± 0,5	+ 9,3 ± 1,4
Controle – S180	---	35,3 ± 1,6	26,7 ± 0,6 <sup>c</sup>	+ 8,9 ± 1,0 <sup>c</sup>	+ 25,9 ± 3,5 <sup>c</sup>
5-FU	25	43,8 ± 3,5	26,9 ± 1,3 <sup>c</sup>	+ 0,03 ± 1,1 <sup>a</sup>	+ 0,5 ± 3,1 <sup>a</sup>

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopia langsdorffiana*

O.E.X.	50	38,9 ± 3,2	23,4 ± 1,1 <sup>c</sup>	+ 6,7 ± 0,7 <sup>b,c</sup>	+ 24,1 ± 2,6 <sup>b</sup> c
O.E.X.	100	30,7 ± 2,7 <sup>b</sup>	19,9 ± 1,7 <sup>a,b,c</sup>	+ 1,9 ± 0,5 <sup>a</sup>	+ 5,2 ± 1,3 <sup>a</sup>

Dados estão apresentados como média ± erro padrão da média

<sup>a</sup>p<0,05 comparado com grupo controle transplantado (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

<sup>b</sup>p<0,05 comparado com grupo experimental 5-FU por ANOVA seguido de Tukey

<sup>c</sup>p<0,05 comparado com grupo Controle sadio (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

### **Avaliação dos parâmetros bioquímicos e hematológicos no ensaio de atividade antitumoral *in vivo***

Avaliar danos renais e hepáticos é bastante importante na pesquisa de novos candidatos a fármacos, pois no fígado e nos rins, ocorre o metabolismo e a eliminação da maioria dos fármacos e seus metabólitos, respectivamente (SÁ et al., 2016; CAETANO-PINTO et al., 2017). Os principais marcadores de dano hepático são as enzimas AST e ALT, as quais são encontradas em elevadas concentrações nos hepatócitos e, em casos de lesões hepáticas, as mesmas extravasam para o plasma (MCGILL, 2016). A função renal, por sua vez, pode ser verificada pela determinação sérica de ureia e creatinina (produtos de degradação dos aminoácidos e da creatina muscular, respectivamente) que são eliminados por via renal e, quando há falha nos rins, têm seus níveis séricos elevados (FRANCOZ; NADIM; DURAND, 2016; EDELSTEIN, 2017).

Como resultado, o tratamento com O.E.X. não induziu alterações significativas nos parâmetros bioquímicos avaliados, quando comparados ao grupo controle transplantado (Tabela 2), sugerindo baixa toxicidade hepática e renal. Resultados estes bastante importantes, uma vez que vários medicamentos

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopija langsdorffiana*

disponíveis no mercado são capazes de causar certo grau de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade (HAYASHI; FONTANA, 2014).

**Tabela 2.** Efeitos do O.E.X. e 5-FU nos parâmetros bioquímicos nos diferentes grupos experimentais

Grupos	Doses (mg/kg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Ureia (mg/gL)	Creatinina (mg/dL)
Controle Sadio	---	264,0 ± 22,9	63,4 ± 2,7	41,2 ± 2,2	0,3 ± 0,04
Controle – S180	---	336,7 ± 30,4	62,0 ± 5,2	43,6 ± 4,5	0,4 ± 0,05
5-FU	25	237,3 ± 23,3	44,0 ± 12,0	36,5 ± 1,6	0,4 ± 0,03
O.E.X.	50	382,4 ± 30,7 <sup>b</sup>	70,0 ± 6,0	39,7 ± 2,7	0,4 ± 0,04
O.E.X.	100	324,2 ± 32,8	74,8 ± 4,2 <sup>b</sup>	36,0 ± 3,3	0,6 ± 0,05

Dados estão apresentados como média ± erro padrão da média

<sup>b</sup>p<0,05 comparado com grupo experimental 5-FU por ANOVA seguido de Tukey

No que diz respeito aos parâmetros hematológicos, O.E.X., diferentemente da maioria dos agentes antineoplásicos, causou alterações apenas sutis nesses parâmetros. Houve aumento significativo na contagem de hemácias do grupo tratado com a dose de 100 mg/kg do O.E.X. e do grupo tratado com 5-FU quando comparados ao controle transplantado. Nenhuma mudança significativa nos níveis de hemoglobina e do hematócrito foi observada nos grupos tratados com O.E.X. em relação ao controle transplantado (Tabela 3).

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopiá langsdorffiana*

**Tabela 3.** Efeitos do O.E.X. e 5-FU nos parâmetros hematológicos nos diferentes grupos experimentais

Grupos	Doses (mg/kg)	Hemácias (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hemoglobina (g/dL)	Hematócrito (%)
Controle Sadio	---	9,8 ± 0,2	14,4 ± 0,2	42,9 ± 0,6
Controle – S180	---	6,8 ± 1,4	13,2 ± 0,3	45,4 ± 1,1
5-FU	25	12,4 ± 0,4 <sup>a</sup>	15,6 ± 0,4 <sup>a</sup>	52,7 ± 1,5
O.E.X.	50	7,0 ± 0,7 <sup>b</sup>	13,3 ± 0,3 <sup>b</sup>	43,5 ± 4,9
O.E.X.	100	10,9 ± 0,1 <sup>a</sup>	13,9 ± 0,1 <sup>b</sup>	46,6 ± 0,5

Dados estão apresentados como média ± erro padrão da média

<sup>a</sup>p<0,05 comparado com grupo controle transplantado (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

<sup>b</sup>p<0,05 comparado com grupo experimental 5-FU por ANOVA seguido de Tukey

Quanto ao VCM e a HCM, houve redução do HCM no grupo que recebeu 100 mg/kg do O.E.X. em relação ao controle transplantado, semelhante ao grupo tratado com 5-FU, que também reduziu seus valores de VCM e HCM em relação ao controle transplantado. Em relação à CHCM, não houve alteração significativa em nenhum grupo do experimento (Tabela 4).

Os dados obtidos na análise da série vermelha sugerem um possível efeito tóxico sobre a medula óssea do O.E.X., com subsequente resposta eritropoiética, porém ineficiente (PROGRAM, 2008), no sentido de que a medula aumentou a produção de eritrócitos seguida a exposição aos tratamentos com o O.E.X. na maior dose, de forma que ocorreu uma microcitose (diminuição HCM) normocrômica (hemoglobina normal e hematócrito sem alteração). É possível inferir, neste ponto, que ocorreu uma adaptação dos animais à exposição da

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopija langsdorffiana*

substância estudada, fato também observado, por exemplo, na exposição a diidrato dicrômico de sódio, em água potável (PROGRAM, 2008).

**Tabela 4.** Efeitos do O.E.X. e 5-FU nos parâmetros hematológicos nos diferentes grupos experimentais

Grupos	Doses (mg/kg)	VCM (fm <sup>3</sup> )	HCM (pg)	CHCM (g/dL)
Controle	---	46,2 ± 2,3	14,6 ± 0,3	29,4 ± 0,09
Sadio				
Controle – S180	---	53,3 ± 4,6	15,6 ± 1,1	29,4 ± 0,6
5-FU	25	42,5 ± 0,6 <sup>a</sup>	12,6 ± 0,2 <sup>a</sup>	29,6 ± 0,2
O.E.X.	50	61,9 ± 2,4 <sup>b,c</sup>	17,5 ± 0,2 <sup>b,c</sup>	28,5 ± 1,0
O.E.X.	100	42,8 ± 0,4 <sup>a</sup>	12,7 ± 0,2 <sup>a</sup>	29,8 ± 0,3

Dados estão apresentados como média ± erro padrão da média

<sup>a</sup>p<0,05 comparado com grupo controle transplantado (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

<sup>b</sup>p<0,05 comparado com grupo experimental 5-FU por ANOVA seguido de Tukey

<sup>c</sup>p<0,05 comparado com grupo Controle sadio (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

Em relação ao número total de leucócitos e a contagem diferencial, o grupo de animais tratados com 5-FU apresentou redução significada dos leucócitos totais, aumento de linfócitos e redução de neutrófilos, quando comparados aos controles transplantado e sadio (Tabela 5). Tais efeitos colaterais já são conhecidos deste antineoplásico (HAJJ et al., 2017).

Em relação aos grupos tratados com O.E.X., houve aumento significativo no número de leucócitos totais em ambas as doses, quando comparado ao grupo tratado com 5-FU, sugerindo que O.E.X. restaurou a contagem normal de leucócitos para níveis obtidos para o grupo saudável. No grupo

que recebeu a dose de 100 mg/kg do O.E.X., esse aumento foi significativo também em relação ao controle sadio. Na contagem diferencial de leucócitos, houve redução significativa de linfócitos e aumento de neutrófilos nos grupos tratados com as duas doses do O.E.X., quando comparado ao grupo sadio e tratado com 5-FU. No que diz respeito ao nível de monócitos, houve alteração significativa apenas no grupo tratado com a maior dose do O.E.X., os quais tiveram seus níveis aumentados quando comparados ao controle sadio (Tabela 5).

Quando comparados ao grupo controle transplantado, porém, nos grupos tratados com O.E.X., não houve alterações significativas em nenhum dos tipos leucocitários, sugerindo que, diferentemente de muitos quimioterápicos, este óleo essencial não altera o número de células hematopoiéticas. As alterações nos níveis celulares observadas nos grupos tratados, em relação ao grupo sadio, podem ser atribuídas a própria reação leucemóide produzida pela inoculação do tumor. Tal reação, geralmente, se caracteriza por granulocitose e esplenomegalia (esta ocorrendo em alguns animais com a doença maligna) como ativação das defesas do hospedeiro frente o tumor inoculado. Ainda, o fator estimulante de colônia (CSF), produzido por células tumorais no sarcoma 180, aumenta o número de células polimorfonucleares periféricas circulantes (OKAWA et al., 1992; LINS et al., 2009). Esses resultados demonstraram que o tumor sarcoma 180 modifica significativamente os parâmetros leucocitários. Assim, as alterações celulares dos grupos tratados podem ser atribuídas ao próprio tumor. Observação esta bastante relevante, uma vez que um dos riscos da quimioterapia no tratamento de pacientes com câncer é o desenvolvimento de leucopenia, a qual aumenta substancialmente o risco de infecções (DUARTE et al., 2018).



TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopija langsdorffiana*

**Tabela 5.** Efeitos do O.E.X. e 5-FU nos parâmetros hematológicos nos diferentes grupos experimentais

Grupos	Dose (mg/kg)	Leucócitos totais (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Contagem diferencial de leucócitos (%)			
			Linfócitos	Neutrófilos	Monócitos	Eosinófilos
Controle Sadio	---	7,9 ± 0,6	76,0 ± 1,4	27,8 ± 1,6	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2
Controle – S180	---	14,5 ± 1,1 <sup>c</sup>	39,2 ± 4,9 <sup>c</sup>	53,6 ± 5,9 <sup>c</sup>	5,0 ± 0,6 <sup>c</sup>	0,6 ± 0,3
5-FU	25	2,0 ± 0,3 <sup>a,c</sup>	92,6 ± 1,5 <sup>a,c</sup>	6,1 ± 1,6 <sup>a,c</sup>	1,7 ± 0,2	0,6 ± 0,3
O.E.X.	50	9,7 ± 2,3 <sup>b</sup>	49,4 ± 2,8 <sup>b,c</sup>	49,8 ± 3,2 <sup>b,c</sup>	4,1 ± 1,0	1,2 ± 0,4
O.E.X.	100	15,8 ± 0,3 <sup>b,c</sup>	33,6 ± 1,9 <sup>b,c</sup>	64,8 ± 3,1 <sup>b,c</sup>	4,3 ± 0,8 <sup>c</sup>	0,6 ± 0,5

Dados estão apresentados como média ± erro padrão da média

<sup>a</sup>p<0,05 comparado com grupo controle transplantado (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

<sup>b</sup>p<0,05 comparado com grupo experimental 5-FU por ANOVA seguido de Tukey

<sup>c</sup>p<0,05 comparado com grupo Controle sadio (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

### Avaliação dos índices dos órgãos

Macroscopicamente, não foi detectada nenhuma alteração nos órgãos dos animais dos grupos estudados. Em relação ao índice dos órgãos, houve aumento significativo no índice de fígado no grupo tratado com a dose de 50 mg/kg do O.E.X., quando comparado aos demais grupos. Foi observado aumento significativo, também, no índice de timo para os grupos tratados com o O.E.X. em relação ao grupo tratado com 5-FU. Porém, esse aumento não foi observado em relação aos demais controles. Assim, pode-se atribuir o aumento desse órgão ao próprio desenvolvimento do tumor, pois há relatos na

literatura que animais inoculados com sarcoma 180 mostram um aumento no índice de baço e timo, acompanhado por supra regulação de granulócitos (LINS et al., 2009). O tratamento com 5-FU, por sua vez, reduziu o índice de timo quando comparado aos controles.

Em relação ao índice do baço, os grupos tratados com O.E.X. tiveram seus índices aumentados em relação ao controle sadio e ao grupo tratado com o 5-FU, enquanto este teve o índice de baço reduzido, quando comparado ao controle transplantado. Quanto aos rins e coração, os grupos tratados com O.E.X. não resultou em alteração significativa em seus índices, quando comparados aos demais grupos (Tabela 6).

A degeneração ou atrofia de órgãos influenciam diretamente no seu funcionamento normal. O timo, um importante órgão do sistema imunológico, é responsável pela produção e desenvolvimento de linfócitos T (ABBAS, 2015). Agentes antitumorais causam significativa involução do baço e timo, por inibição da síntese de RNA e DNA (BASTOS, 2014). A atrofia do timo, baço e fígado foi observada no grupo tratado com 5-FU. Este causa apoptose em vários tipos celulares como hepatócitos e células do sistema imune (ALVES, 2014).

Quanto ao aumento do índice de baço dos grupos tratados em relação ao controle sadio, este pode estar associado a um efeito tóxico sobre os eritrócitos. Há relatos na literatura que relacionam o alargamento do baço, com aumento da polpa vermelha, o qual é resultante de uma sequência de danos eritrocitários, seguida por hemólise e posterior esplenomegalia (ANJOS, 2017).

Esta possível toxicidade, entretanto, apresentou-se reduzida quando houve aumento da dose, no experimento avaliado. Pondera-se sobre uma adaptação à toxicidade do

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopija langsdorffiana*

O.E.X., com reversibilidade dos possíveis efeitos tóxicos, por parte dos animais estudados. Este dano eritrocitário, no entanto, necessita de maiores estudos para a conclusão sobre o seu real efeito sobre o baço.

**Tabela 6.** Efeitos do O.E.X. e 5-FU nos índices dos órgãos de camundongos dos diferentes grupos experimentais

Grupos	Doses (mg/kg)	Coração (mg/g)	Fígado (mg/g)	Rins (mg/g)	Timo (mg/g)	Baço (mg/g)
Controle	---	3,6 ±	56,3 ± 0,4	10,6 ±	1,9 ± 0,1	5,2 ± 0,2
Sadio		0,09		0,1		
Controle - S180	---	3,8 ±	53,7 ± 1,9	10,1 ±	1,9 ± 0,1	6,8 ± 0,3
		0,06		0,4		
5-FU	25	3,2 ±	49,2 ± 1,8	10,3 ±	1,08 ±	3,3 ± 0,2 <sup>a</sup>
		0,1		0,2	0,1 <sup>a,c</sup>	
O.E.X.	50	3,7 ±	69,2 ± 1,7 <sup>a,b,c</sup>	11,5 ±	2,3 ± 0,2 <sup>b</sup>	9,7 ±
		0,2		0,2		0,7 <sup>a,b,c</sup>
O.E.X.	100	3,8 ±	51,2 ± 3,8	11,3 ±	2,10 ±	7,6 ± 0,5 <sup>b,c</sup>
		0,2		0,9	0,2 <sup>b</sup>	

Dados estão apresentados como média ± erro padrão da média

<sup>a</sup>p<0,05 comparado com grupo controle transplantado (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

<sup>b</sup>p<0,05 comparado com grupo experimental 5-FU por ANOVA seguido de Tukey

<sup>c</sup>p<0,05 comparado com grupo Controle sadio (5 % Tween-80) por ANOVA seguido de Tukey

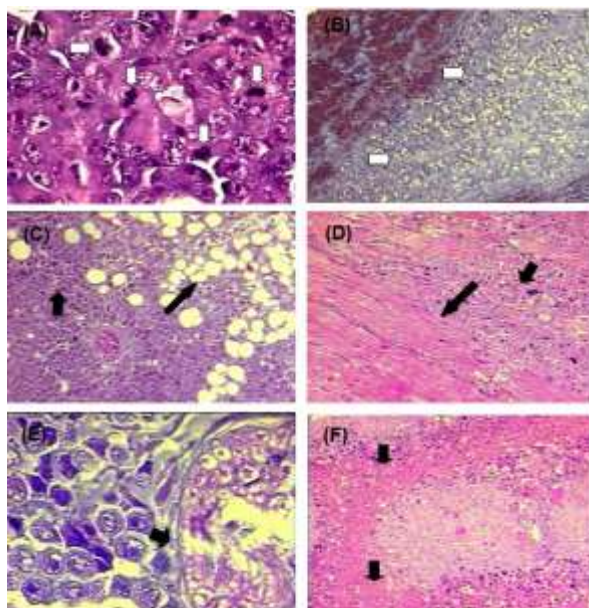
### Análises histopatológicas

Na análise histopatológica dos tumores (Figura 2), foram observadas áreas de necrose coagulativa, mitoses assimétricas, bem como agressividade local, evidenciada pela invasão do tecido gorduroso, músculo esquelético e nas fibras

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopiá langsdorffiana*

nervosas, mas sem invasão do perineuro. A arquitetura e aspectos citológicos do tumor dos grupos experimentais foram semelhantes ao controle transplantado, havendo diferença quantitativa nas áreas de necrose coagulativa: para os grupos tratados com O.E.X. 50 e 100 mg/kg e 5-FU, a extensão de necrose foi, respectivamente, 30%, 40% e 60 % do crescimento neoplásico.

**Figura 2.** Histopatologia dos tumores dos diferentes grupos experimentais

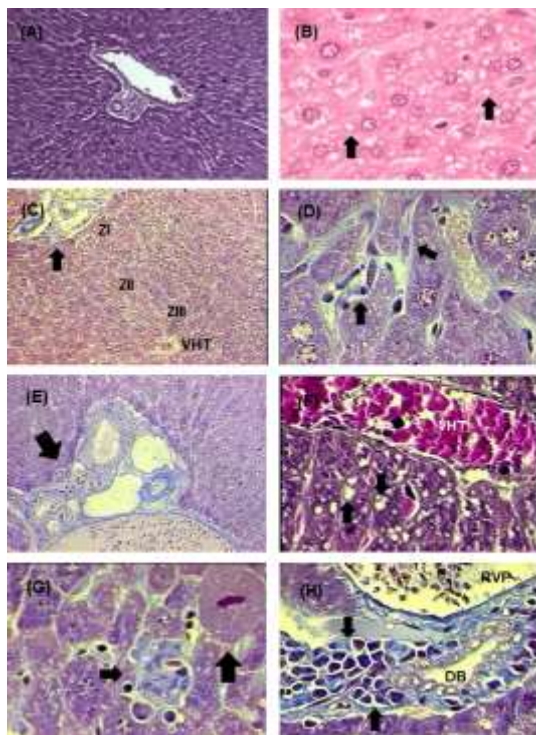


(A) controle transplantado: mitoses assimétricas. (B) 5-FU (25 mg/kg): áreas de necrose coagulativa. (C) O.E.X. (50 mg/kg): invasão do tecido adiposo (setas). (D) O.E.X. (50 mg/kg): invasão do músculo esquelético (setas). (E) O.E.X. (100 mg/kg): crescimento tumoral avançando filamento neural, sem infiltração nervosa (setas). (F) O.E.X. (100 mg/kg): áreas de necrose coagulativa (setas). Hematoxilina-eosina (A, C, D, F) e tricrômico de Masson (B, E)

Em relação aos rins, todos os grupos experimentais mostraram uma aparência histológica normal (dados não mostrados), corroborando os dados da análise bioquímica de baixa nefrotoxicidade. Quanto ao fígado (Figura 3), porém, nos animais tratados com 5-FU e O.E.X., houve esteatose microvesicular e macrovesicular, com o arranjo azonal e hipertrofia das células de Kupffer. Focos de infiltração linfocitária foram identificados em alguns espaços portais, sendo mais pronunciada no grupo tratado com 100 mg/kg de O.E.X. Houve, ainda, pequenos focos de citólise, acompanhados de discreto infiltrado inflamatório linfocitário dentro do lóbulo, nas zonas I, II e III, sendo mais evidente no grupo tratado com a maior dose de O.E.X. A estrutura da reticulina lobular mostrou algumas desordens nos maiores focos de hepatocitólise, associados a 100 mg/kg de O.E.X.

As alterações observadas na análise histológica do fígado dos animais tratados com O.E.X. foram características de hepatite aguda associada a esteatose, sugerindo esteatohepatite não alcoólica. Esta deve ser melhor investigada para uma conclusão definitiva, uma vez que não se observou alteração de ALT e AST nos grupos tratados com O.E.X. É válido salientar, ainda, que efeitos tóxicos causados por medicamentos podem ser reversíveis com o término do tratamento (ROESE; RIBEIRO, 2016; CONRADO, 2017).

**Figura 3.** Histopatologia dos fígados dos diferentes grupos experimentais



- (A) Controle do transplantado: tríade vasculo-biliar habitual, em matriz escassa; ducto biliar (seta curta), ramo arteria hepatica (seta grossa), traves hepatocitarias de Remak radialmente distribuidas, em zonas I (setas finas). (B) 5-FU (25 mg/kg): esteatose microvesicular em zona II do acino hepatico (setas). (C) O.E.X. (50 mg/kg): arquitetura lobular preservada, especialmente a distribução zonal de hepatocitos (zonas I, II e III). Presena de esteatose leve. (D) O.E.X. (50 mg/kg): hipertrofia de celulas de Kupffer intrasinusoidais, na zona II. (E) O.E.X. (50 mg/kg): discreto infiltrado inflamatorio no espao porta. (F) O.E.X. (100 mg/kg): esteatose macrovesicular (seta) na zona III, destacada pela presena da VHT. (G) O.E.X. (100 mg/kg): foco necroinflamatorio (seta curta) zona II, margeando hepatocito em divisão mitotica (atividade regenerativa hepatocelular) (seta grossa);. (H) O.E.X. (100 mg / kg): infiltrado inflamatorio portal. PVB, ramo da veia porta. VB, ramo da veia porta; THV, veia hepica terminal; BD,

## CONCLUSÕES

Com base nos estudos realizados, é possível concluir que o óleo essencial dos frutos de *Xylopiya langsdorffiana* possui significativa atividade antitumoral *in vivo* frente células tumorais murinas da linhagem sarcoma 180, bem como moderada toxicidade no ensaio antitumoral *in vivo*, nas doses de 50 e 100 mg/kg. Torna-se necessária, pois, a continuidade do estudo para melhor elucidação dos efeitos tóxicos do O.E.X., quanto sua reversibilidade após suspensão do tratamento, bem como dos mecanismos de ação quanto a sua atividade antitumoral para, assim, avaliar a aplicabilidade deste óleo como alternativa terapêutica para o câncer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2015.
- ALVARENGA, E. C.; CAIRES, A.; LADEIRA, L. O.; GAMERO, E. J. P.; ANDRADE, L. M.; PAZ, M. T. L.; LEITE, M. F. Potenciais alvos terapêuticos contra o câncer. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 66, n. 1, p. 43-48, 2014.
- ANJOS, Marissa Braga dos. **Avaliação do efeito do veneno de Bothrops atrox sobre baços de camundongos tratados com o extrato de Bellucia dichotoma Cong.: um estudo estereológico**. 2017. 69 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017.
- ALVES, Ísis Orestes. **Reações adversas ao medicamento 5-fluorouracil em pacientes que utilizam protocolo FOLFOX no serviço de oncologia de um hospital de Porto Alegre/RS: um estudo piloto**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2014.
- BASTOS, Talita Santos. **Efeito antitumoral induzido por apoptose e avaliação dos possíveis efeitos toxicológicos do extrato aquoso de**

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopi langsdorffiana*

- Punica granatum* linn em modelo murino.** 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) – Universidade Tiradentes, Aracaju, 2014.
- BATHAIE, S. Z.; TAMANOI, F. **Natural Products and cancer signaling: isoprenoids, polyphenols and flavonoids.** 1. ed. Amsterdam: Elsevier, Acad. Press; 2014. p. 7-32. (The enzymes).
- CAETANO-PINTO, P.; JANSEN, J.; ASSARAF, Y. G.; MASEREEUW, R. The importance of breast cancer resistance protein to the kidneys excretory function and chemotherapeutic resistance. **Drug Resistance Updates**, v. 30, p. 15-27, 5 janeiro 2017.
- CONRADO, Bruna. **Medicação sistêmica em endodontia: por que, como e quando usar.** 2017. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Odontologia) – Centro Universitário de Maringá, Maringá, 2017.
- CORREIA, A. C. C.; FERREIRA, T. F.; MARTINS, I. R. R.; MACÊDO, C. L.; MONTEIRO, F. S.; COSTA, V. C. O.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S.; PAREDES-GAMERO, E. J.; BURI, M. V.; RIGONI, V. L. S.; NOUAILHETAS, V. L. A.; SILVA, B. A. Essential oil from the leaves of *Xylopi langsdorffiana* (Annonaceae) as a possible spasmolytic agent. **Natural product research**, v. 29, n. 10, p. 980-984, 2015.
- DUARTE, B. G.; MACIEL, A. P.; GONÇALES, E. S.; SANTOS, P. S. Avaliação perioperatória de indivíduos em quimioterapia com necessidade de intervenção cirúrgica odontológica/Perioperative evaluation of chemotherapy patients requiring surgical intervention. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, São Paulo, v. 63, n. 2, p. 105-109, 2018.
- DUVAL, P. A.; BERGMANN, R. B.; VALE, I. A. V.; COLLING, C.; ARAÚJO, E. S.; ASSUNÇÃO, M. C. F. Prevalência de caquexia neoplásica e fatores associados na internação domiciliar. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 3, p. 261-267, 9 setembro 2015.
- EDELSTEIN, C. L. Biomarkers in acute kidney injury. In: **Biomarkers of Kidney Disease (Second Edition)**. 2017. p. 241-315.
- ESMERALDO, Paula Ferreira dos Santos. **Contribuição ao conhecimento químico e biológico de espécies da flora paraibana: *Xylopi langsdorffiana* e *Maytenus distichophylla*.** 2015. 189f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2015.
- FRANCOZ, C.; NADIM, M. K.; DURAND, F. Kidney biomarkers in cirrhosis. **Journal of hepatology**, v. 65, n. 4, p. 809-824, 18 maio 2016.
- GAO, Y.; CHEN, K.; MA, J. J. Cerium oxide nanoparticles in cancer. **OncoTargets and Therapy**, v. 7, p. 835-840, 2014.
- GOTTESMAN, M. M., LAVI, O., HALL, M. D., GILLET, J. P. Toward a Better Understanding of the Complexity of Cancer Drug Resistance. **Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 56, p. 85-102, 19 outubro 2016.



TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopija langsdorffiana*

- HAJJ, A.; GHOSN, M.; MOURAD, D.; HOJAIBAN, K.; MOUSALLEM, P.; KHABBAZ, L. R. Lethal hepatotoxicity following 5-fluorouracil/cisplatin chemotherapy: a relevant case report. **Personalized medicine**, v. 14, n. 3, p. 197-201, 5 maio 2017.
- HAYASHI, P. H.; FONTANA, R. J. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. **Seminars in Liver Disease**, v. 34, n. 2, p. 134-144, 2014.
- KASALA, E. R.; BODDULURU, L. N.; MADANA, R. M.; GOGOI, R.; BARUA, C. C. Chemopreventive and therapeutic potential of chrysin in cancer: mechanistic perspectives. **Toxicology letters**, v. 233, n. 2, p. 214-225, 04 março 2015.
- LINS, K. O. A. L.; BEZERRA, D. P.; ALVES, A. P. N. N.; ALENCAR, N. M. N.; LIMA, M. W.; TORRES, V. M.; FARIAS, W. R. L.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; COSTA-LOTUFO, L. V. Antitumor properties of a sulfated polysaccharide from the red seaweed *Champia feldmannii* (Diaz-Pifferer). **Journal of Applied Toxicology**, v. 29, n. 1, p. 20-26, 24 julho 2009.
- MANGUEIRA, V. M.; BATISTA, T. M.; BRITO, M. T.; SOUSA, T. K. G.; CRUZ, R. M. D.; ABRANTES, R. A.; VERAS, R. C.; MEDEIROS, I. A.; MEDEIROS, K. K. P.; PEREIRA, A. L. C.; SERAFIM, V. L.; MOURA, R. P.; SOBRAL, M. V. A new acridine derivative induces cell cycle arrest and antiangiogenic effect on Ehrlich ascites carcinoma model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 90, p. 253-261, junho 2017.
- MCGILL, M. R. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. **EXCLI journal**, v. 15, p. 817-828, 15 dezembro 2016.
- MONTENEGRO, C. A.; MONTENEGRO, C. A.; LIMA, G. R. M.; GOMES, I. F.; TAVARES, J. F.; BATISTA, L. M. Gastroprotective Effect of *Xylopija langsdorffiana* A. St.-Hil. & Tul.(Annonaceae): Involvement of Endogenous Sulfhydryls Compounds and Nitric Oxide. **Records of Natural Products**, v. 8, n. 2, p. 165-183, outubro 2014.
- OKAWA, Y.; MURATA, y.; KOBAYASHI, M.; SUZUKI, M.; SUZUKI, S. Augmentation of host resistance to *Candida albicans* infection in ascites tumor-bearing mice. *Microbiology and immunology*, v. 36, n. 5, p. 517-521, 1992.
- PICKUP, M. W.; MOUW, J. K.; WEAVER, V. M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer. *Embo Reports*, v. 15, n. 12, p. 1243-1253, 08 novembro 2014.
- PROGRAM, N. T. Toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (Cas No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). *National Toxicology Program*, v. 546, p. 1-192, julho 2008.

TOXICIDADE E POTENCIAL ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DOS  
FRUTOS DE *Xylopiá langsdorffiana*

- RAMADAN, M. M.; ALIB, M.M.; K.Z. GHANEM, K.Z.; EL-GHORAB, A. H. Essential oils from Egyptian aromatic plants as antioxidant and novel anticancer agents in human cancer cell lines. *Grasas y aceites*, v. 66, n. 2, p. 12, abr/jun. 2015.
- ROESE, A.; RIBEIRO, M. A. A influência do tratamento da leucemia no desenvolvimento cognitivo da criança. *Multitemas*, n. 21, 2016.
- SÁ, A. S.; ZIVIANI, L. C.; JUNIOR, O. C. S.; GALVÃO, C.M.; MENDES, K. D.S. Necessidades de informação do cuidador familiar de candidatos ao transplante de fígado. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 37, n. 1, março 2016.
- SAFARZADEH, E.; SHOTORBANI, S. S.; BARADARAN, B. Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced pharmaceutical bulletin*, v. 4, n. Suppl 1, p. 421-427, 25 agosto 2014.
- SAITO, R. D. F.; LANA, M. V. G.; MEDRANO, R. F.; CHAMMAS, R. Fundamentos de oncologia molecular. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015
- SCHIAVO, Morgana. Guia para dispensação de quimioterápicos via oral. 2017. Trabalho de Conclusão de Pós-Graduação (Pós-Graduação em Farmácia Hospitalar) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Unijuí. 2017.
- SCHNEIDER, A. F.; YURI, F. M.; ALMEIDA, D. S.; ROEDER, J. V. C.; XAVIER, J. S.; GEWEHR; C. E. Zeólitas naturais na dieta de frangos de corte. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, Belo Horizonte, v. 69, n. 1, p. 191-197, fevereiro 2017 .
- SILVA, L. E.; REIS, R.A.; MOURA, E. A.; AMARAL, W.; SOUSA Jr., P. T. Plants of the *Xylopiá* Genus: Chemical Composition and Pharmacological Potential. *Revista Brasileira de Plantas Medicináis*, Campinas, v. 17, n. 4, p. 814-826, jul./nov. 2015. Supl. 1.

## CAPÍTULO 69

# TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

Rafael Lima Marinho PAIVA <sup>1</sup>

Maria Thaynan de Lima CARVALHO <sup>1</sup>

Camila Maria Cordeiro DIAS <sup>1</sup>

Alcindo de Souza Reis JUNIOR <sup>2</sup>

Roberto PONTAROLO <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UFPB; <sup>2</sup> Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas/UFPR; <sup>3</sup> Orientador/Professor do Departamento de Farmácia/UFPR.

[rafaelmarinholtf@gmail.com](mailto:rafaelmarinholtf@gmail.com)

**RESUMO:** Devido ao alto nível de progressão em pacientes com gliomas, novos estudos com abordagens inovadoras se tornam necessários. A imunoterapia no tratamento desses tumores provou ser um adjunte promissor na terapia padrão nesse tipo de neoplasia. Assim, o presente trabalho objetivou sintetizar as evidências no que tange às imunoterapias alvo-específicas. Para tal, foram utilizadas as recomendações do PRISMA para a elaboração da revisão sistemática, através da seleção dos artigos nas seguintes bases de dados: “Medical Literature Analysis and Retrieval System Online” (*MEDLINE*), “Scopus e Directory of Open Access Journals” (DOAJ), utilizando os seguintes descritores: “Glioma”, “Immunotherapy”, “Immuno”, “Controlled clinical trial” e “Vaccines”. Todos os estudos clínicos experimentais em caracteres romanos, relacionados à imunoterapia em gliomas foram considerados elegíveis. Após análise dos dados coletados, foi observado uma heterogeneidade de estudos relatados à imunoterapia em gliomas com variáveis respostas clínicas. Todavia, houve um

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
volume de ensaios com células dendríticas (CD), com resultados promissores de aumento da sobrevida global em ensaios clínicos randomizados. Outros estudos também apresentaram boa resposta clínica, como a utilização de células killer ativadas por linfocinas (CIK) autólogas e tratamento com complexo peptídico da proteína do choque térmico (HSPPC), valendo ressaltar a baixa toxicidade limitante na maioria dos ensaios clínicos observados. Assim, tornar-se-á possível o uso dos tratamentos imunoterápicos, como o de CD, como terapia adjuvante no tratamento de gliomas, com novos estudos clínicos relevantes à confirmar os resultados obtidos nesse presente trabalho.

**Palavras-chave:** Imunoterapia. Revisão sistemática. Gliomas de alto grau.

## 1 INTRODUÇÃO

Gliomas representam a maior parte dos tumores cerebrais primários. O termo glioma se refere a tumores que têm características histológicas semelhantes às células gliais normais (exemplo: astrócitos, oligodendrócitos e células endimárias). Para cada um desses tipos de tumores, existem neoplasias que abrangem um amplo espectro de agressividade biológica. Os gliomas de alto grau são tumores malignos que progridem rapidamente e são classificados como astrocitomas anaplásicos (AAs), oligodendromas e oligoastrocitomas anaplásicos e glioblastomas (GBM), com base em suas características histopatológicas (LOUIS et al., 2016a).

O prognóstico de pacientes com tumores de alto grau é limitado, e varia de mesmo após tratamento agressivo, que inclui cirurgia para ressecção da maior extensão possível do tumor, radioterapia (RT) e quimioterapia adjuvante (LOUIS et

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA al., 2016b). Visto isso, o desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento de gliomas de alto grau é um tema de interesse científico ímpar. Questões de particular importância no desenvolvimento de agentes para tratar essa classe de tumores.

Imunoterapias antineoplásicas estimulam o sistema imune do hospedeiro a reconhecer as células cancerosas, e representam alternativas promissoras para o tratamento dos gliomas de alto grau (YAO et al., 2018). Entretanto, a evidência de efetividade de tais tratamentos ainda é incipiente. Considerando a importância de novas abordagens terapêuticas para gliomas de alto grau, e a escassez de recomendações clínicas quanto a efetividade e segurança da utilização de vacinas em gliomas, no presente estudo realizamos uma sistemática dos ensaios clínicos, randomizados ou não, que avaliaram o perfil de efetividade e/ou segurança de vacinas aplicadas a glioma de alto grau.

Revisão sistemática (RS) consiste em uma síntese de estudos primários que tratam de uma questão particular. Corresponde a um estudo secundário obtido por meio de estratégia previamente definida, transparente e reprodutível, reduzindo a ocorrência de erros aleatórios e sistemáticos, superando possíveis vieses em todas as etapas, seguindo um método rigoroso de busca e seleção de estudos; avaliação da relevância, qualidade metodológica e validade das pesquisas encontradas; coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos das fontes primárias (HIGGINS; GREEN, 2011). Assim, objetivou-se sintetizar a evidência no que tange às imunoterapias alvo-específicas no tratamento dessa doença.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Para realização da RS foram seguidas as recomendações do PRISMA, o qual corresponde a um *check-list* com 27 itens necessários para a sua execução e escrita (MOHER et al., 2009).

A RS realizada contemplou as seguintes bases de dados: *Medline*, *Scopus* e DOAJ. Foram selecionados ensaios clínicos que tenham avaliado vacinas ou outros tipos de imunoterapias para o tratamento de gliomas, considerando tanto o perfil de eficácia, como o de segurança. Adicionalmente, realizamos busca manual em literatura cinza.

A partir da estratégia de busca, os artigos recuperados foram selecionados por dois revisores independentes. Inicialmente, realizou-se leitura dos títulos e resumos, a fim de selecionar os artigos a serem avaliados em sua íntegra conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos.

### Estratégia de busca

Os seguintes descritores foram utilizados para a realização da estratégia de busca:

- "Glioma"[Mesh]
- "Immunotherapy"[Mesh] OR Immuno\*[TIAB] OR "Vaccines"[Mesh] OR "Vaccines" [TIAB]
- "Controlled Clinical Trial"[Mesh]

O operador booleano "AND" será utilizado entre estes três grupos de palavras, os quais precisarão obrigatoriamente estar presentes no título, resumo ou palavras-chave dos artigos.

### Critérios de inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos publicados até setembro de 2017 em caracteres romanos, que descreveram a utilização de vacinas para o tratamento de gliomas.

### **Critérios de exclusão**

Foram excluídas: 1) Revisões sistemáticas e avaliações secundárias de dados; 2) Estudos observacionais; 3) Estudos não concluídos; 4) Resumos publicados em anais de congressos, com resultados parciais.

### **Extração dos dados**

Após a realização da revisão, os dados foram extraídos em duplicata, por revisores independentes, através de planilhas previamente definidas do Microsoft Office Excel®.

## **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram coletados em triagem inicial 93 artigos. Destes 61 foram excluídos mediante leitura de título e resumo por não se enquadrarem nos critérios de elegibilidade predefinidos. A partir deste primeiro corte, foram coletados os dados referentes às características dos estudos (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características dos estudos obtidos de gliomas de alto grau

Autor/ano	Nº	País do estudo	Período do estudo	KPS
PRINS et al., 2013	34	EUA	2003-2010	<b>Grupo 1 = 90%; Grupo 2 = 80%</b>
PHUPHANIC et al., 2013	35	EUA	Maio de 2007 a janeiro de 2010.	90% (70–100)
TANAKA et al., 2013	17	Japão	Agosto de 2002 a agosto de 2011	Média = 60%
VIK-MO et al., 2013	84	Noruega	Fevereiro de 2009 a fevereiro de 2010	NR
BUCHROIT et al., 2014	22	Áustria	Maio de 2010 a agosto de 2012	NR
ISHIKAWA et al., 2014	24	Japão	Novembro de 2008 a 31 de dezembro de 2011	80% (50-100)
SCHUESSL et al., 2014	19	Austrália	NR	NR
SCHUSTER et al., 2015	65	EUA	Agosto de 2007 a novembro de 2009	100 (n = 22) 34%; 90 (n = 26) 40%; 80 (n = 11) 17%; 70 (n = 6) 9%
KONG. et al., 2017	180	Coréia do sul	12/2008 a 10/2012	Grupo intervenção = 84,4 ± 12,8%; Grupo controle = 85,7 ± 13,1%
ARDON et al., 2012	77	Bélgica	Dezembro de 2006 a novembro 2008	NR
HUNN et al., 2015	14	Nova Zelândia	Fevereiro 2009 a fevereiro de 2012	NR



TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

MITCHELLET al., 2015	13	EUA	12 semanas	KPS > 80%
WESTPHAL et al., 2015	142	Alemanha	Agosto de 2007 a setembro de 2010	Intervenção: KPS = 90,4%; Controle: KPS = 88,9%
POLLACK et al., 2014	68	EUA	Maio de 2009 a dezembro de 2012	>60%
OKADA et al., 2015	23	EUA	Fevereiro de 2009 a dezembro de 2011	Igual ou maior que 60%
HASHIMOT et al., 2015	7	Japão	NR	NR
TERASAKI et al., 2011	10	Japão	Janeiro de 2006 a janeiro de 2008	<b>Grupo 1</b> 80 (3,3%); 90 (50%); 100 (16,7%); <b>Grupo 2</b> 80 (66,7%); 90(16,7%); 100 (16,7%)
CHIBA et al., 2012	14	Japão	2004-2010	NR
CRANE et al., 2013	12	EUA	NR	Igual ou acima de 60%
BLOCH et al., 2014	41	EUA	Outubro de 2007 a outubro de 2011	90% (n = 15) (37%); 80% (n = 20) (49%); 70% (n = 6) (14%)
OJI et al., 2016	59	Japão	2500 dias	70 (n = 17) 28,8%; 80 (n = 7) 11,9%; 90 (n = 20) 33,9%; 100 (n = 9) 15,3%
SAMPSON et al., 2011	39	EUA	NR	100 (64%); 90 (27%); 80 (9%)
FENSTERMAKER et al., 2016	09	EUA	42 meses	Maior ou igual a 70%
LI et al., 2010	192	EUA	1987 a 2007	>60%
SAMPSON et al., 2010	35	EUA	NR	>80%
CHIOCCA et al., 2011	13	EUA	Dezembro de 2005 a janeiro de 2007	>70%
SAKAI et al., 2015	10	Japão	Junho de 2010 a	80% (40-90)

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

			novembro de 2012.	
BUCHROITH et al., 2018	76	Áustria	Abril 2010 a junho de 2015	NR
KIRKIN et al., 2018	25	Dinamarca	Setembro de 2011 a novembro de 2012	>50%
LIAU et al., 2018	331	EUA	Julho de 2007 a novembro de 2015	<90% 97(29.3%) ≥90% 234(70.7%)
REAP et al., 2017	17	EUA	NR	Maior ou igual 80%
YAO et al., 2018	43	Alemanha	Dezembro de 2012 a janeiro de 2016	79% (controle) 83% (tratado)
BLOCH et al., 2017	46	EUA	Julho de 2009 a abril de 2012	7 (15%); 90 26 (57%) 80 11 (24%) 70 2 (4%)
CLOUGHES et al., 2018	56	EUA	Fevereiro 2011 a outubro de 2015	NR
URSU, 2017	81	França	Outubro de 2005- outubro de 2008	60-70% (tratado) = 18 (49%); 80-100%; (tratado) = 19 (51%); 60-70% (controle) = 19 (46%); 80-100% (controle) = 22 (54%)
WELLER et al., 2017	745	EUA	Abril 2012 a dezembro de 2014	NR
DESJARDIN et al., 2018	165	EUA	Maio de 2012 a maio de 2017	<b>100%</b> Tratado 2 (3); controle 8 (8); <b>90%</b> Tratado 42 (69); controle 64 (62); <b>80%</b> Tratado 16 (26); controle 30 (29); <b>70%</b> Tratado 1 (2); controle 2 (2)
OMURO et al., 2018	40	EUA	Fevereiro de 2014 a setembro de 2014	<b>NIV0 3 (N = 10) = 90% = 7 (70); 80% = 1 (10); 70% = 2 (20); NIV0 1 + IPI 3 (N=10) = 90% 6 (60) 80% 1(10) 70% 3 (30); NIV0 3 + IPI 1 (20) =</b>

## TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

90% 11(55) 80% 5(25) 70%

4(20)

NR (Não relatado); EP (Estudo primário); KPS (Karnofsky Performance Scale); NIVO (Nivolumab); IPI (Ipilimumab); EUA (Estados Unidos da América); N° (Número de pacientes)

Fonte: Autor, 2018

A partir dos critérios de elegibilidade para os artigos entre os anos 2013 até 2018, foram coletados 32 artigos para leitura na íntegra e coleta dos dados. Os desfechos (Tabela 2) encontrados para cada estudo sobre imunoterapia em gliomas de alto grau são elencados na tabela abaixo.

Destes, observou-se grande heterogeneidade de tratamentos interpostos, sendo por sua vez, o tipo mais comum observado a imunoterapia baseada em uso de células. Ademais, pode-se aferir que o tipo de tratamento mais observado em ensaios clínicos são aqueles com administração de CD (n = 12), com 37,5% dos estudos mais atuais com relação à imunoterapia de gliomas de alto grau.

**Tabela 2.** Desfechos encontrados a partir dos estudos de gliomas de alto grau

Autor/ano	Designer do estudo	Controle	Intervenção	DC SG SLD
PRINS et al., 2013	Estudo clínico de fase I, <i>Open-label (single-arm)</i>	NR	Pacientes tratados com vacina de CD pulsadas com lisado de tumor autólogo (n = 28). Outro grupo foi tratado com antígenos associados a gliomas com CD (n = 6)	0 NR
PHUPHANICH et al., 2013	Estudo clínico de fase I, <i>Open-label (single-arm)</i>	NR	Vacinação de CD com variados epítomos (n = 16)	+ +
TANAKA et al., 2013	Estudo clínico de fase I	NR	Injeções intradérmicas de $5 \times 10^7$ CD (n = 17)	+ NR
VIK-MO et al., 2013	Estudo clínico de fase I	Tratamento quimioradioterápico pós-operatório (n = 77)	Vacinação de CD visando células tronco-cancerígenas (n = 7)	0 +
BUCHROITHNER et al., 2014	Estudo clínico de fase II (randomizado)	Cirurgia e tratamento quimioradioterápico (n = 11)	Vacinação de CD em imunoterapia individualizada (n = 11)	NR NR
ISHIKAWA et al., 2014	Estudo clínico de fase I/II prospectivo	NR	Vacinação de AFTV com quimioterápico de	+ +

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

			manutenção (n = 24)		
SCHUESSELE R et al., 2014	Estudo clínico de fase I	NR	Infusões de células T em solução salina estéril (n = 19)	+	+
SCHUSTE et al., 2015	Estudo randomizado de fase II (multicêntrico / <i>Open-label</i> )	NR	Imunoterápico com Rindopepimut concomitante com TMZ (n = 65)	+	+
KONG et al., 2017	Ensaio clínico de fase III randomizado, multicêntrico, aberto	Quimioterapia (TMZ) (n=89)	Imunoterapia com células natural killer autólogas combinada com quimiorradioterapia de TMZ padrão (n = 91)	0	+
HUNN et al., 2015	Estudo clínico de fase I	NR	Vacinação de CD a partir de monócitos isolados (n = 14)	NR	NR
MITCHELL et al., 2015	Estudo clínico de fase I (randomizado)	Vacinação de CD sem prévia estimulação do local com o Toxoide diftérico/tetânico (Td)	Vacinação de CD com prévia estimulação do local da vacina com toxoide diftérico/tetânico (n = 6)	+	+
WESTPHAL et al., 2015	Estudo clínico randomizado de fase III prospectivo, <i>two-arm e open-label</i> (multicêntrico)	Temozolomida + Radioterapia (n = 74)	Imunoterápico Nimotuzumab + Temozolomida + Radioterapia (n = 75)	0	0
POLLACK et al., 2014	Estudo clínico de fase I	NR	Vacinação com epítomos de antígenos associados a gliomas com	NR	NR

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

			ácido poliinsínico-policíclico imunoadjuvante estabilizado por lisina e carboximetilcelulose (n = 68)	
OKADA et al., 2015	Estudo clínico de fase I	NR	Grupo 1 (n = 12) = pacientes sem progressão prévia, quimioterapia ou RT; grupo 2 (n = 1) = paciente sem progressão prévia, mas com RT anterior; grupo 3 (n = 10) = pacientes recorrentes	0 0
HASHIMOTO et al., 2015	Estudo clínico de fase I	NR	Vacinação com peptídeo do WT-1 em tratamento concomitante com TMZ (n = 7)	NR NR
CRANE et al., 2013	Estudo clínico de fase I	NR	Vacinação de HSPPC-96 (n = 12)	NR NR
BLOCH et al., 2014	Estudo clínico de fase II ( <i>single-arm</i> )	NR	Vacinação HSPPC-96 após ressecção cirúrgica (n = 41)	+ +
OJI et al., 2016	Estudo clínico de fase I	NR	Vacinação do peptídeo WT1-235 (n = 59)	+ +
FENSTERMAKER et al., 2016	Estudo clínico de fase I	NR	Vacina de peptídeo survivina extenso (SurVaxM) (500 µg) em montanide com	NR

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

SAKAI et al., 2015	Estudo clínico de fase I	NR	sargramostim (100 µg) (n = 9) Vacinação de CD pulsadas com antígeno peptídeo WT1 e/ou tumor lisado (n =10)	NR NR
BUCHROITHNER et al., 2018	Estudo clínico randomizado de fase II (aberto/multicêntrico)	Pacientes tratados com terapia radioquimioterápica padrão (n = 42)	Vacinação de CD com lisado do tumor (n = 34)	0 0 (exceto quando houve metilação MGMT)
YAO et al., 2018	Ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase II	placebo salino normal (n = 21)	Tratados com vacinas de CD (n = 22)	+ 0
KIRKIN et al., 2018	Estudo clínico de fase I (NCT)	NR	Infusão de linfócitos T CD4+ ativos contra antígenos endógenos em células T por desmetilação do DNA (n = 25)	NR NR
LIAU et al., 2018	Ensaio clínico de fase III (randomizado)	Temozolomida e placebo (n = 99)	Temozolomida + vacinas de CD (n = 232)	+ NR
O'ROURKE et al., 2017	Ensaio clínico de fase I (NCT)	NT	Células T autólogas redirecionadas a mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico variante III (n = 10)	NR NR

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

REAP et al., 2017	Ensaio clínico de fase I (randomizado)	CMV-ATCT-Saline (n = 8)	CMV-ATCT-DC ( <i>Citomegalovírus</i> humano-terapia de células T adotivas- células dendríticas) (n=9)	NR NR	
BLOCH et al., 2017	Ensaio Clínico de fase I (NCT)	NR	Pacientes tratados com vacinas HSPPC-96 (n = 46)	NR NR	
CLOUGHESY et al., 2018	Ensaio Clínico de fase I (NCT)	NR	Tratados com vocimagene amiretrorepevec (Toca) + ciclos por via oral (n = 56)	0 NR	
URSU, 2017	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de fase II	Radioquimioterapia (n = 42)	CpG-ODN (oligodesoxinucleotídeos imunoestimulantes contendo não-metilado de citosina-guanosina) com radioquimioterapia (n = 39)	0	0
WELLER et al., 2017	Ensaio clínico randomizado multicêntrico (prospectivo) de fase III	Controle (100 µg de hemocianina de lapa) +TMZ (n = 374)	Rindopepimut (500 µg misturado com 150 µg GM-CSF) + TMZ (n=371)	0	0
DESJARDINS et al., 2018	Ensaio clínico de fase I (controlado)	Pacientes receberam tratamento padrão (n = 104)	Tratados com poliorinovírus não patogênico recombinante quimera (PVSRIPO) (n = 61)	+	NR
OMURO et al., 2018	Ensaio clínico de fase I	NR	Nivolumab + ipilimumab (n = 40)	NR NR	



## TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

(prospectivo-  
NCT)

+ (Resposta positiva); – (resposta negativa); 0 (nenhuma alteração); NR (Não-relatado); NCT (Não-controlado); SG (Sobrevida global); SLD (Sobrevida livre de doença); DC (Desfechos clínicos); AFTV (vacina de tumor autólogo fixado em formalina); TMZ (Temozolomida); AAG (Antígenos associados a gliomas); HSPPC-96 (peptídeos do tumor ligado a proteína chaperona de 96 KD); GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e mastócitos); WT-1 (Tumor de Wilms 1); DNA (ácido desoxirribonucleico)

Fonte: Autor, 2018.

Além do volume de estudos, foi visto maior importância de eficácia clínica para o tratamento com CD, como relatado por PHUPHANIC et al. (2013), que a partir de um estudo de fase I de mão única (n = 16) relataram aumento de SG e sobrevida livre de doença (SLD), sendo observado em mais estudos tal correlação (MITCHELL et al., 2015). Contudo, em estudos mais recentes, YAO et al. (2018) e LIUA et al. (2018), em ensaios clínicos de fase II (n = 43) e de fase III (n = 331), respectivamente, observaram apenas um aumento da sobrevida global nos pacientes. Assim, estes últimos ensaios tem um perfil de confiabilidade maior devido ao fato de serem estudos randomizados, com número de participantes maior, e também, pelo fato de apresentarem efeitos adversos não-limitantes, sendo assim, o tratamento com CD parece bem tolerado. Outro tratamento imunoterápico à base de células visto foi a partir da utilização de células CIK autólogas, em um estudo de fase III randomizado, com 180 participantes. Neste, houve eficácia no aumento da SLD, sem diferença em relação ao padrão de toxicidade entre grupo controle e intervenção (KONG et al., 2017).

Vale ressaltar que, todavia, alguns tratamentos que se mostraram benéficos, como descrito por BLOCH et al. (2014), que utilizaram tratamento com complexo proteico HSPPC-96 (n = 41), em estudo de fase I, relataram aumento de SG e SLD, com toxicidade mínima observada. Foi também relatada o uso de peptídeos WT1-235 (OJI et al., 2016) e aumento significativo na SG e SLD. Outro exemplo de um tratamento imunoterápico com boa eficácia foi observado por DESJARDIN et al. (2018), que destacaram um aumento na SG dos 165 pacientes tratados no estudo. Contudo, fator limitante da eficácia clínica foram os pronunciados efeitos adversos relatados, à citar: síndrome do trato piramidal (50%), convulsão (45%), disfasia (28%) e alterações cognitivas perturbação (25%).

Outrossim, um estudo de revisão sistemática com metanálise foi realizada HANAELI et al. (2018) e relatou sobre uma eficácia na SG estatisticamente significativa da imunoterapia teste com os grupos controle dos estudos. Todavia, devido ao fato de haver um volume heterogêneo de estudos acerca de imunoterapias em gliomas, a análise estatística por metanálise foi possivelmente inadequada nesse estudo. Além disso, estudos mais recentes já citados, no ano de 2018 não foram elegíveis à respectiva RS, o que por sua vez, pode ter diminuído a confiabilidade dos resultados descritos, uma vez que ensaios de fase III randomizados com um número de participantes elevados não foram incluídos (LIUA et al., 2018), em contraponto com o presente estudo que não somente os incluiu, como elegeru todos os estudos clínicos com imunoterapia em gliomas até o ano de 2018.

## 4 CONCLUSÕES

Diante do exposto, pode-se concluir que a imunoterapia parece promover uma melhora no tratamento padrão em gliomas de alto grau, com aumento da SG e SLD de doença em alguns estudos. Valendo, todavia, ressaltar que a terapia com CD foi a que obteve resultados clínicos mais consistentes com toxicidade não limitante aos pacientes, com base nas evidências disponíveis mais atuais, tornando-a possivelmente uma terapia adjuvante no tratamento de câncer em células gliais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BLOCH, O.; CRANE, C. A.; FUKS, Y.; KAUR, R.; AGHI, M. K.; BERGER, M. S. et al. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial. **Neuro Oncology**, v. 16, n. 2, p. 274–279, 2014.
- BLOCH, O.; LIM, M.; SUGHRUE, M. E.; KOMOTAR R. J.; ABRAHAMS, J. M.; O'ROURKE, D. M. et al. Autologous Heat Shock Protein Peptide Vaccination for Newly Diagnosed Glioblastoma: Impact of Peripheral PD-L1 Expression on Response to Therapy. **Clinical Cancer Research**, v. 23, n. 14, p. 3575-3584, 2017.
- BUCHROITHNER, J.; ERHART, F.; PICHLER, J.; WIDHALM, G.; PREUSSER, M.; STOCKHAMMER, G. et al. Dendritic Cell Immunotherapy Based on Dendritic Cells Has No Effect on Overall and Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Glioblastoma: A Phase II Randomized Trial. **Cancers**, v.52, p.76-77, 2014.
- BUCHROITHNER, J.; PICHLER, J.; MAROSI, C.; WIDHALM, G.; SEIZ-ROSENHAGEN, M.; NOVOSIELSKI, M. et al. Vascular endothelial growth factor targeted therapy may improve the effect of dendritic cell-based cancer immune therapy. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, p. 76-77, 2014.
- CLOUGHESY, T. F.; LANDOLFI, J.; VOGELBAUM, M. A.; OSTERTAG, D.; ELDER, J. B.; BLOOMFIELD, S. et al. Durable Complete Responses in Some Recurrent High Grade Glioma Patients Treated with Toca 511 & Toca FC . **Neuro-Oncology**, v. 20, n.10, p. 1383-1392, 2018.

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
CRANE, C. A.; HAN, S. J.; AHN, B.; OEHLKE, J.; KIVETT, V.; FEDOROFF, A. et al. Individual patient-specific immunity against high-grade glioma after vaccination with autologous tumor derived peptides bound to the 96 KD chaperone protein. **Clinical Cancer Research**, v. 19, n. 1, p. 205-14, 2013.

DESJARDINS, A.; GROMEIER, M.; HERNDON, J. E.; BEAUBIER, N.; BOLOGNESI, D. P.; FRIEDMAN, A. H. et al. Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 2, p. 150-161, 2018.

FENSTERMAKER, R. A.; CIESIELSKI, M. J.; QIU, J.; YANG, N.; FRANK, C. L.; LEE, K. P. et al. Clinical study of a survivin long peptide vaccine (SurVaxM) in patients with recurrent malignant glioma. **Cancer Immunology and Immunotherapy**, v. 65, p. 1-14, 2016.

HANAEI, S.; AFSHARI, K.; HIRBOD-MOBARAKEH, A.; MOHAJER, B.; DASTMALCHI, D. A.; REZAEI, N. Therapeutic efficacy of specific immunotherapy for glioma: a systematic review and meta-analysis. [Reviews in the neurosciences](#), v. 29, n.4, p. 443-461, 2018.

HASHIMOTO, N.; TSUBOI, A.; KAGAWA, N.; CHIBA, Y.; IZUMOTO, S.; KINOSHITA, M. et al. Wilms tumor 1 peptide vaccination combined with temozolomide against newly diagnosed glioblastoma: safety and impact on immunological response. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v. 64, n.6, p. 707-16, 2015.

HUNN, M. K.; BAUER, E.; WOOD, C. E.; GASSER, O.; DZHELALI, M.; ANCELET, L. R. et al. Dendritic cell vaccination combined with temozolomide retreatment: results of a phase I trial in patients with recurrent glioblastoma multiforme. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 121, n.2, p. 319-29, 2015.

ISHIKAWA, E.; MURAGAKI, Y.; YAMAMOTO, T.; MARUYAMA, T.; TSUBOI, K.; IKUTA, S. et al. Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. **Journal of Neurosurgery**, v. 121, p. 543-553, 2014.

KIRKIN, A. F.; DZHANDZHUGAZYAN, K. N.; GULDBERG, P.; FANG, J. J.; ANDERSEN, R. S.; DAHL, C. et al. Adoptive cancer immunotherapy using DNAdemethylated T helper cells as antigen-presenting cells. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 785-797, 2018.

KONG, D. S.; NAM, D. H.; KANG, S. H.; LEE, J.W.; CHANG, J H.; KIM, J. H. et al. Phase III randomized trial of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy for newly diagnosed glioblastoma in Korea. **Oncotarget**, v. 8, p. 7003-7013, 2017.

LIAU, L. M.; ASHKAN, L.; TRAN, D. D.; CAMPAN, J. L.; TRUSHEIM, J. E.; COBBS, C. S. et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, p. 142-151, 2018.

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

LOUIS, D. N.; PERRY, A.; REIFENBERGER, G.; VON DEIMLING, A.; FIGARELLA-BRANGER, D.; CAVENEE, W. K. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. **Acta neuropathologica**, v.131, n.6, p.803-20, 2016.

MITCHELL, D. A.; BATICH, K. A.; GUNN, M. D.; HUANG, M. N.; SANCHEZ-PEREZ, L.; NAIR, S. K. et al. Tetanus toxoid and CCL3 improve dendritic cell vaccines in mice and glioblastoma patients. **Nature**, v. 519, n.7543, p. 366-9, 2015

O'ROURKE, D. M.; NASRALLAH, M. P.; DESAI, A.; MELENHORST, J. J.; MORRISSETTE, J. J. D.; MARTINEZ-LAGE, M. et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 399, p. 399-415, 2017.

OJI Y, HASHIMOTO N, TSUBOI A, MURAKAMI Y, IWAI M, KAGAWA N. et al. Association of WT1 IgG antibody against WT1 peptide with prolonged survival in glioblastoma multiforme patients vaccinated with WT1 peptide. **International Journal of Cancer**. v.139, 2016, p. 1391–1401

OKADA, H.; BUTTERFIELD, L. H.; HAMILTON, R. L.; HOJI, A.; SAKAKI, M.; AHN, B. J.; KOHANBASH, G. et al. Induction of robust type-I CD8+ T-cell responses in WHO grade 2 low-grade glioma patients receiving peptide-based vaccines in combination with poly-ICLC. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 16, p. 110-118, 2015.

OMURO, A.; VLAHOVIC, G.; LIM, M.; SAHEBJAM, S.; BAEHRING, J.; CLOUGHESY, T. et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase 1 cohorts of CheckMate 143. **Neuro-Oncology**, v. 20, n. 5, p. 674-686, 2018.

PHUPHANICH, S.; WHEELER, C. J.; RUDNICK, J. D.; MAZER, M.; WANG, H.; NUNO, M. A. et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v. 62, p. 1-11, 2013.

POLLACK, I. F.; JAKACKI, R. I.; BUTTERFIELD, L. H.; HAMILTON, R. L.; PANIGRAHY, A.; POTTER, D. M. et al. Antigen-specific immune responses and clinical outcome after vaccination with glioma-associated antigen peptides and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in children with newly diagnosed malignant brainstem and nonbrainstem gliomas. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, p. 1-10, 2014.

PRINS, R. M.; WANG, X.; SOTO, H.; YOUNG, E.; LISIERO, D. N.; FONG, B. et al. Comparison of glioma-associated antigen peptide-loaded versus autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination in malignant glioma patients. **Journal of Immunotherapy**, v.36, n.2, p.152–157, 2013.

REAP, E. A.; SURYADEVARA, C. M.; BATICH, K. A.; SANCHEZ-PEREZ, L.; ARCHER, G. E.; SCHMITTLING, R. J. et al. Dendritic cells enhance polyfunctionality of adoptively transferred T cells which target

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
cytomegalovirus in glioblastoma. **Cancer Research**, v. 78, n. 1, p. 256-264, 2018.

SCHUESSLER, A.; SMITH, C.; BEAGLEY, L.; BOYLE, G. M.; REHAN, S.; MATTHEWS, K. et al. Autologous T-cell therapy for cytomegalovirus as a consolidative treatment for recurrent glioblastoma. **Cancer Research**, v.74, p. 3466-3476, 2014.

SCHUSTER, J.; LAI, R. K.; RECHT, L. D.; REARDON, D. A.; PALEOLOGOS, N. A.; GROVES, M. D. et al. A phase II, multicenter trial of rindopepimut (CDX-110) in newly diagnosed glioblastoma: the ACT III study. **Neuro Oncology**, v. 17, p. 1-8, 2015.

TANAKA, M.; TSUNO, N. H.; FUJII, T.; TODO, T.; SAITO, N.; TAKAHASHI, K. Human umbilical vein endothelial cell vaccine therapy in patients with recurrent glioblastoma. **Cancer Science**, v. 104, n.2, p. 200-205, 2013.

URSU, R.; CARPENTIER, A.; METELLUS, P.; LUBRANO, V.; LAIGLE-DONAHEY, F.; CAPELLE, L. et al. Intracerebral injection of CpG oligonucleotide for patients with de novo glioblastoma: a phase II multicentric, randomised study. **European Journal of Cancer**, v. 73, p. 30-37, 2017.

VIK-MO, E. O.; NYAKAS, M.; MIKKELSEN, B. V.; MOE, M. C.; DUE-TONNESEN, P.; SUSO, E. M. et al. **Cancer Immunol Immunother**, v. 62, p.1-11, 2013.

WELLER, M.; BUTOWSKI, .; TRAN, D. D.; RECHT, L. D.; LIM, M.; HIRTE, H. et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 10, p. 1373-1385, 2017.

WESTPHAL, M.; HEESE, O.; STEINBACH, J. P.; SCHNELL, O.; SCHACKERT, G.; MEHDORN, M. et al. A randomised, open label phase III trial with nimotuzumab, an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in the treatment of newly diagnosed adult glioblastoma. **European Journal of Cancer**, v. 51, n. 4, p. 522-32, 2015.

YAO, Y.; LUO, F.; TANG, C.; CHEN, D.; QIN, Z.; HUA, W. et al. Molecular subgroups and B7-H4 expression levels predict responses to dendritic cell vaccines in glioblastoma: an exploratory randomized phase II clinical trial. **Cancer Immunology and Immunotherapy**, v.67, n. 11, p. 1777-1788, 2018.

## CAPÍTULO 70

# USO DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE SÍNDROMES DOLOROSAS

Lara Izabel Pires CÂNDIDO <sup>1</sup>

Djalma Gomes Xavier FILHO <sup>1</sup>

Reinaldo Borges ANDRADE <sup>1</sup>

Guilherme Bezerril DUTRA <sup>1</sup>

Diogo Vilar da FONSÊCA <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Medicina, UNIVASF; <sup>2</sup> Professor do curso de medicina, UNIVASF; <sup>3</sup>

lara.izabel@hotmail.com

**RESUMO:** Canabidiol é um dos 21 compostos encontrados na *Cannabis sativa* responsável por ativar receptores no ser humano que, uma vez ativados, vão contribuir para efeitos analgésicos e possibilitar tratamento alternativo para diversas síndromes dolorosas, principalmente as não resolutivas com métodos e medicamentos tradicionais, como opióides e antiinflamatórios. Por isso, o atual trabalho pretende analisar quais estudos foram feitos nos últimos cinco anos acerca do uso do canabidiol no tratamento da dor. Para tal, fez-se o levantamento dos artigos publicados nesse período indexados à plataforma do PubMed que correspondiam aos descritores “cannabidiol”, “treatment” e “pain”. Num primeiro momento, obteve-se um total de 116 artigos, apesar de apenas 38 se enquadrarem nos critérios do atual estudo. Desses, dezesseis artigos abordavam os efeitos gerais do canabidiol, enquanto seis estavam associados ao tratamento do câncer. Já as patologias citadas, a principal foi a Esclerose Múltipla, totalizando dez artigos abordando aspectos farmacológicos do composto. Nessa perspectiva, conclui-se que o canabidiol exibe um amplo espectro de ação, com grande potencial terapêutico, tornando-se extremamente útil quando os tratamentos convencionais não conseguem trazer alívio sintomatológico

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA para o paciente. Entretanto, também é importante destacar a necessidade de estudos mais aprofundados sobre a utilização do fármaco em amostras populacionais maiores, para conseguir esclarecer de maneira adequada possíveis interações e ações medicamentosas.

**Palavras-chave:** Canabidiol. Tratamento. Dor.

## 1 INTRODUÇÃO

Canabinoide é um termo genérico que corresponde aos 21 compostos terpeno-fenólicos encontrados na planta *Cannabis sativa*. Essas substâncias possuem papel na ativação de receptores canabinoides CB1 e CB2. Estes, quando ativados, promovem os efeitos analgésicos no tratamento de diversas síndromes dolorosas. (DA SILVA et al, 2015) Além da analgesia promovida, alguns canabinoides têm demonstrado efeitos anti ansiolíticos, antidepressivos, anti-inflamatórios, neuroprotetores e imunomoduladores (HAMMELL et al, 2016). Ensaios clínicos de grande porte são necessários para melhor estudar esses efeitos nos pacientes. Entretanto, existem estudos que comprovam o avanço na qualidade de vida, sobretudo para diminuição da perturbação do sono e melhoria do estado geral dos pacientes com dor não aliviada por opióides (LICHTAMAN et al, 2018) .

As substâncias comumente usadas para o tratamento da dor moderada a severa são: anti-inflamatórios e opioides. Para o alívio da dor neuropática, a terapia é baseada no uso de antidepressivos e anti-epilépticos. Todavia, esses medicamentos são responsáveis por um alívio da dor de apenas 40-50% e trazem consigo uma série de reações adversas. Por essa razão, novos compostos analgésicos são necessários, tanto para o alívio considerável da dor, quanto



TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA para diminuição dos efeitos adversos no tratamento. (SILVA et al, 2017) Contudo, o desenvolvimento de testes para descoberta de novos compostos com potencial analgésico é muito complexo, uma vez que a dor possui fisiopatologia diversa e múltiplas etiologias. (ELLIS et al, 2018)

Sabe-se que a Cannabis tem sido usada para o tratamento de dor por muito tempo. Estudos comprovaram o efeito antinociceptivo do constituinte  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) para dor crônica e aguda em modelos animais e humanos. O canabidiol (CBD), outro componente abundante da espécie *Cannabis sativa*, tem um alto potencial terapêutico em muitas condições, inclusive nas síndromes dolorosas, e diminui o efeito psicoativo do THC quando usados em combinação. (SILVA et al, 2017)

O canabidiol (CBD) demonstra efeitos antiinflamatórios, imunomoduladores (THAPA et al, 2018) e antialodínicos em pacientes com quadro algico crônico (CASEY; ATWAL; VAUGHAN, 2017), porém sua propriedade analgésica, especificamente, ainda é controversa (GENARO et al, 2017). Diante disso, o objetivo deste capítulo é, através de uma revisão da literatura, publicada nos últimos cinco anos, conhecer os efeitos do canabidiol nas diversas síndromes dolorosas.

## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Utilizou-se da plataforma do PubMed para a consulta dos artigos relacionados ao uso do canabidiol no tratamento da dor. Para tal, usou-se os descritores “cannabidiol”, “treatment” e “pain” na pesquisa, nessa ordem, em inglês para conseguir maior número de artigos relacionados ao tema. Considerando o grande número de artigos encontrados na busca, decidiu-se limitar os achados nos últimos cinco anos, época em que

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA tiveram maior frequência de artigos indexados. De tal forma, obteve-se 116 trabalhos e os autores decidiram por excluir os artigos que não se enquadravam na área da medicina e os artigos de revisão, já que esses apresentavam suas próprias nuances.

Passada a primeira etapa de escolha, agrupou-se os 38 artigos finais e resultados de acordo com a área de investigação promovido pelos estudos, totalizando as sete seções principais que serão abordados no atual capítulo.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Nos últimos cinco anos, os estudos sobre os efeitos do canabidiol aumentaram consideravelmente, apesar de ainda carecer de dados e pesquisas mais profundas. As principais patologias exploradas foi a esclerose múltipla, seguida da artrite. Além dessas, também foram encontrados estudos sobre problemas pós intervenção médica, tal como no auxílio dador causada pós vacinação. No geral, são problemas de caráter crônico e que a sintomatologia não é facilmente tratada com os medicamentos usuais (anti-inflamatórios ou opióides).

#### **Efeito do canabidiol na dor**

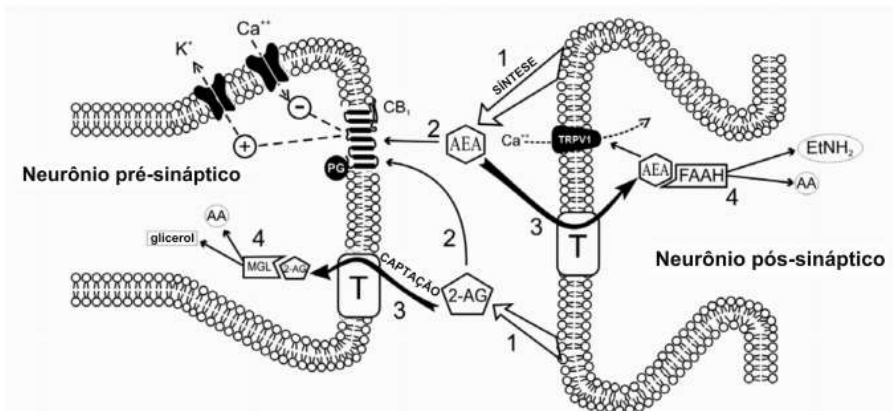
O efeito geral do canabidiol na dor ocorre através da ativação do sistema endocanabinoide, com consequentes modulações do estímulo doloroso, a partir da ligação aos receptores canabinoides acoplados à proteínas G, inibitórios à atividade da adenilatociclase (THAPA et al, 2018).

Os receptores canabinoides CB1 e CB2 estão presentes em diferentes concentrações ao longo dos sistemas nervosos central e periférico e do sistema imune (SERPELL et al, 2014). O receptor CB1 está localizado principalmente no sistema

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA

nervoso central, em particular no córtex cerebral, estriado, cerebelo, hipocampo, amígdala, substância cinzenta periaquedutal e interneurônios espinais (DA SILVA et al, 2015) e apresenta função importante na cognição, memória, aprendizagem, emoção, humor, atividade motora e motivação (SILVA, et al 2017). Está expresso principalmente nas membranas pré-sinápticas de neurônios centrais e periféricos e sua ativação por sinalização retrógrada leva à abertura dos canais de potássio, hiperpolarização do terminal pré-sináptico, fechamento dos canais de cálcio e inibição da liberação de neurotransmissores inibitórios e excitatórios. Já o receptor CB2 está em grande concentração no sistema imune e sua ativação resulta em inibição da liberação de citocinas, assim como a migração de macrófagos e neutrófilos (THAPA et al, 2018). Além disso, foi demonstrado que os efeitos analgésicos resultantes da ativação deste receptor em comparação ao CB1 geram maior atenuação da ativação microglial, logo há o benefício de potencialmente evitar os efeitos psicoativos dos agonistas CB1, provocados pelo THC (SILVA et al, 2017).

**Figura 1.** Esquema representativo do sistema endocanabinoide.



Fonte: SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabricio A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, 2010.

O canabidiol (CBD) demonstrou benefícios antiinflamatórios, imunomoduladores (THAPA et al, 2018) e antialodínicos em pacientes com dor neuropática crônica (CASEY; ATWAL; VAUGHAN, 2017), porém sua propriedade analgésica ainda é controversa (GENARO et al, 2017). O CBD ainda não possui mecanismo de ação totalmente elucidado, entretanto estudos comprovam que há bloqueio da recaptação de anandamida e inibição da hidrolase de amido de ácido graxo. Além disso, o canabidiol mostrou-se importante na excitação de propriedades agonistas de receptores 5-HT<sub>1A</sub> (DE GREGÓRIO et al, 2018) e age como antidepressivo específico através da interação com a liberação catecolaminérgica de dopamina e acetilcolina. O canabidiol não ativa os receptores CB<sub>1</sub> e CB<sub>2</sub>, porém inibe a degradação endocanabinoide e interage com sistemas de sinalização não-endocanabinoide, como ação via

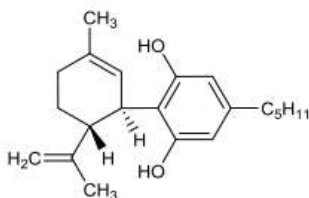
TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA receptores TRPV1. Além disso, os fitocanabinoides (canabinoides derivados da planta) possuem ação anti-artrítica, ansiolítica, anticonvulsivante, neuroprotetora e inibitória da produção de citocinas pró-inflamatórias (NEELAKANTAN et al, 2015; LI et al, 2018).

**Figura 2.** Planta *Cannabis sativa*.



Fonte: MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 2-13, 2017.

**Figura 2.** Estrutura química do canabidiol (CBD)



Fonte: MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 2-13, 2017.

## **Dor neuropática associada à quimioterapia**

A dor neuropática associada à quimioterapia é uma consequência do uso de agentes quimioterápicos como, taxanos, agentes de platina e vinca alcalóides. Essas substâncias possuem efeito tóxico, possivelmente, por afetar a síntese de DNA, os microtúbulos e as mitocôndrias. Tais alterações levam a um estresse oxidativo tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, o que causa inflamação. Em decorrência disso, pode haver atividade espontânea acompanhada de hipersensibilização dos nervos periféricos, e, além disso, uma excitação exagerada das vias nervosas da medula espinhal. (KING et al, 2017). As mudanças nas vias inibitórias descendentes de sinalização dolorosa podem ter como resultado alterações nas vias noradrenérgicas e serotoninérgicas, o que amplifica consideravelmente a sensibilização central. (WARD et al, 2014)

Os medicamentos mais utilizados incluem a nortriptilina, gabapentina e lamotrigina. Estas drogas são eficientes para outros tipos de dores neuropáticas, mas não o são para a síndrome algica causada por quimioterápicos contra o câncer. Não há tratamento considerado efetivo para esse tipo de dor. Entretanto os canabinóides têm mostrado potencial em várias síndromes clínicas, inclusive, por seu efeito analgésico. (HARRIS et al, 2016) Estudos realizados em ratos comprovaram a ação supressora da dor neuropática causada por toxicidade, injúria ao nervo e por mudanças metabólicas. Ward et al (2014), em seu estudo pré-clínico, demonstrou que o cannabidiol tem uma ação neuroprotetora, realizada parcialmente através dos receptores 5-HT1A. Além disso, identificou-se que o tratamento com o cannabidiol não altera outras funções do sistema nervoso, como a função cognitiva, e,

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
por essa razão, pode atuar como adjuvante de agentes quimioterápicos. O cannabidiol quando combinado com o quimioterápico paclitaxel, no estudo, atuou sinergicamente para inibição da viabilidade da célula cancerígena. Dessa maneira, essas drogas combinadas podem ser seguras para tratamento e prevenção da dor neuropática causada pelo câncer.

King et al (2017) realizou um estudo para analisar a potência, eficácia e sinergia da combinação de agonistas dos receptores CB1 e CB2 em prevenir as dores causadas pelo tratamento com paclitaxel. Somado a isso, foi testada a eficácia de doses selecionadas de CBD, THC e a combinação desta para prevenção das neuropatias decorrentes do tratamento com oxaliplatina e vincristina. Os dois fitocannabinóides apresentaram curvas de dose resposta trifásica muito semelhantes, com dois picos, um em 1-2,5 mg/kg e o outro em 10-20 mg/Kg. A dose necessária de CBD para impedir completamente o desenvolvimento de sensibilidade mecânica seguida do tratamento com paclitaxel foi de 1mg/Kg em ratos machos. Porém, em estudos anteriores a este, em ratos fêmeas a dose de 10 mg/Kg. Isso mostra que o potencial de eficácia do CBD aparenta ser dependente do sexo (KING et al, 2017).

Para o THC isolado, os resultados são bastante semelhantes ao CBD. As doses necessárias para impedir o desenvolvimento de sensibilidade mecânica causada pela administração de paclitaxel foi de 2.5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg. Portanto, o CBD e THC são aproximadamente equipotente e possuem quase a mesma efetividade para prevenir o desenvolvimento da síndrome neuropática dolorosa. Quando combinados o THC e o CBD são ainda mais eficazes que o uso destes em separado. Uma dose de 0,32 mg/kg (0,16 mg/Kg de THC e 0,16 mg/Kg de CBD) foi suficiente para inibir a sensibilização mecânica causada pelo quimioterápico

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA paclitaxel. Portanto, estudos clínicos podem ser realizados utilizando doses baixas destes medicamentos, tanto por seu efeito isolado em doses menores, quanto por seu efeito na combinação de THC e CBD. (KING et al, 2017)

Em relação às dores causadas pelo uso da oxaliplatina, os resultados mostraram que o CBD é efetivo na prevenção, entretanto, os mecanismos de ação são diferentes, sobretudo por causa da diferença do perfil da curva dose-resposta. Por outro lado, o THC na dose de 10 mg/Kg não foi significativamente importante para a neuropatia induzida por oxaliplatina. Porém, a combinação de doses mais baixas de 0,16mg/kg de CBD e 0,16 mg/kg de THC apresentou um efeito importante na prevenção do quadro doloroso. No que diz respeito às dores induzidas pelo vincristine, CBD não se mostrou eficaz, assim como, a combinação de doses mais baixas 0,16 mg/kg de CBD e 0,16 mg/kg de THC. Todavia, a administração isolada de THC em uma dose de 10 mg/kg foi efetivo na prevenção da neuropatia causada por essa droga. (KING et al, 2017)

Harris et al (2016)relataram haver eficácia do uso de THC e CBD isolados no tratamento de dores induzidas pelo quimioterápico cisplatina, porém a combinação THC e CBD não foi eficiente nesse estudo. Os resultados sugerem que combinações de canabinóides, como o Sativex<sup>®</sup>, pode não ser necessária para tratamento da dor neuropática causada pela quimioterapia. Além disso, os resultados sugeriram não haver efeito profilático no uso do THC ou CBD para o tratamento quimioterápico.

## **Uso do canabidiol na dor neuropática associada à esclerose múltipla**



A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, de caráter crônico e multifatorial, que resulta em destruição da mielina dos neurônios. Apesar da fisiopatologia não bem esclarecida, acredita-se ocorrer uma inflamação crônica contra a bainha de mielina, mediada principalmente pelas células T. Trata-se da desordem neurológica não traumática mais comum em jovens adultos, afetando mais de 2 milhões de indivíduos em todo o mundo (PAOLICELLI et al, 2016). Afeta mais mulheres que homens, numa proporção de 2:1 e apresenta sintomas variados que incluem hiper-reflexia, espasticidade e dor (VERMERSCH, 2016)

A espasticidade é tida como o aumento do tônus muscular (com hipertonía e hiperreflexia), levando a uma rigidez involuntária no momento da contração do músculo. É o sintoma mais comum da EM que resulta em anormalidades na postura, dor e espasmos, além de disfunção urinária (FERRE et al, 2016). Em nove anos do decorrer da doença, 50% dos pacientes exibem esse quadro (PAOLICELLI et al, 2016), usualmente nos membros inferiores, mas também pode atingir os membros superiores e o tronco. Já em relação às síndromes dolorosas que o indivíduo pode experimentar, são três principais: central, quando iniciada por lesão do Sistema Nervoso Central, contabiliza 70% dos casos; dor musculoesquelética, engloba espasticidade; e mista, quando abrange dor neuropática e não neuropática (RUSSO et al, 2016). Também, acredita-se que normalmente a dor relatada seja mista, associando origem nociceptiva, neuropática, tão como resultado de desinibição do sistema cortico-espinal (TURRI, 2018).

Atualmente, as opções de terapia para o quadro clínico incluem fisioterapia, medicação oral (antiespasmódicos a antidepressivos) e, até mesmo, injeções de toxina botulínica.

Devido a limitação disponível nas medidas supracitadas, não tão eficazes e frequentemente com vários efeitos adversos, novos estudos buscam estabelecer a eficácia do uso do 9-delta-tetrahydrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD) como possíveis substitutos terapêuticos, devido seu já comprovado efeito na modulação da dor. Estudos apontam que a mistura de THC e CBD, na proporção 1:1 é responsável por agir nos receptores CB1 e CB2 e, esta última, estaria expressa em grande escala nas células imunes, contribuindo para a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias (SANTORO, 2017). Com isso, ao utilizar o componente agonista desse receptor, estaria se estimulando um controle da resposta imunológica, como já descrito em alguns modelos com testes em animais (FELIÚ et al, 2015). Em paralelo, a atuação no CB1 seria responsável por modular a nocicepção, estando presente nas áreas que interpretam a dor no cérebro (RUSSO et al, 2016; TURRI et al, 2018).

Com a inibição da inflamação, além dos efeitos secundários do composto, a composição THC/CBD mostrou-se útil no controle dos sinais e sintomas da Esclerose. Segundo um estudo italiano, com uso controlado do composto, após 4 semanas 71% dos pacientes apresentaram melhora na espasticidade, enquanto sentiam baixos efeitos colaterais (FERRÉ et al, 2016). Ademais, no que dizia respeito à dor, utilizando a escala de 0 a 10, a média dos valores foi de 4,2 pontos (antes do início do tratamento) para 3,3 (4ª semana de uso do composto), sendo considerado uma variação clínica significativa para os autores. Após as 14 semanas de terapia com a droga, essa média reduzia ainda mais, chegando a 2,9 na escala. Paralelamente, Turri et al (2018), em sua pesquisa com um grupo menor de pacientes (28 indivíduos), evidenciou a redução de 3,06 pontos na média da escala antes e depois do

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
uso da medicação. Tais dados acabam por corroborar com outros estudos previamente feitos, como um estudo utilizando placebo no Canadá que conseguiu confirmar a eficácia do THC/CBD na redução da dor neuropática (PAOLICELLI et al, 2016).

Concomitantemente, no quesito imunológico, um estudo realizado por Feliú et al (2015), utilizando animais infectados por TMEV-inoculado (mimetizando o processo inflamatório da esclerose múltipla), identificou que a associação THC:CBD pode alterar, reduzir a infiltração e concentração de linfócitos CD4 e CD8 na medula espinhal. Além de ser responsável por reduzir a expressão de proteínas associadas à resposta periférica, diminuir a atividade da IL-1, TNF-alfa e IFN-gama. Nessa mesma pesquisa, os autores também puderam perceber uma tendência à restauração da morfologia da mielina dos axônios no período crônico da doença, mesmo não sendo indicativo de regressão da doença seria interessante o papel neuroprotetor.

Com relação aos efeitos colaterais, a maior parte dos estudos apontaram para efeitos transitórios, brandos em sua maioria e passível de redução ao longo que se adaptava a dosagem do canabidiol. O mais comum sintoma encontrado por Ferrè et al (2016) foi confusão mental, seguido de tontura e fadiga. Além desses, Russo et al (2016) também cita a boca seca como um efeito comum encontrado na sua análise. Entretanto, deve-se avaliar a presença de efeitos adversos mais graves como ideação suicida, parada cardíaca e outros distúrbios neurológicos/psiquiátricos (RUSSO et al 2016; FERRÈ et al, 2016).

Dessa forma, apesar da necessidade de maiores estudos pós-clínicos para comprovar os efeitos do uso de canabidiol associado com 9-delta-tetrahydrocannabinol em

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
pacientes com esclerose múltipla, fica evidente a resposta positiva no curso da doença e no controle dos sinais e sintomas. Como aponta Russo (2016), as respostas ao tratamento do quadro clínico são mais efetivas, dependendo de quanto antes se inicia o uso da THC/CBD, menor período de manifestação do quadro clínico e menor a idade do paciente tratado.

### **Uso de canabidiol na artrite e osteoartrite**

A dor articular é uma das dores mais prevalentes na sociedade. A principal causa da artrite e da osteoartrite é o envelhecimento e o desgaste articular. O tratamento comumente indicado para a artrite e osteoartrite (OA) é o uso de Anti-inflamatório não—esteroidal (AINES) combinado com aplicação de injeções contendo fusão de proteínas que sequestram a maioria das citocinas pró-inflamatórias, principalmente o Fator de necrose tumoral (TNF-alfa) na articulação atingida (HAMMELL et al, 2016).

Dois estudos norte-americanos demonstraram a eficácia no tratamento de dores relacionadas à artrite e osteoartrite com óleo da cannabis. Ambos os estudos utilizaram ratos como modelo clínico. O primeiro estudo analisou o uso de adesivos transdérmico com CBD em camundongos para redução da dor e inflamação, além de avaliar qualquer efeito adverso que o animal possa apresentar no joelho com artrite. Foi aplicado o gel de CBD durante 4 dias consecutivos após a indução da artrite no camundongo, medido a circunferência articular e feito cortes histológicos para evidenciar o nível da inflamação. O estudo encontrou uma redução significativa do edema na articulação e do total de biomarcadores inflamatórios (HAMMELL et al, 2016). Já o segundo, houve a indução de osteoartrite em ratos machos da espécie Wistar a partir de injeções intra-articular de monoiodoacetato de sódio durante 14

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
dias. Posteriormente, foi avaliado parâmetros ligados à dor, migração leucocitária e fluxo sanguíneo na inflamação articular aguda, a partir da aplicação de injeções com concentrado de canabidiol. O resultado mostrou inicialmente a inibição da dor e da sensibilização periférica, além da diminuição da hiperemia e migração leucocitária na articulação do rato com OA (PHILPOTT et al, 2017).

### **Uso do canabidiol associado a pacientes pós intervenção médica**

A dor persistente pós intervenção médica é uma condição complexa e que interfere diretamente na qualidade de vida do paciente. Os tratamentos convencionais utilizados na medicina são muitas vezes ineficazes para a resolução definitiva do quadro. Além disso, condições relacionadas ao uso excessivo de medicamentos é um desafio no sucesso terapêutico (PALMIERE et al, 2017). A partir das evidências nos estudos de Palmiere (2017) e Montello (2018), o uso do CBD tem demonstrado eficácia em algumas circunstâncias como na Síndrome pós laminectomia e em dores relacionadas à vacinação contra Papilovirus Humano (HPV), configurando uma alternativa viável de tratamento.

A síndrome pós laminectomia (SPL) é definida pela Associação Internacional para o Estudo da Dor como “uma dor espinhal de origem desconhecida que persiste apesar da intervenção ou aparecendo após a intervenção cirúrgica para dor na coluna originalmente na mesma localização topográfica”. Algumas condições foram identificadas entre as possíveis causas para esta síndrome como por exemplo: Fibrose epidural, estenose do canal vertebral, estenose de forame, recorrente herniação ou degeneração do disco vertebral, instabilidade

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA vertebral, dor articular facetária, dor articular sacroilíaca, discite, aracnoidite e outras causas (MONDELLO et al, 2018).

As estratégias terapêuticas atuais para o (SPL) incluem medicamentos antidepressivos, antiepilépticos, estimulação cerebral, estimulação da medula espinhal, injeções intratecais e epidural, cirurgia da coluna, aconselhamento e exercício físico. Uma nova proposta terapêutica é o uso do CBD no tratamento das dores refratárias relacionadas à realização da laminectomia. Um estudo italiano sugere que a combinação THC / CBD como forma de tratamento pode representar uma inovação e estratégia válida para tratar sintomas incapacitantes representados por dor, náusea e distúrbios do sono em pacientes com SPL. Foi visto que o uso contínuo e fixo de THC/CBD reduziu a dor crônica refratária apresentada pelos pacientes com SPL. Sendo assim, nesses pacientes o tratamento com CBD pode contribuir positivamente para uma melhor qualidade de vida. (MONDELLO et al, 2018).

Outra condição relacionada à procedimentos médicos é a síndrome disautômica após vacinação contra o HPV. O estudo de Palmieri (2017) relacionou o uso do óleo da cannabis contendo canabidiol no tratamento de dores relacionadas à imunização com a vacina contra HPV em mulheres. Foi visto a eficácia na redução das dores e sintomas relacionado à inflamação local.

Sendo assim, a perspectiva terapêutica do uso do CBD é promissora, visto que há uma redução substancial dos efeitos adversos comparado com os tratamentos padrão utilizados na medicina na tentativa de resolutividade de sintomas apresentados por pacientes após procedimentos médicos.

## **Uso de canabidiol em epidermolisebolhosa**

Epidermolisebolhosa (EB) é um grupo de dermatose congênita que afeta a pele e mucosa causada por defeitos herdados em proteínas entre a derme e a epiderme fazendo com que haja fragilidade na pele e predisposição à formação de bolhas, reação atópica e feridas em pequenos traumas. Existe mais de 4 subtipos maiores na EB, baseando na proteína na qual a junção derme-epiderme está alterada (CHELLIAH et al, 2018).

O uso do óleo de canabidiol (CBD) tem seu uso popularmente aumentado por pacientes com problemas no sono, ansiedade e dores crônicas. Apesar dos estudos terem demonstrado o uso para relaxamento e efeito anti-inflamatório, existe uma lacuna nos dados clínicos. Uma nova proposta terapêutica apresentada por um estudo norte-americano demonstrou a eficácia do uso do CBD via spray, óleo e creme de uso tópico sobre a área atingida com EB, evidenciando resposta clínica satisfatória na redução de dores e sinais de inflamação ligado à patologia (CHELLIAH et al, 2018).

## **4 CONCLUSÕES**

Nesta perspectiva, é possível concluir que o uso do Canabidiol exibe um amplo espectro de efeitos farmacológicos, com múltiplos locais de ação e extenso potencial terapêutico. A partir dos estudos levantados, percebe-se a diversidade no que diz respeito aos sistemas abrangidos pelo fármaco no corpo humano, destacando-se: sistema gastrointestinal, nervoso, muscular e imunológico. A atuação inclui efeitos anti-inflamatórios e anti-nociceptivos, além da atividade neuroprotetora, evidenciada em alguns casos. Ou seja, a utilização do CBD como via terapêutica alternativa pode ser mais uma saída na busca de se evitar os possíveis efeitos

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA colaterais dos fármacos comumente utilizados nas patologias supracitadas (AINES, corticosteroides, opióides, etc). Ademais, nota-se a necessidade de melhores e mais profundas pesquisas a respeito da medicalização do composto em questão, já que o número de artigos abordando a temática foi baixo e com limitações no tamanho da amostra.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRITCH, Stevie C. et al. Cannabidiol- $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol interactions on acute pain and locomotor activity. **Drug and alcohol dependence**, v. 175, p. 187-197, 2017.

CASEY, Sherelle L.; ATWAL, Nicholas; VAUGHAN, Christopher W. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. **Pain**, v. 158, n. 12, p. 2452-2460, 2017.

CHELLIAH, Malcolm P. et al. Self-initiated use of topical cannabidiol oil for epidermolysis bullosa. **Pediatric dermatology**, 2018.

DA SILVA, Juliana Almeida et al. Dissociation between the panicolytic effect of cannabidiol microinjected into the substantia nigra, pars reticulata, and fear-induced antinociception elicited by bicuculline administration in deep layers of the superior colliculus: the role of CB1-cannabinoid receptor in the ventral mesencephalon. **European journal of pharmacology**, v. 758, p. 153-163, 2015.

GREGORIO, Danilo de et al. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. **Pain**, [s.l.], p.1-39, ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>.

ELLIS, L.d. et al. Comparison of cannabinoids with known analgesics using a novel high throughput zebrafish larval model of nociception. **Behavioural Brain Research**, [s.l.], v. 337, p.151-159, jan. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.09.028>.

FANELLI, Guido et al. Cannabis and intractable chronic pain: an explorative retrospective analysis of Italian cohort of 614 patients. **Journal of pain research**, v. 10, p. 1217, 2017.

FELIÚ, A. et al. A Sativex®-like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis. **British journal of pharmacology**, v. 172, n. 14, p. 3579-3595, 2015.



TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
FERRÊ, Laura et al. Efficacy and safety of nabiximols (Sativex®) on multiple sclerosis spasticity in a real-life Italian monocentric study.

**Neurological Sciences**, v. 37, n. 2, p. 235-242, 2016.

GAJOFATTO, Alberto. Refractory trigeminal neuralgia responsive to nabiximols in a patient with multiple sclerosis. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 8, p. 64-65, 2016.

GENARO, Karina et al. Cannabidiol Is a Potential Therapeutic for the Affective-Motivational Dimension of Incision Pain in Rats. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 391, 2017.

GONÇALVES, Thais Cristina Teixeira et al. Cannabidiol and endogenous opioid peptide-mediated mechanisms modulate antinociception induced by transcutaneous electrostimulation of the peripheral nervous system.

**Journal of the neurological sciences**, v. 347, n. 1-2, p. 82-89, 2014.

HAMMELL, D. C. et al. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis. **European Journal of Pain**, v. 20, n. 6, p. 936-948, 2016.

HARRIS, Hannah M. et al. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on cisplatin-induced neuropathy in mice. **Planta medica**, v. 82, n. 13, p. 1169-1172, 2016.

KING, Kirsten M et al. Single and combined effects of Δ9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 174, n. 17, p.2832-2841, 27 jul. 2017. Wiley.<http://dx.doi.org/10.1111/bph.13887>.

LEHMANN, Christian et al. Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 64, n. 4, p. 655-662, 2016.

LI, Hongbo et al. The non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol (CBD) attenuates pro-inflammatory mediators, T cell infiltration, and thermal sensitivity following spinal cord injury in mice. **Cellular immunology**, v. 329, p. 1-9, 2018.

LICHTMAN, Aron H. et al. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Nabiximols Oromucosal Spray as an Adjunctive Therapy in Advanced Cancer Patients with Chronic Uncontrolled Pain.

**Journal Of Pain And Symptom Management**, [s.l.], v. 55, n. 2, p.179-188.1, fev. 2018. Elsevier

BV.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.09.001>.

MARKOVÁ, Jolana et al. Sativex® as Add-on therapy Vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. **International Journal of Neuroscience**, n. just-accepted, p. 1-26, 2018.

MORENO-MARTET, Miguel et al. The disease-modifying effects of a Sativex-like combination of phytocannabinoids in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis are preferentially due to Δ9-

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA tetrahydrocannabinol acting through CB1 receptors. **Multiple sclerosis and related disorders**, v. 4, n. 6, p. 505-511, 2015.

NEELAKANTAN, Harshini et al. Distinct interactions of cannabidiol and morphine in three nociceptive behavioral models in mice. **Behavioural pharmacology**, v. 26, n. 3, p. 304-314, 2015.

PALMIERI, Beniamino; LAURINO, Carmen; VADALA, Maria. Short-Term Efficacy of CBD-Enriched Hemp Oil in Girls with Dysautonomic Syndrome after Human Papillomavirus Vaccination. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 19, n. 2, p. 79-84, 2017.

PAOLICELLI, Damiano et al. Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real-Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56, n. 7, p. 845-851, 2016.

PHILPOTT, Holly T.; O'BRIEN, Melissa; MCDOUGALL, Jason J. Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. **Pain**, v. 158, n. 12, p. 2442, 2017.

RUSSO, Margherita et al. Evaluating Sativex® in neuropathic pain management: a clinical and neurophysiological assessment in multiple sclerosis. **Pain Medicine**, v. 17, n. 6, p. 1145-1154, 2016.

SANTORO, Massimo et al. Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients. **Journal of the neurological sciences**, v. 379, p. 298-303, 2017.

SERPELL, M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. **European journal of pain**, v. 18, n. 7, p. 999-1012, 2014.

SILVA, Nicole R. et al. Antinociceptive effects of HUF-101, a fluorinated cannabidiol derivative. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 79, p.369-377, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.012>.

THAPA, Dinesh et al. The Cannabinoids  $\Delta$ 8THC, CBD, and HU-308 Act via Distinct Receptors to Reduce Corneal Pain and Inflammation. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 3, n. 1, p. 11-20, 2018.

TURRI, Mara et al. Pain Modulation after Oromucosal Cannabinoid Spray (SATIVEX®) in Patients with Multiple Sclerosis: A Study with Quantitative Sensory Testing and Laser-Evoked Potentials. **Medicines**, v. 5, n. 3, p. 59, 2018.

VERMERSCH, Patrick; TROJANO, Maria. Tetrahydrocannabinol: cannabidioloromucosal spray for multiple sclerosis-related resistant spasticity in daily practice. **European neurology**, v. 76, n. 5-6, p. 216-226, 2016.

TRATAMENTO DE GLIOMAS DE ALTO GRAU: REVISÃO SISTEMÁTICA  
WARD, Sara Jane et al. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT1A receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 171, n. 3, p.636-645, 13 jan. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12439>.

## CAPÍTULO 71

# USO DO IPÊ ROXO (TABEBUIA AVELLANEDAE) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Ivone Antônia de SOUZA <sup>1</sup>  
Marcela Albuquerque de OLIVEIRA <sup>2</sup>  
Marília Gabriela Muniz ARRUDA <sup>3</sup>  
Gisele Nayara Bezerra da SILVA <sup>3</sup>  
Fernanda Cicilia Aguiar de SOUZA <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professora Orientadora do DA/ UFPE; <sup>2</sup> Doutoranda em Ciências Farmacêuticas do DA/ UFPE; <sup>3</sup> Mestrandas em Morfotecologia do DHE/ UFPE; <sup>4</sup> Mestranda em Ciências Farmacêuticas DA/UFPE.  
ldesouza5@gmail.com

**RESUMO:** No Brasil é encontrado a maior biodiversidade de plantas do mundo. As plantas medicinais destacam-se por ter uma diversidade de usos. Algumas espécies têm se destacado por já apresentarem estudos científicos que comprovam sua eficácia no tratamento do câncer, entre elas a *Tabebuia Avellanedae*, conhecida popularmente como ipê roxo é uma planta nativa da América sendo encontrada no Brasil, pertencente à família Bignoniaceae. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa com a finalidade de reunir, avaliar e sintetizar informações que correlacionem a espécie botânica com o câncer. O processo metodológico se deu em realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados Periódico Capes Scielo, Lilacs, Medline e Science Direct no período de 2013 a 2018, utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”, utilizando como palavras chaves *Tabebuia avellanedae* e câncer”, em português, inglês e espanhol. Foram selecionados 9 artigos, que foram lidos na íntegra. O emprego desse método revelou que existe poucos artigos à

respeito dessa espécie botânica em relação a atividade anticancerígena.

**Palavras-chave:** Plantas medicinais. Câncer. Bignoniaceae.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é o nome designado para doenças que tem como principal característica o crescimento desordenado das células que invadem órgãos e tecidos, assim sendo denominado de maligno e ainda podendo espalhar-se para as demais regiões do corpo. Essa divisão celular geralmente é agressiva e incontrolável originando a neoplasia maligna. Se ocorrer apenas um acúmulo celular semelhante ao tecido original, designa-se como tumor benigno e geralmente não apresenta risco de vida (INCA, 2018).

Considerado uma das patologias em evidência na atualidade devido a sua complexidade e alta taxa de acometidos por esta enfermidade. Mundialmente o número de pessoas atingidas por esta doença chega a cerca de 12,4 milhões a cada ano, onde 7,6 milhões vão à óbito em decorrência de problemas relacionados ao câncer (SILVA et al., 2017). No Brasil o número de novos casos em 2018 e 2019 pode chegar a 600 mil (INCA, 2018). Sendo que os mais recorrentes são próstata e mama (INCA, 2018).

A busca por métodos que auxiliem no combate torna-se importantíssimo pelos agravos e transtornos que esta doença pode proporcionar. Os tratamentos mais comuns são a cirurgia e a quimioterapia, sendo optado de acordo com o tipo de câncer além da influência da localidade onde este se encontra bem como o seu tamanho (OLIVEIRA; MACHADO; RODRIGUES, 2014). Porém estes tratamentos podem corresponder de modo

insatisfatório, não desempenhando o esperado além de gerar efeitos indesejados (GUILARDUCCI, et al., 2016).

Como uma alternativa, as plantas medicinais podem se tornar ferramentas essenciais na busca de compostos que venham a exercer função antineoplásica. Visto que uma diversidade de compostos oriundos de plantas estão relacionadas a atividades biológicas de grande interesse (YU, et al., 2011).

O uso dessas plantas como terapia complementar é algo comum e bastante antigo entre as comunidades, e bem notável que o uso tem aumentado consideravelmente ao longo dos anos, principalmente em pacientes com câncer, além disso a empregabilidade destas na medicina tradicional, representa um importante recurso biológico (NETO; BARROS; SILVA, 2015).

A utilização de plantas bem como os fitoterápicos estão presentes na realidade de muitos brasileiros, que às colocam como artifício terapêutico para a manutenção da saúde, além de também estarem inseridas em alguns programas do Serviço Único de Saúde neste país (NASCIMENTO JÚNIOR et al., 2016). Desse modo estudos que abordem tal conhecimento tornam-se imprescindíveis, pois o conhecimento popular é riquíssimo.

Entre essas plantas que vem sendo utilizada nos tratamento do câncer destaca-se algumas espécies do gênero *Tabebuia*, entre elas *Tabebuia avellanedae* uma espécie pertencente à família Bignoniaceae compreende aproximadamente 82 gêneros e 827 espécies, esta planta é nativa do continente americano estando presente também no Brasil principalmente nas regiões nordeste, sudeste e centro-oeste (GLEHN; RODRIGUES, 2014).

Estudos de química e fotoquímica dessa família identificaram diversos compostos ativos isolados da casca e entrecasca, corroborando com as propriedades farmacológicas aplicadas na medicina popular como cumarinas, flavonóides, incluindo um corante amarelo, taninos, saponinas, resinas, naftoquinonas, xilodoina, um antibiótico natural, lapachol, a-lapachol, blapachol, cloro-hidro-lapachol, sais minerais: silício, cálcio, ferro, cobalto, vitaminas terpenóides, quinonas, flavonóides entre outros (SILVA et al., 2012).

O ipê roxo é amplamente empregado, sendo utilizado para fins medicinais como antitumoral, seus princípios ativos mais importantes, se encontram-se no corante amarelo existente no ceme do tronco, sendo hidro e álcool solúveis, são eles que conferem as atividades antineoplásicas, anti-tumoral, anticoagulante, antimalária, anti-inflamatória, antibiótica, hemorroidas, feridas infectadas, dermatoses, pruridos, coceiras, escrofulose, eczemas, escabiose, psoríase, tumores, leucorreia, blenorragia, inflamações da gengiva e da garganta, estomatite, aftas, herpes labial, anti-tumoral, imunoestimulante, citostático, neoplasias, afecções hepáticas e cardíacas e analgesia. (COELHO, et al., 2010; ARAÚJO; ALENCAR; GLEHN; RODRIGUES, 2012). Não existem relatos de contra indicação a amamentação, não deve ser usada durante a gestação, a planta tem efeito citostático (EPUB, 2008).

Diante da grande importância terapêutica relacionada a esta planta, este trabalho teve por objetivo fazer uma breve revisão na literatura científica referente ao uso da espécie *Tabebuia avellanedae*, conhecida popularmente como ipê roxo, sobre a sua ação atribuída como antitumoral, em virtude da sua

empregabilidade na medicina alternativa além dos demais estudos farmacológicos já realizados.

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

Para a revisão deste trabalho foram empregados os descritores em português, inglês e em espanhol, utilizando os operadores booleanos (operadores lógicos) “AND” e “OR. A busca foi realizada nas bases de dados online PubMed (U. S. National Library of Medicine e National Institutes of Health), Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), Lilacs (Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library onLine), Science Direct e Periódicos Capes no período de 2013 a 2018 (Tabela 1).

TABELA 1. Estratégia de busca na literatura.

Base de dados	Descritores em português	Descritores em inglês	Descritores em espanhol
PubMed; Medline; Lilacs; SciELO; Science Direct; Periódico CAPS.	Ipê-roxo. <i>Tabebuia avellaneda</i> .	Purple-lpe. <i>Tabebuia avellaneda</i> .	lpe-purpura. <i>Tabebuia avellaneda</i> .

### Critérios de Inclusão e Exclusão



Os critérios de inclusão dos estudos primários delimitados para a presente revisão foram: artigos científicos completos, comunicações (short communication) e relatos de casos em português, em espanhol e inglês e publicados no período de 2013 a 2018.

Foram excluídas as publicações que não se enquadraram no nível de critérios adotados e que não atendessem ao objetivo do trabalho.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A *Tabebuia avellanedae* como mostra na Figura 1 é bastante utilizada principalmente no que diz respeito aos seus isolados como a  $\beta$ -lapachona, alguns estudos sobre esta planta encontrados na literatura científica estão ilustrados na tabela 2.

**Figura 1.** *Tabebuia avellanedae*.



Fonte: Repositório da flora

A  $\beta$ -Lapachona está presente no ipê roxo de onde esta é extraída e é caracterizada como uma naftoquinona sendo adquirido a partir das folhas e cascas internas (Dias et al.,

2018). Este composto tem sido investigado devido a gravidade que patologias como câncer podem gerar e pelo difícil tratamento, principalmente em decorrência da metástase. Este processo surge em consequência do espalhamento destas células em outros locais formando tumores, pois estas células tumorais primárias perdem a adesão e em contrapartida ganham mobilidade (KEE et al., 2017).

A  $\beta$ -Lapachona tem sido avaliada em diversos estudos, seu potencial terapêutico é investigado em células cancerígenas humanas, e sua atividade anticancerígena e mecanismos de ação têm sido extensivamente estudado em vários tipos de câncer, incluindo adenocarcinoma de mama (SEOANE et al., 2013; YANG et al., 2017), carcinoma pulmonar (WANG et al., 2016), carcinoma esofágico, carcinoma da próstata (BEG et al., 2017), hepatocarcinoma, carcinoma colorretal (KEE et al., 2017), melanoma (BANG et al., 2016; KEE et al., 2017) e carcinoma epidermóide de boca (JEON et al., 2015). Em um estudo realizado por Jing e colaboradores, 2015 a  $\beta$ -Lapachona atingiu melhores resultados através da geração de EROs diretamente nas mitocôndrias, ajudando a estabelecer uma nova plataforma para terapia do câncer.

O Lapachol que é encontrado no ipê roxo tem sido usado pelos sul-americanos há muito tempo por ter efeitos de melhoria contra o câncer, os pesquisadores têm se concentrado em efeitos antitumorais e mecanismos relacionados desta planta e seus principais compostos ativos. No entanto, foi demonstrado que  $\beta$ -lapachona mostra um potente efeito anticancerígeno contra o câncer de cólon (GOMEZ et al., 2009).

Avaliação da citotoxicidade da  $\beta$ -lapachona em linhagens celulares de crânio humano são promissores pois apresentou valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 4  $\mu$ g/ mL (SUFFNESS et al., 1990).

A terapia do câncer tem como objetivo de reduzir a toxicidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (MITRA et al., 2015).

Em estudos realizados em experimentos *in vivo* relataram o efeito da atividade anti-inflamatória de *Tabebuia avellanedae* (LEE et al., 2015), para uma melhor confirmação foi realizado experimento *in vitro* em que foi utilizado células de condrossarcoma (célula SW1353) no qual o extrato etanólico da planta não exibiu nenhuma citotoxicidade para Células SW1535 nas doses de 0 a 300 µg / mL.

Em estudos realizados por Jeon et al. (2015) utilizando o β-Lapachona em duas linhas de carcinoma orais, perceberam que o β - lapachona diminuiu a proliferação dessas células, contudo observaram que o mesmo também influenciou no na condensação do DNA além de também promover uma amplificação na população sub-G1.

Em uma pesquisa promovida por Bang et al. (2016) demonstraram que o β-Lapachona frente a linhagens de melanoma maligno humano tem a capacidade de impossibilitar o crescimento celular promovendo a apoptose destas, por meio da regulação de proteínas que agem neste processo.

Trabalhos realizados com a pigmentação da pele por Chung et al. (2009) é determinada pela distribuição dos grânulos de melanócitos na epiderme, a melanina protege e defende a pele dos estímulos extracelulares contra a radiação solar.

Segundo Jung e colaboradores (2011), a superacumulação de melanina e hiperpigmentação são problemas críticos na aparência, por esse motivo muitos estudos vêm estudando o uso de produtos cosméticos. O

modelo estudado, foi seguido o parâmetro de Costin et al. 2007, no qual a pigmentação do tecido pela  $\beta$ -lapachona foi reduzida.

**TABELA 2.** Trabalhos revisados de 2013 a 2018 com as principais informações: Título do artigo, autor, ano de publicação, parte vegetal usada e atividades testadas.

TÍTULO DO ARTIGO	ANO DE PUBLICAÇÃO	PARTE VEGETAL USADA	ATIVIDADES TESTADAS	REFERÊNCIAS
$\beta$ -Lapachone and its iodine derivatives cause cell cycle arrest at G2/M phase and reactive oxygen species-mediated apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells	2018	$\beta$ -lapachona	>Cultura de células; >Atividade citotóxica; >Fragmentação do DNA internucleossômico e distribuição do ciclo celular; >Medição do potencial de membrana mitocondrial com Rodamina 123.	DIAS, R. B., et al.

USO DO IPÊ ROXO (TABEBUIA AVELLANEDAE) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

<p>Tabetri<sup>TM</sup> (<i>Tabebuia avellanedae</i> Ethanol Extract) Ameliorates Osteoarthritis Symptoms Induced by Monoiodoacetate through Its Anti-Inflammatory and Chondroprotective Activities</p>	<p>2017</p>	<p>Tabetri</p>	<p>&gt;Ensaio de Produção PGE<sub>2</sub>; &gt;Teste ELISA; &gt;Viabilidade Celular; &gt;PCR.</p>	<p>PARK, J. G., et al.</p>
<p>β-lapachone suppresses the proliferation of human malignant melanoma</p>	<p>2016</p>	<p>β-Lapachona</p>	<p>&gt;Avaliação do efeito da β-Lapachona em duas linhas celulares G361 e SK-MEL-28</p>	<p>BANG et al.</p>

USO DO IPÊ ROXO (TABEBUIA AVELLANEDAE) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ma cells  
by  
targetin  
g  
specificit  
y protein

β-  
Lapacho  
ne  
Inhibits  
Lung  
Metasta  
sis of  
Colorect  
al  
Cancer  
by  
Inducing  
Apoptos  
is  
of CT26  
Cells

2016

β-Lapachone

>Cultura de células;  
>Viabilidade celular;  
>PCR-RT;  
>Modelo experimental de Metástase.

KEE, Ji-  
Ye, et al.

Mitochon  
drial  
targeted  
β-  
lapacho  
ne  
induces  
mitochon  
drial  
disfuncti  
on and  
catastro  
phic  
vacuoliz  
ation in

2015

β-lapachona

PBMC

JING, M.  
A. et al.

USO DO IPÊ ROXO (TABEBUIA AVELLANEDAE) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

cancer cells

Furanonaphthoquinones from *Tabebuia avellanedae* induce cell cycle arrest and apoptosis in the human non-small cell lung cancer cell line A549

2015

Casca interna

>Efeitos citotóxicos dos compostos em A549, MCF-7 e SiHa células;  
>Efeitos dos compostos no ciclo celular e associado ao ciclo celular proteínas;  
>Efeitos dos compostos na apoptose e marcadores apoptóticos

ZHANG, L., et al.

Melanogenesis inhibition of betalapachone, a natural product from *Tabebuia*

2015

Casca árvore

da >Ensaio de Melanina;  
>Ensaio de tirosinase em células;  
>Ensaio de pigmentação em modelo de pele

KIM, J. H., et al.

USO DO IPÊ ROXO (TABEBUIA AVELLANEDAE) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

avellane dae, with effective <i>in vivo</i> lightenin g potency			reconstruí o	
Downre gulation of Sp1 is involved in $\beta$ - lapacho ne- induced cell cycle arrest and apoptosi s in oral squamo us cell carcino m.	2015	$\beta$ -Lapachona	>Análise da proliferaçã o celular e apoptose frente a $\beta$ - Lapachona em duas linhas de carcinomas orais	JEON et al.
Synergi stic enhance ment of antitumo r effect of [1]- Lapacho ne by photody namic inductio	2013	$\beta$ -Lapachona	>Análise do efeito citotóxico de $\beta$ - Lapachona com uma combinaçã o de PDT e ME-ALA frente a MCF-7c3 de câncer	LAMBER TI et al.



n of  
quinone  
oxidoreductase  
(NQO1).

de mama  
humano

---

## CONCLUSÕES

A presente revisão integrativa evidenciou a atividade biológica de *Tabebuia avellanedae* contra tumores e inflamações, revelando uma bibliografia restrita no que diz respeito à essas duas categorias citadas acima.

Entretanto é importante aprofundar os estudos com essa espécie, considerando o esclarecimento sobre os riscos e os benefícios, visto que é uma planta que tem em sua composição a  $\beta$ -Lapachona, descrita como eficaz no combate ao carcinoma além de apresentar um bom desempenho frente ao melanoma, onde foi possível minimizar o crescimento celular, promovendo a apoptose das células.

Em virtude da empregabilidade na medicina alternativa da espécie *Tabebuia avellanedae*, ressalta-se a necessidade de investigações sobre as demais ações terapêuticas, valendo salientar também a importância do seu uso popular, colocando esta como um meio alternativo para o tratamento de algumas patologias já descrita na literatura científica.

O conhecimento popular que é muito rico e amplo sobre a utilização de plantas consideradas medicinais, aliado a estudos com o intuito de investigar a comprovação da ação terapêutica atribuída a estes vegetais, torna-se necessário o enfoque direcionado sobre os benefícios e efeitos adversos que tais plantas podem trazer para seus consumidores.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANG, W.; JEON, Y.J.; CHO, J.H.; LEE, R.H.; PARK, S. M.; SHIN, J.C.; CHOI, N. J.; CHOI, Y. H.; CHO, J. J.; SEO, J. M.; LEE, S.Y.; SHIM, J. H.; CHAE, J.I.  $\beta$ -lapachone suppresses the proliferation of human malignant melanoma cells by targeting specificity protein 1, **Oncol. Rev.**v.35, n.2, p. 1109–1116, 2016.
- BEG, M.S.; HUANG, X.; SILVERS, M.A.; GERBER, D.E.; BOLLUYT, J.; SARODE, V.; FATTAH, F.; DEBERARDINIS, R. J.; MERRITT, M. E.; XIE, X. J.; LEFF, R.; LAHERU, D. D. A. Boothman, Using a novel NQO1 bioactivatable drug, beta-lapachone (ARQ761), to enhance chemotherapeutic effects by metabolic modulation in pancreatic câncer. **J. Surg. Oncol.**v. 116, n. 1, p. 83–88, 2017.
- BOIK, J. Natural Compounds in Cancer Therapy, Oregon Medical Press, Minnesota, BRETON, C. S.; AUBRY, D.; GINET, V.; PUYAL, J.; HEULOT, M.; WIDMANN, C.; DUCHOSAL, M. A. A. Nahimana, Combinative effects of  $\beta$ -Lapachone and APO866 on pancreatic cancer cell death through reactive oxygen species production and PARP-1 activation. **Biochimie.** v.116, p.141–153, 2015.
- Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and CHUNG, J. Y.; LEE, Y. G.; KIM, B. H.; KIM, K. H.; CHO, J. Y. “In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of taheebo, a water extract from the inner bark of *Tabebuia* Mediators of Inflammation 13 avellanadae,” **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, n. 1, p. 145–152, 2009.
- COELHO, J. M. O efeito da sulfadiazina de prata, extrato de ipê-roxo e extrato de barbatimão na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 37, n. 1, p. 045-051, 2010.
- COSTIN, G. E.; HEARING, V. J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. **FASEB J.** v.21 p. 976–994, 2007.
- COSTIN, G. E.; HEARING, V. J. Human skin pigmentation: melanocytes DIAS, R. B.; ARAÚJO, T. B. S.; FREITAS, R. D.; RODRIGUES, A. C. B. C.; SOUZA, L. P.; SALES, C. B. S.; VALVERDE, L. F. SOARES, M. B. P.; REIS, M. G.; COLETTA, R. D.; RAMOS, E. A. G.; CAMARA, C. A.; SILVA, T. M. S.; FILHO, J. M. B.; BEZERRA, D. P.; ROCHA, C. A. G.  $\beta$ -Lapachone and its iodine derivatives cause cell cycle arrest at G2/M phase and reactive oxygen species-mediated apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells. **Free Radical Biology and Medicine.**v.126, p. 87-100, 2018.
- EPUB. Índice Terapêutico Fitoterápico Ervas Medicinais. São Paulo: Publicações Biomédicas, p. 328, 2008.

USO DO IPÊ ROXO (TABEBUIA AVELLANEDAE) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

- GLEHN, E.; RODRIGUES, G. P. S. Antifungigrama para comprovar o potencial de ação dos extratos vegetais hidroglicólicos sobre *Candida* sp. (Berkhout). *Rev. bras. plantas med.*, v. 14, n. 3, p. 435-438, 2012.
- GOMEZ, C. J. R.; PRIETO, J. M.; HEINRICH, M. Red Lapacho (*Tabebuia impetiginosa*)—a global ethnopharmacological commodity. **J Ethnopharmacol.**v. 1, n. 21, p.1-13, 2009.
- GUILARDUCCI, N. V.; ARAÚJO, S. G.; PEREIRA, A. F.; RIBEIRO, R. I. M. A.; LIMA, L. A. R. S.; PINTO, F. C. H. Efeito da administração oral de extrato etanólico de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) no desenvolvimento do Tumor Sólido de Ehrlich. **Revista Fitos**, v. 10, n. 1, p. 1-93, 2016.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Rio de Janeiro**: INCA, 2018.
- JEON, Y. J.; BANG, W.; CHOI, Y. H.; SHIM, J. H.; CHAE, J. I.; Beta-lapachone suppresses nonsmall cell lung cancer proliferation through the regulation of specificity protein 1, **Biol. Pharm. Bull.** V.38, n.9, p.1302–1308, 2015.
- JEON, Y. J.; W. BANG, J.C.; SHIN, S.M.; PARK, J.J.; CHO, Y.H.; CHOI, K.S.; SEO, N.J.; CHOI, J.H.; SHIM, J.I.; CHAE, Downregulation of Sp1 is involved in  $\beta$ -lapachone-induced cell cycle arrest and apoptosis in oral squamous cell carcinoma, *Int. J. Oncol.* v.46, n.6, p. 2606–2612, 2015.
- JUNG K. ; WON, Y. J.; KONG, H. J.; OH, C. M.; LEE, D. H.; LEE, J. S. JUNG, E.; HWANG, W.; KIM, S.; KIM, Y. S.; KIM, Y. S.; LEE, J.; PARK, D. Depigmenting action of platycodin D depends on the cAMP/Rho-dependent signalling pathway. **Exp Dermatol.**v. 20, p.986–991, 2011.
- KEE, J. Y.; Y.H. HAN, Y. H.; PARK, J.; KIM, D. S.; MUN, J. G.; AHN, K. S.; KIM, H. J.; UM, J. Y.; HONG, S. H.  $\beta$ -Lapachone inhibits lung metastasis of colorectal cancer by inducing apoptosis of CT26 cells, *Integr. Cancer Ther.* v.16, n.4, p. 585–596, 2017.
- KEE, J. Y.; HAN, Y. H.; KIM, D. S.; MUN, J.G.; PARK, S. H.; SO, H. S.; PARK, S.J. R. PARK, HONG, S.H.; KEE; J.Y.; HAN, Y.H.; PARK, J.; KIM, D.S.; MUN, J.G.; AHN, K. S.; KIM, H. J.; UM, J. Y. HONG, S.H. KUNG, H. N.; WENG, Y. L.; LIU, K. S.; LU, Y. P. LAMBERTI, M. J.; VITTAR, N. B. R; SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F.; RIVAROLA, V. A. Synergistic enhancement of antitumor effect of [1]-Lapachone by photodynamic induction of quinone oxidoreductase (NQO1). **Phytomedicine**, v. 20, p. 1007– 1012, 2017.
- LEE, E. J.; KO, H. M.; JEONG, Y. H.; PARK, E. M.; KIM, H. S. “ $\beta$ -Lapachone suppresses neuroinflammation by modulating the expression of cytokines and matrix metalloproteinases in activated microglia,” **Journal of Neuroinflammation**, v. 12, n. 1, p. 133, 2015.
- MITRA, A.K.; AGRAHARI, V. A.; MANDAL, K.; CHOLKAR, C.; NATARAJAN, S. SHAH, M.; JOSEPH, H. M.; TRINH, R.; VAISHYA, X.;

USO DO IPÊ ROXO (TABEBUIA AVELLANEDAE) COMO ANTITUMORAL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

- Yang, Y.; HAO, V.; KHURANA, D. Pal, Novel delivery approaches for cancer therapeutics, **J. Control Release**, n. 219, p. 248–268, 2015.
- NASCIMENTO JÚNIOR, B.J., TÍNEL, L.O., SILVA, E.S., RODRIGUES, L.A., FREITAS, T.O.N., NUNES, X.P., & AMORIM, E.L.C. Avaliação do conhecimento e percepção dos profissionais da estratégia de saúde da família sobre o uso de plantas medicinais e fitoterapia em Petrolina-PE, Brasil. **Rev. bras. plantas med.**, v. 18, n. 1, p. 57-66, 2016.
- 2014.
- SEOANE, S.; DÍAZ-RODRÍGUEZ, P.; SENDON-LAGO, J.; GALLEGO, R.; PÉREZ-FERNÁNDEZ, R.; LANDIN, M. Administration of the optimized  $\beta$ -Lapachone-poloxamer-cyclodextrin ternary system induces apoptosis, DNA damage and reduces tumor growth in a human breast adenocarcinoma xenograft mouse model, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* v. 84, n.3, p. 497–504, 2013.
- SILVA, A. M. P.; PAIVA, S. R.; FIGUEIREDO, M. R.; KAPLAN, M. A. C. Atividade biológica de naftoquinonas de espécies de Bignoniaceae. **Revista Fitos**, v. 7 – n. 04, p. 207-215, 2012.
- SILVA, E. D.; COSTA, J. L.; MOURA, A. A. A.; ARAÚJO, J. S.; SANTOS, A. L.; FERREIRA, A. L. S. Repercussão da quimioterapia no combate ao câncer: a experiência de um grupo amazônico. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n.4, 2017.
- SUFFNESS, M.; PEZZUTO, J.M. Assays related to cancer drug discovery, in: K. Hostettmann. (Ed.), *Methods in Plant Biochemistry: Assays for Bioactivity*, Academic Press, London, p. 71-133, 1990.
- SUNASSEE, S. N.; VEALE, C. G.; SHUNMOOGAM-GOUNDEN, N.; OSONIYI, O. D. T.; HENDRICKS, M. R.; CAIRA, J.A.; DE LA MARE, A.L.; EDKINS, A.V. ; PINTO, E. N.; JÚNIOR, M. T.; Cytotoxicity of lapachol,  $\beta$ -lapachone and related synthetic 1,4-naphthoquinones against oesophageal cancer cell, *Eur. J. Med. Chem.* v. 62, p. 98-110, 2013.
- WANG, X.; S. CHANG, W.; LU, M.; LIU, PANG, X.  $\beta$ -Lapachone induces NAD(P) H:quinone oxidoreductase-1- and oxidative stress-dependent heat shock protein 90 cleavage and inhibits tumor growth and angiogenesis. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** v. 357, n.3, p. 466–475, 2016.
- YANG, Y.; ZHOU, X.; XU, M.; PIAO, J.; ZHANG, Y.; LIN, Z.; CHEN, L.  $\beta$ -lapachone suppresses tumour progression by inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition in NQO1- positive breast cancers, **Sci. Rep.** v.7, n. 1, p. 2681, 2017.
- YU, J.; LEI, J.; ZANG, X.; YU, H.; TIAN, D.; LIAO, Z.; ZOU, G. Anticancer, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil of *Lycopus lucidus* Turcz. var. *hirtus* Regel. **Food Chemistry**, v. 126, p. 1593–1598, 2011.

## CAPÍTULO 72

# USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU INFERIOR

Laryssa Mirelle da SILVA<sup>1</sup>

Amanda Gabrielle Barros DANTAS<sup>1</sup>

Ana Thayse Vieira ALVES<sup>1</sup>

Wesley Castro da SILVA<sup>1</sup>

Rosemary Sousa Cunha LIMA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UEPB; <sup>2</sup>Orientadora/Professora do CCBS/UEPB.  
lary.msilva@hotmail.com

**RESUMO:** Os antimicrobianos representam uma classe de fármacos muito utilizada nos serviços de saúde, correspondendo a quase um terço das prescrições médicas. São considerados importantes uma vez que o uso irracional desses medicamentos vem contribuindo significativamente para a “Resistência Antimicrobiana”. Nesse contexto este trabalho objetivou avaliar a quantidade de formas farmacêuticas sólidas disponíveis nas embalagens de antibióticos com indicação para tratamento de infecções do trato respiratório superior e/ou inferior, produzidas por diferentes fabricantes e realizar investigação crítica da literatura atual sobre o uso racional desta classe de fármacos. Foi realizado um estudo transversal de caráter analítico, exploratório e de natureza quanti-qualitativa. Foram avaliados 30 fabricantes diferentes, considerando-se a aquisição, se necessário, de mais de uma caixa do antimicrobiano para completar o tratamento. Verificou-se que, em 46,6% destes, o quantitativo de dose contidas nas embalagens não correspondia ao necessário para o tratamento

## USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU INFERIOR

eficiente de infecções do trato respiratório, sinusite e pneumonia e que a soma de mais de uma caixa resultou na sobra de medicamentos. Este excedente, uma vez armazenado nas residências, estimularia ao uso indiscriminado dos antimicrobianos. Em outros casos, pode ocorrer sub-medicação por quantidade insuficiente de doses na embalagem adquirida. Desta forma, foi possível constatar inadequação do quantitativo de doses contido nas caixas dos produtos existentes no mercado, pois ambas as práticas podem resultar em resistência bacteriana.

**Palavras-chave:**Antimicrobiano. Infecções. Uso racional.

### 1 INTRODUÇÃO

Em 1900, antes da industrialização dos agentes antimicrobianos nos Estados Unidos, as três principais causas de morte eram tuberculose (11,3%), pneumonia (10,2%) e diarreia (8,1%). Com a descoberta destes foi possível diminuir os coeficientes de morbidade e mortalidade. Isto representou um marco na história da medicina moderna, pois nenhum outro fármaco ou técnica cirúrgica obtivera tanto benefício na saúde da humanidade (FIOL; ARBERATO FILHO, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe que, para o uso racional de medicamentos, é preciso, em primeiro lugar, estabelecer a necessidade do uso do medicamento e sua indicação apropriada, cuja melhor escolha é fundamentada nos ditames de eficácia e segurança comprovados e aceitáveis. Além disso, é necessário que a prescrição contenha forma farmacêutica, dose e período de duração do tratamento, que o fármaco esteja disponível a um preço acessível, com os padrões de qualidade exigidos e sua dispensação seja

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

realizada com orientação e responsabilidade, a fim de que o paciente cumpra o regime terapêutico.

A resistência bacteriana é preocupação mundial, sendo objeto das mais recentes publicações sobre antimicrobianos, tais fármacos afetam não apenas o usuário do medicamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais importantes (DE OLIVEIRA; MUNARETTO, 2013).

Diversos fatores contribuem para o uso inadequado dos antimicrobianos, tais como, elevada quantidade de farmácias e drogarias, 82.204 no Brasil, número quatro vezes maior que a OMS recomenda, dificultando assim as inspeções pelos agentes sanitários, resultando ainda na venda de antimicrobianos sem prescrição médica; dúvida no diagnóstico entre infecções bacterianas e infecções virais; ausência de Programas de Uso Racional de Antimicrobianos; erros na prescrição de antimicrobianos quanto a sua administração, interferindo na segurança do paciente e no desenvolvimento de resistência microbiana. (NOVARETTI, 2014)

Os antimicrobianos representam um dos fármacos mais frequentemente distribuídos e utilizados nos serviços de saúde, correspondendo a quase um terço das prescrições médicas. São considerados um dos mais importantes medicamentos que influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema em que ele está inserido (SILVEIRA et al., 2012), uma vez que o uso irracional desses medicamentos vem contribuindo significativamente para a “Resistência Antimicrobiana” (RAM), contituindo-se como ameaça global para a saúde pública (LIMA et al., 2018).

Embora maior responsabilidade do aumento da RAM seja atribuída a assistência hospitalar, a literatura evidencia que falha da assistência na Atenção Primária pode ocasionar

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

distribuição irracional de antimicrobianos, aumento de gastos e da resistência de bactérias. Além disso, tendo em vista o enorme quantitativo de unidades que prestam serviço ambulatorial, acredita-se que o consumo de antimicrobianos possa equiparar-se aos hospitais (BRANDÃO, 2011).

Estudos demonstram que a maior parte dos custos com antimicrobianos advêm da Atenção Primária, e não da assistência hospitalar (BRANDÃO, 2011). Entretanto, o ambiente não-hospitalar no Brasil não possui um sistema de vigilância específico sobre o uso racional destes medicamentos, o que limita seu monitoramento e controle e favorece o uso indiscriminado de forma empírica. Dessa forma, uma distribuição não direcionada favorece a RAM e potencializa gastos desnecessários, sendo perminente medidas e estudos que caracterizem a representividade do uso de antimicrobianos no contexto explorado (LIMA, 2018).

Se não forem desenvolvidos planos de ações contra a RAM, em 2050 as bactérias resistentes aos antimicrobianos matarão mais que o câncer (O'NEIL, 2015). Diante disso, acredita-se na relevância de se refletir acerca das resistências microbianas e o processo de trabalho dos farmacêuticos frente a esta problemática, visando prevenir a transmissão e propagação do patógeno resistente.

Nesse contexto este trabalho objetivou avaliar a quantidade de formas farmacêuticas sólidas disponíveis nas embalagens de antimicrobianos com indicação para tratamento de infecções do trato respiratório superior e/ou inferior, produzidas por diferentes fabricantes e realizar investigação crítica da literatura atual sobre o uso racional desta classe de fármacos.



## **2 MATERIAIS E MÉTODO**

Foi realizado um estudo transversal de caráter analítico, exploratório e de natureza quanti-qualitativa, utilizando-se dados disponibilizados eletronicamente pela Agência Nacional da Vigilância Sanitária (ANVISA), pesquisados no mês de outubro de 2018. Os critérios adotados para inclusão no estudo dos medicamentos foram: (1) Registro na lista de antimicrobianos, de acordo com a RDC nº 174, de 15 de setembro de 2017 (BRASIL, 2017b); (2) Apresentação em forma farmacêutica sólida; (3) Descrição na lista de medicamentos genéricos, atualizada até 30 de junho de 2017 (ANVISA, 2018); (4) Concentrações/Composições inclusas na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) (BRASIL, 2017a); (4) Indicação, segundo a base de dados Micromedex<sup>®</sup>(MICROMEDEX, 2018), para tratamento de infecções do trato respiratório superior e/ou inferior. A pesquisa não incluiu antimicrobianos que se apresentavam em associações com outros princípios ativos e também foram excluídos aqueles que não continham informações suficientes da terapêutica na base de dados utilizada.

Para garantir rigor científico, foram avaliados diferentes fornecedores descritos na lista de medicamentos genéricos e cujas bulas estivessem disponíveis no bulário eletrônico da ANVISA. A avaliação da consonância entre a posologia e a quantidade de cápsulas ou comprimidos contida nas embalagens comercializadas foi realizada por meio da comparação com a dose indicada para o tratamento descrito na base de dados Micromedex<sup>®</sup>(MICROMEDEX, 2018). Além disso, considerando-se como foco da pesquisa o consumidor

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

em farmácias comerciais, optou-se por rejeitar as quantidades especificadas para embalagens fracionáveis ou hospitalares. Ao final, realizou-se uma investigação crítica a respeito da terapia antimicrobiana prescrita para infecções do trato respiratório a partir dos eixos uso de antibióticos e resistência antimicrobiana e considerando-se a a literatura publicada nos últimos 5 anos.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os antimicrobianos revolucionaram o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias, mas o seu uso impróprio pode causar problemas de saúde coletiva. A legislação brasileira possui protocolos para dispensação e monitoramento do uso de antimicrobianos, os quais fundamentam-se na retenção da receita (BRASIL, 2011). Entretanto, a resistência aos antimicrobianos ainda apresenta-se como desafio emergente nos países em desenvolvimento, devido elevados índices de dispensação destes medicamentos sem receita e automedicação. Também pode-se destacar a preocupação com o uso de antibióticos na agricultura e produtos pecuários (SAKEENA, BENNETT, MCLACHLAN, 2018).

Consoantes aos critérios utilizados para a seleção dos medicamentos foram avaliados 10 antimicrobianos de diferentes classes farmacológicas, descritos na Tabela 1, apresentados na forma de cápsulas duras, comprimidos, comprimidos revestidos ou comprimidos para solução oral e indicados para sinusite, pneumonia, bronquite e infecções do

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

trato respiratório, conforme descrito na base de dados  
Micromedex® (MICROMEDEX, 2018).

**Tabela 1.** Lista de antimicrobianos indicados para infecções do  
trato respiratório superior e/ou inferior (Micromedex®).

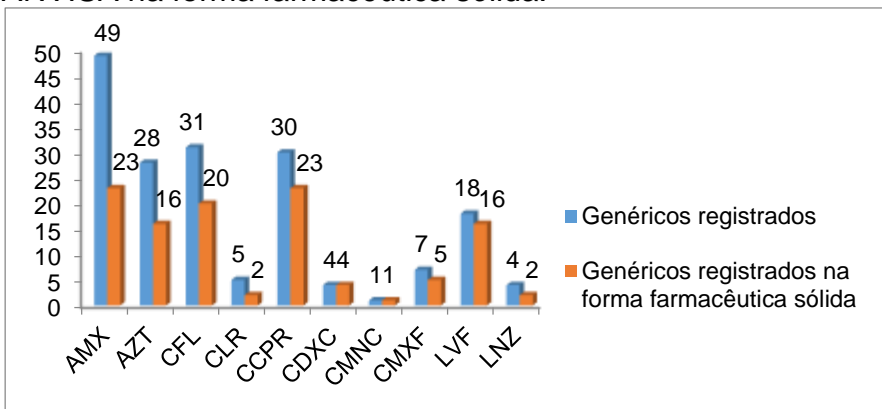
<b>Antimicrobiano</b>	<b>Sigla</b>	<b>Classe Farmacológica</b>
Amoxicilina	AMX	Penicilinas
Azitromicina	AZT	Macrolídeos
Cefalexina	CFL	Cefalosporinas
Claritromicina	CLR	Macrolídeos
Cloridrato de Ciprofloxacino	CCPR	Quinolonas
Cloridrato de Doxiciclina	CDXC	Tetraciclinas
Cloridrato de Minociclina	CMNC	Tetraciclinas
Cloridrato de Moxifloxacino	CMXF	Quinolonas
Levofloxacino	LVF	Quinolona
Linezolida	LNZ	Oxazolidinonas

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

As formas farmacêuticas sólidas tratam-se da  
apresentação mais prescrita para o tratamento via oral de  
diversas enfermidades. A figura 1 apresenta a proporção de  
genéricos que constam na RDC nº 174 (BRASIL, 2017b) e a  
quantidades das apresentações sólidas na lista de  
medicamentos genéricos (ANVISA, 2018). Esta análise não  
considerou duas vezes medicamentos desenvolvidos em  
duplicidade pelo mesmo fabricante e que apresentassem  
diferentes concentrações de um mesmo princípio ativo.

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU INFERIOR

**Figura 1.** Quantidade de antimicrobianos registrados na ANVISA na forma farmacêutica sólida.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Cerca de 80% dos antibióticos prescritos de forma inadequada provêm de infecções respiratórias agudas, cuja bronquite e o público adulto são os principais alvos relacionados (GRIGORYAN et al., 2017). Na década de 90, por exemplo, foi verificada uma alta proporção de prescrição de antibióticos nos Estados Unidos para infecções do trato respiratório superior e bronquite, para os quais o benefício da terapia não é evidente (KANDEEL et al., 2014).

Os antibióticos não devem ser indicados para tratamento de infecções virais ou administrados para pacientes com asma, bronquiolite aguda ou bronquite (LIN et al., 2018). Porém, a taxa de prescrição médica de antibióticos para infecções do trato respiratório inferior, como resfriados, em comparação com a sub-prescrição para pneumonia é a alta em muitos países (DOOLING et al.; 2014). Também se verificou que a prevalência da resistência antimicrobiana está associada na atenção primária com a terapêutica para infecções do trato respiratório

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

adquiridas na comunidade, pois estas, em sua maioria, apresentam causas virais e não necessitam de tratamento com antibióticos (URBIZTONDO et al., 2017).

A tabela 2 informa quais as concentrações avaliadas contidas na RENAME dos fármacos selecionados, bem como suas respectivas indicações e posologias para adultos, segundo a base de dados Micromedex®(MICROMEDEX, 2018), para tratamento de infecções do trato respiratório superior e/ou inferior.

**Tabela 2.** Antimicrobianos indicados para o tratamento de infecções do trato respiratório superior e/ou inferior.

<b>Fárm.</b>	<b>Conc. (mg)</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Indicação</b>	<b>Posologia (mg/hs)</b>	<b>Tempo (dias)</b>
AMX	500	Cápsula dura	Sinusite	500/8	10
AZT	500	Comprimido revestido	Sinusite	500/24	3
CFL	500	Cápsula dura	Infecção do trato respiratório	500/12	7 a 14
	500	Comprimido			
	500	Comprimido revestido			
CLR	250	Comprimido revestido	Bronquite crônica	250 ou 500/12	7 a 14
	500	Comprimido revestido	Pneumonia		
			Sinusite maxilar aguda	500/12	10
				500/12	14
CCPR	250	Comprimido revestido	Sinusite bacteriana aguda	500/12	10
	500	Comprimido			
	500	Comprimido revestido	Bronquite crônica	500/12	7 a 14
CDXC	100	Comprimido para solução oral	Sinusite	100/12	5 a 7

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU INFERIOR

CMNC	100	Comprimido revestido	Infecção do trato respiratório	200/12	10
------	-----	----------------------	--------------------------------	--------	----

**Tabela 2.** Continuação.

Fárm.	Conc. (mg)	Forma Farmacêutica	Indicação	Posologia (mg/hs)	Tempo (dias)
CMXF	400	Comprimido revestido	Pneumonia	400/24	7 a 14
LVF	250	Comprimido	Pneumonia	500/24	7 a 14
	500	Comprimido			
	500	Comprimido revestido		750/24	5
LNZ	600	Comprimido revestido	Pneumonia	600/12	10 a 14 ou 7 a 21

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

A tabela 3, por sua vez, descreve a quantidade das formas farmacêuticas sólidas existentes em caixas de diferentes fabricantes e a correlaciona com a quantidade necessária para realizar o tratamento completo das infecções estudadas.

**Tabela 3.** Correlação entre a quantidade de formas farmacêuticas sólidas contidas nas embalagens e a quantidade para o tratamento completo de infecções do trato respiratório.

Fárm.	Conc. (mg)	Forma farmacêutica	Quant. por caixa	Quant. de Fabric.	Quant. para tratament o completo
AMX	500	Cápsula dura	15; 21	5	30
			15; 21; 30	10	
			21; 30	2	
			6; 15; 20; 21; 30	1	
			21	1	
			12; 21	1	
AZT	500	Comprimido revestido	2; 3; 5	6	3
			3; 5	3	
			2; 3	2	
			3	3	

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

**Tabela 3.** Continuação.

Fárm.	Conc. (mg)	Forma farmacêutica	Quant. por caixa	Quant. de Fabric.	Quant. para tratamento o completo
CFL	500	Cápsula dura	8	3	14 a 28
			8; 10	2	
			10	1	
	500	Comprimido	8; 10	1	
			8	1	
	500	Comprimido revestido	8; 10; 14; 30; 40	1	
			8; 10; 20	1	
			8; 10; 20; 40	1	
8; 10			2		
			8	2	
CFL	500	Comprimido revestido	8; 10; 14; 30; 40	2	14 a 28
CLR	250	Comprimido revestido	10; 14	1	14 a 28 ou 20 ou 28
			10; 14; 20; 28	1	
	500	Comprimido revestido	10; 14	1	
			10; 14; 20; 28	1	
CCPR	250	Comprimido revestido	6; 10; 14	2	20 ou 14 a 28
			7; 14	1	
			6; 14; 30	1	
CCPR	250	Comprimido revestido	6; 7; 10; 14	2	20 ou 14 a 28
	500	Comprimido	14	1	
	50	Comprimido revestido	6; 10; 14	2	
			10; 14	2	
			6; 14	3	
			14	6	
			7; 14	1	
			6; 14; 30	1	
			6; 7; 10; 14	2	
CDXC	100	Comprimido para solução oral	15	1	10 a 14
			15; 60	1	
CMNC	100	Comprimido revestido	9; 30	1	20

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU INFERIOR

CMXF	400	Comprimido revestido	1; 5; 7; 10; 49; 50	3	4 a 14
			5; 7	1	

**Tabela 3.** Continuação.

Fárm.	Conc. (mg)	Forma farmacêutica	Quant. por caixa	Quant. de Fabric.	Quant. para tratamento completo
LVF	250	Comprimido	7	1	7 a 14
	500	Comprimido	7	1	
	500	Comprimido revestido	7; 10	6	
			3; 7; 10; 20; 30	2	
			7; 10; 14	2	
		3; 7; 10	2		
LNZ	600	Comprimido revestido	10	1	20 a 28 ou 14 a 42

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Foram avaliados 30 fabricantes diferentes, considerando-se a aquisição, se necessário, de mais de uma caixa do antimicrobiano para completar o tratamento. Verificou-se que, em 46,6% destes, o quantitativo de doses contido nas embalagens não correspondia ao necessário para tratamento eficiente de infecções do trato respiratório, sinusite e pneumonia e que a soma de mais de uma caixa resultou na sobra de medicamentos. Este excedente, por sua vez, pode ser responsável por uso indiscriminado dos antimicrobianos, seja por automedicação ou autoprescrição com indicação para terceiros. Dessa forma, esta prática irracional pode ser responsável por resistência bacteriana à antimicrobianos da classe em uso.

No Brasil e em outros países a automedicação pode ser associada ao acúmulo de medicamentos nas residências devido a fácil aquisição dos mesmos. Isto proporciona o desenvolvimento das “farmácias caseiras”, as quais contêm



USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

reservas de fármacos das mais variadas classes oriundas de reservas para emergências, como antigripais e antipiréticos, compras sem receitas médicas ou sobras de medicamentos controlados, como antibióticos (SILVA, GERON, 2018).

Vários estudos exploratórios destacam o uso indiscriminado das sobras de medicamentos. Mas, é consenso entre os autores, tais como Silva e Martins (2017) e Piveta et al. (2015) que os principais fatores que contribuem para este excedente de medicamentos são a prescrição e dispensação de quantidades superiores as necessárias para a duração do tratamento, ausência do fracionamento de medicamentos na cadeia farmacêutica, suspensão ou modificação da terapêutica e distribuição de amostras grátis pelas indústrias farmacêuticas.

A pesquisa realizada por Ferreira, Rodrigues e Santos (2015) ressalta que as sobras de medicamentos em residências pode acarretar em novo uso do medicamento, indicação irresponsável para outro indivíduo ou descarte incorreto. Além disso, Piveta et al. (2015) também correlaciona as “farmácias caseiras” com a contaminação ambiental por descarte irregular. O estudo realizado por Soares, Artico e Menezes (2017), revela que antibióticos estavam entre a classe de medicamentos mais descartada no ponto de coleta avaliado, comprovando que estes constituem-se como um dos principais grupos farmacológicos poluentes orgânicos emergentes da atualidade.

Nesse contexto, Silva e Geron (2018) apresentam uma estratégia de manejo simples para a redução do hábito do uso inadequado das sobras de antibióticos indicados por parentes e amigos ou medicação sem receituário médico. Eles

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

descrevem que isto pode ser alcançado pela divulgação de informações por profissionais de saúde, seja do efeitos adversos ou consequências à longo prazo do uso indiscriminado destes medicamentos, as quais envolvem a resistência bacteriana. Além disso, consideram que a venda de medicamentos fracionados conforme posologia prescrita nas receitas, também evitaria a sobra de medicamentos e reduziria de forma significativa a automedicação.

Os antimicrobianos são de grande importância para o tratamento de doenças infecciosas, entretanto o seu uso indiscriminado leva ao surgimento de cepas resistentes de bactérias. Dessa forma, o diagnóstico de uma infecção bacteriana deve ser fundamentado em anamnese clínica, evidências laboratoriais e resultados epidemiológicos. Assim, a antibioticoterapia será indicada para combater ou eliminar o agente etiológico, considerando-se sua sensibilidade, perfil farmacocinético do medicamento e esquema terapêutico com posologia, dose, intervalos de administração e duração de tratamento adequado (BARBOSA; LATINI, 2014; NOGUEIRA et al., 2015).

O mecanismo de resistência bacteriana que está associado ao seu uso indiscriminado também pode ser justificado por prescrição de antibioticoterapia relacionada à expectativa dos pacientes quanto ao tratamento utilizando estes medicamentos. Isto pode ser verificado em estudos que relatam que os médicos sentem-se pressionados por alguns pacientes a prescrevê-los, mesmo em condições que não requerem este tipo de terapia. Além disso, estudos demonstram que pacientes com sintomas e sinais mais graves de infecções bacterianas do trato respiratório inferior ou suas exacerbações, como bronquite

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

crônica ou aguda e doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentam mais propensão à solicitação de antibioticoterapia (LLOR et al; 2013).

A redução da prescrição e uso inadequados de antibióticos é uma preocupação mundial, visto sua associação com a resistência bacteriana e a problemas socioeconômicos, acarretando aumento da morbidade e mortalidade e perdas financeiras para as instituições de saúde, respectivamente. O uso indiscriminado de antibióticos que acarretam esta situação tem explicações bem elucidadas, as quais constituem prescrições inadequadas, compra de antibióticos sem receituário, aquisição de medicamentos para um período inferior ao necessário para o tratamento completo e uso desnecessário dos mesmos. Pondera-se, ainda, que o perfil da resistência bacteriana é variável nas regiões do globo, mas implementação de intervenções eficazes para redução desta nos países da América latina é desafiadora, devido fragmentação do sistema de saúde e normatização para proibição da venda indiscriminada em farmácias (MATOS; CUNHA, 2014; NOGUEIRA et al., 2015; URBIZTONDO et al., 2017).

#### **4 CONCLUSÕES**

O estudo permitiu verificar que existem apresentações farmacêuticas de antibióticos desenvolvidas por alguns fabricantes que podem resultar em sobras de medicamentos, haja vista a necessidade da aquisição de mais de uma caixa para realização do tratamento completo de infecções do trato respiratório. Também a aquisição de quantidades insuficientes

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

para terapia e conseqüente sub-medicação apresenta igual preocupação, pois ambas as práticas podem resultar em resistência bacteriana, seja por tratamento ineficiente com quantidades inferiores ou automedicação com as sobras nas “farmácias caseiras”.

Há várias condições comportamentais envolvidas no uso inadequado de medicamentos, em especial os antimicrobianos, ressaltando-se a escassa informação sobre uso, efeitos e descarte correto de tais e a cultura da consulta ao médico coligada à prescrição inerente de fármacos, cuja ausência desta conduta pode refletir na satisfação ao atendimento. Evidencia-se a necessidade da padronização da quantidade de formas farmacêuticas sólidas contidas nas embalagens para terapêutica de doenças infecciosas do trato respiratório, bem como outras patologias, e facilidade de fracionamento destas formas, a fim de facilitar e excitar a dispensação orientada, evitando a automedicação e, até mesmo, minimizando o desenvolvimento de resistência bacteriana.

O farmacêutico, último profissional de saúde em contato com o paciente, deve garantir o uso racional do medicamento, com segurança e eficácia adequadas. Também é seu papel orientar o usuário a respeito o descarte correto de medicamentos quando sobra ou vencimento, evitando a automedicação. Ressalta-se, por fim, a importância do trabalho multiprofissional entre médicos e farmacêuticos acerca a prescrição de antibióticos e avaliação de tais receituários, respectivamente a fim de oferecer as informações necessárias para melhora do quadro clínico do paciente, aumentando a adesão dos pacientes ao tratamento e evitando a reincidência da doença e aumento da resistência bacteriana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANVISA. Medicamentos genéricos registrados. Disponível em:  
<<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos-genericos-registrados>>. Acesso  
em 11 out. 2018.
- BRANDÃO, C. M.; GUERRA JÚNIOR A. A.; CHERCHIGLIA M.L.; ANDRADE  
E.I.G.; ALMEIDA A.M.; SILVA G.D. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil  
com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. **Value  
Health**, v. 14, n. 5, p. 71-77, jul./ago. 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos  
Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos  
Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 1  
ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.
- BRASIL. Resolução nº 174, de 15 de setembro de 2017. Dispõe sobre a  
atualização da lista de antimicrobianos registrados na Anvisa. Diário Oficial  
da União, Brasília, DF, 18 set. 2017b.
- BRASIL. Resolução nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle  
de medicamentos à base de substâncias classificadas como  
antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário  
Oficial da União, Brasília, DF, 9 maio 2011.
- DE OLIVEIRA, K. R.; MUNARETTO, P. Uso racional de antibióticos:  
responsabilidade de prescritores, usuários e dispensadores.  
*Revista Contexto & Saúde*, v. 10, n. 18, p. 43-51, 2013.
- DOOLING, K. L.; KANDEEL, A.; HICKS, L. A.; EL-SHOUBARY, W.;  
FAWZI, K.; KANDEEL, Y.; ETMAN, A.; LOHINIVA, A. L.; TALAAT, M.  
Understanding Antibiotic Use in Minya District, Egypt: Physician and  
Pharmacist Prescribing and the Factors Influencing Their  
Practices. **Antibiotics**, v. 3, p. 233-243, 2014.
- FERREIRA, C. L.; RODRIGUES, S. C.; SANTOS, M. A. S. Análise do  
conhecimento da população sobre descarte de medicamentos em Belo  
Horizonte – Minas Gerais. **Interfaces Científicas – Saúde e Ambiente**, v.  
3, n. 2, p. 9-18, fev. 2015.
- FIOL, F. S. D.; BARBERATO FILHO, S. Antibacterianos. In: BRASIL.  
Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos  
Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos  
Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010**: RENAME 2010.  
2ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2010. p. 115.
- GRIGORYAN, L.; ZOOROB, R.; SHAH, J.; WANG, H.; ARYA, M.;  
TRAUTNER, B. W. Antibiotic Prescribing for Uncomplicated Acute  
Bronchitis Is Highest in Younger Adults. **Antibiotics**, v. 6, n. 22, p. 1-6,  
2017.

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

- KANDEEL, A.; EL-SHOUBARY, W.; HICKS, L. A.; FATTAH, M. A.; DOOLING, K. L.; LOHINIVA, A. L.; RAGAB, O.; GALAL, R.; TALAAT, M. Patient Attitudes and Beliefs and Provider Practices Regarding Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infections in Minya, Egypt. **Antibiotics**, v. 3, p. 632-644, 2014.
- LIMA, H. K.S. Distribuição e custo de antimicrobianos na Atenção Primária. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 31, n. 1, p. 95-101, fev. 2018.
- LIN, C.; YEH, T.; LIU, S.; LIN, H.; CHENG, Y.; HUNG, H.; TSAI, M.; LIU, J.; LEI, W. Effects of Macrolide Treatment during the Hospitalization of Children with Childhood Wheezing Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 432, p. 1-18, 2018.
- LLOR, C.; BJERRUM, L.; STRANDBERG, E. L.; RADZEVICIENE, R.; REUTSKIY, A.; CABALLERO, L. Low Request of Antibiotics from Patients with Respiratory Tract Infections in Six Countries: Results from the Happy Audit Study. **Antibiotics**, v. 2, p. 477-484, 2013.
- MATOS, C.; CUNHA, I. N. About a Portuguese community's awareness of antibiotic use. **Biomedical and Biopharmaceutical Research**, v. 11, n. 1, p. 89-100, 2014.
- MICROMEDEX, Truven Health Analytics, 2018. Disponível em: <<http://https://www-micromedexsolutions-com.ez121.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>>. Acesso em 11 out. 2018.
- NOGUEIRA, A. G.; MORAES, E. V.; TOLEDO, O. R.; OLIVEIRA, C. C.; DAVID, F. L. Falhas na prescrição e dispensação de antimicrobianos em uma farmácia básica na Amazônia Legal, Brasil. **Revista da Universidade do Vale do Rio Verde**, v. 13, n. 1, p. 707-716, 2015.
- Novaretti MCZ, Aquino S, Piscopo MR. Controle De Vendas De Antibióticos No Brasil. **RASM**. 2014; 4(2): 25-39.
- O'NEILL J. The Review on Antimicrobial Resistance. **Review on Antimicrobial Resistance**. p. 2, 2015.
- PIVETA, L. N.; SILVA, L. B.; GUIDONI, C. M.; GIROTTO, E. Armazenamento e descarte de medicamentos por acadêmicos da área da saúde de uma universidade pública paranaense. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 36, n. 1, p. 55-56, jan./jun. 2015.
- SAKEENA, M. H. F.; BENNETT, A. A.; MACLACHLAN, A. J. Non-prescription sales of antimicrobial agents at community pharmacies in developing countries: a systematic review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 9, n. 50, p. 1-12, out. 2018.
- SILVA, A. F.; MARTINS, V. L. F. D. Logística reversa de pós-consumo de medicamentos em Goiânia e região metropolitana – um estudo de caso. **Boletim Goiano de Geografia**, v. 37, n. 1, p. 56-73, jan./abr. 2017.

USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS COM INDICAÇÃO PARA  
TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR E/OU  
INFERIOR

- SILVA, J. M.; GERON, V. L. M. G. Avaliação de armazenamento de medicamento em domicílio em um bairro de Ariquemes/RO. **Revista Científica da Faculdade de Educação Física e Meio Ambiente**, v. 9, p. 491-499, maio/jun. 2018.
- SILVEIRA T.S, CARPES A.D; ZIMMERMAN, B; KRAUSE L.M.F; SANTOS R.C.V; COSTENARO R.G.S. Prevalence of dispensation of antimicrobial use in pediatric primary health network in the city of Santa Maria/RS. **DisciplinarumScientia**, v. 12, n. 2, p. 173-180, 2012.
- SOARES, M. N.; ARTICO, L. L.; MENEZES, A. P. S. Análise de medicamentos descartados em um sistema de gerenciamento de resíduos na cidade de Bagé-RS/Brasil. **Revista da Jornada da Pós-Graduação e Pesquisa**, p. 1-14, 2017.
- URBIZTONDO, I.; BJERRUM, L.; CABALLERO, L.; SUAREZ, M. A.; OLINISKY, M.; CÓRDOBA, G. Decreasing Inappropriate Use of Antibiotics in Primary Care in Four Countries in South America—Cluster Randomized Controlled Trial. **Antibiotics**, v. 6, n. 38, p. 1-10, 2017.

## CAPÍTULO 73

# UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

Monalisa Ferreira de LUCENA<sup>1</sup>

Ingrid Costa SANTOS<sup>1</sup>

Maria Fátima Gonçalves de ARAÚJO<sup>1</sup>

Maria Luisa de Sá VIEIRA<sup>1</sup>

Maria do Socorro Ramos de QUEIROZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandos do curso de Farmácia, UEPB; <sup>2</sup>Orientadora/Professora do curso de Farmácia/UEPB.

Monalisa.lucena16@gmail.com.br

**RESUMO:** O aumento da população idosa no Brasil, que segue uma tendência ocorrida em países desenvolvidos, traz desafios cada vez maiores aos serviços e aos profissionais de saúde. O estudo foi do tipo longitudinal, documental e analítico com abordagem quantitativa e descritiva e aconteceu no período junho a setembro de 2017, em duas Estratégias Saúde da Família, no distrito de Galante em Campina Grande-PB. Os dados foram coletados por meio de entrevistas, mediante aplicação de um questionário. Em todas as análises foi considerado um intervalo de confiança de 95% (IC95%) e significância estatística de  $p < 0,05$ . Para a análise foi utilizado o pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 19.0. A amostra foi composta por 108 idosos, sendo que 67% (n=72) pertenciam ao gênero feminino, a maioria dos entrevistados encontrava-se na faixa etária de 60 a 69 anos. Com relação ao uso dos medicamentos 30% faziam uso do medicamento por conta própria, 53% não procuravam a unidade de saúde, a maioria utilizava diariamente três medicamentos de uso contínuo e os analgésicos e antipiréticos (51%) e anti-inflamatórios não esteroidais (23%) foram os mais



consumidos sem prescrição médica na população estudada. É importante que nas unidades de saúde o farmacêutico promova ações de Educação em Saúde para todos os usuários especialmente para os idosos, devido às suas limitações físicas e psíquicas.

**Palavras-chave:** Terceira idade; automedicação; polifarmácia.

## 1 INTRODUÇÃO

### O envelhecimento populacional

O envelhecimento populacional tem gerado novas demandas sociais, econômicas, sanitárias e, diante da importância crescente deste segmento, estudos envolvendo a população idosa constituem um tema emergente nas diversas áreas de conhecimento (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016; MOREIRA, 2017). A morbidade apresentada pela população idosa caracteriza-se pela preponderância de doenças crônicas e múltiplas de longa duração, exigindo acompanhamento, cuidados permanentes e exames periódicos. O idoso utiliza mais serviços de saúde, as internações hospitalares são mais frequentes do que entre adultos e o tempo de ocupação do leito é maior quando comparado a outras faixas etárias. Ainda, o aumento da prevalência de doenças crônicas com a idade, demanda um maior consumo dos medicamentos, que constituem um dos itens mais importantes da atenção à saúde do idoso e requer, cada vez mais, a racionalidade da terapia medicamentosa (RIBAS; OLIVEIRA, 2014; PERREIRA et al., 2017).

São inegáveis os benefícios terapêuticos conseguidos com o uso correto dos medicamentos, no entanto, seu elevado consumo entre os idosos pode acarretar riscos à saúde. Os

idosos fazem uso, em média, de dois a cinco medicamentos diariamente e são particularmente mais sensíveis aos efeitos adversos, interações medicamentosas e toxicidade (SILVA; DALMAZ, 2013). Na população idosa, estudos apontam a predominância do uso de medicamentos prescritos, mas neste segmento etário é comum encontrar prescrições de doses e indicações inadequadas, redundâncias e o uso de medicamentos sem valor terapêutico (GONÇALVES, 2013; FREITAS, 2014). Além disso, o consumo de medicamentos sem prescrição de um profissional de saúde habilitado (automedicação) torna-se um dos problemas derivados desse uso pela população idosa (HERMES, 2017).

A automedicação é uma forma de autocuidado à saúde, entendida como a seleção e uso de medicamentos para manutenção da saúde, prevenção de enfermidades, tratamento de doenças ou sintomas percebidos pelas pessoas, sem a prescrição, orientação ou o acompanhamento do prescritor e é uma prática comum na população brasileira (VERNIZI; SILVA, 2016). Fatores como a familiaridade com o medicamento, experiências positivas anteriores, a função simbólica que os medicamentos exercem sobre a população e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, contribuem para a automedicação. A prevalência e os fatores associados à automedicação em idosos vêm sendo investigada por meio de estudos epidemiológicos de base populacional, e os resultados apontam que tal prática varia entre os idosos residentes em diferentes localidades (FRANCISCO et al., 2014).

### **Alterações associadas ao envelhecimento**

O processo de envelhecimento engloba alterações fisiológicas, metabólicas e funcionais, o que implica alterações na resposta aos medicamentos, por modificações farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção - ADME) e farmacodinâmicas (alteração da sensibilidade dos receptores). Por esta razão, a comunidade médica e farmacêutica, defende que os tratamentos devem ser cada vez mais individualizados, adaptando-se quer o tipo de fármaco quer a dose e regime posológico a cada indivíduo com máximo rigor de acordo com as suas próprias características. Com o avanço da idade os sistemas fisiológicos e a maioria dos órgãos vão sofrendo alterações e perdendo as suas funcionalidades. O envelhecimento de um organismo resulta de alterações complexas na estrutura e função das moléculas, células, tecidos e em todos os sistemas do organismo. Segundo Cuentroet al., (2016) as alterações mais significativas são:

- **Composição Corporal:** redução da água corporal total e dos níveis séricos de albumina perda de massa muscular e aumento relativo da gordura total.
- **Sistema Cardiovascular:** diminuição da sensibilidade do miocárdio à estimulação  $\beta$  – adrenérgica; redução da atividade dos barorreceptores (aumento do risco de hipotensão postural) e do débito cardíaco e aumento da resistência periférica total.
- **Sistema Renal e Hepático:** redução da taxa de filtração glomerular, do fluxo sanguíneo renal; perda do tecido renal; redução da secreção tubular e da atividade enzimática hepática (reações de fase I).

- **Sistema Nervoso:** redução do peso e volume cerebral e do fluxo sanguíneo; aumento do tempo de resposta motora; menor desempenho psicomotor e diminuição das horas de sono.
- **Sistema Endócrino:** diminuição da triiodotironina (T3) e da testosterona livre, estrogénio e aldosterona e redução dos níveis de insulina.
- **Sistema Digestivo:** redução da secreção de ácido clorídrico e aumento do tempo de esvaziamento gástrico.
- **Sistema Respiratório:** redução da elasticidade pulmonar, do peristaltismo esofágico, da atividade de transporte por membrana, da força da musculatura respiratória e menor atividade ciliar.
- **Trato Genito-Urinário:** atrofia dos órgãos genitais externos por falta de estimulação hormonal; aumento do tamanho da próstata, hiperplasia glandular progressiva da próstata e perda do tônus muscular vesical.
- **Organismo em geral:** alteração da regulação da temperatura corporal (intolerância ao frio) e nas funções sensoriais, redução da acuidade auditiva e visual, da capacidade olfativa e perda de gordura subcutânea (CUENTRO et al., 2016).

### **Alterações farmacocinéticas no idoso**

A farmacocinética é definida como o estudo do destino dos fármacos no organismo após sua administração incluindo os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (BULLER et al., 2014; BARREIRO; FRAGA, 2014).

A absorção diz respeito à passagem do fármaco do local de administração para a corrente sanguínea. No idoso ocorre

uma diminuição da secreção ácida do estômago bem como uma redução da absorção intestinal, no entanto estes parâmetros não aparentam ser relevantes no que diz respeito à absorção da maioria dos fármacos (WYNNE; BLAGBURN, 2010).

Depois de absorvido o fármaco chega à corrente sanguínea sendo então distribuído pelos tecidos corporais. Dependendo da natureza do fármaco, da sua forma e de este se encontrar conjugado ou não com alguma proteína plasmática, este vai deslocar-se para determinado compartimento. No idoso, ocorre perda de massa muscular e consequente aumento de massa gorda, assim sendo, o volume de distribuição de fármacos apolares tende a aumentar. Desta forma torna-se necessária no idoso a redução da dose de fármacos altamente hidrófilos, uma vez que tendo o seu volume de distribuição reduzido vão apresentar uma concentração sérica superior tendo então maior predisposição para sentirem efeitos adversos (RASTOGI et al., 2015).

A metabolização é o processo que permite que os fármacos sejam eliminados, geralmente por via renal. É realizada maioritariamente pelo fígado, mas os pulmões, o intestino e os rins apresentam também uma pequena capacidade de metabolização, no entanto em todas eles os executantes da metabolização são as enzimas do citocromo P450 (CYP). No idoso o volume hepático encontra-se diminuído em cerca de 40% podendo este valor ser superior no caso das mulheres. Este decréscimo pode provocar uma redução na taxa de metabolização hepática (TEIXEIRA, 2015).

Embora em alguns casos os fármacos possam ser eliminados na sua forma original, a sua maioria necessita sofrer metabolização para que possa ser excretada. Após esta

metabolização dá-se a excreção da molécula, na maioria das vezes por parte do rim. Esta ocorre ao nível do néfron e pode ser dividida em três fases, a fase de filtração glomerular, a fase de secreção tubular e a fase de reabsorção tubular (DENIS-OLIVEIRA, 2013).

No idoso é necessário o ajuste da dose e uma constante monitorização para aqueles fármacos cuja clearance renal é o principal fator para a sua concentração sérica. Este aspecto mostra-se frequente em fármacos cujas moléculas são fortemente hidrossolúveis, como por exemplo, os antibióticos aminoglicosídicos.

### **Alterações farmacodinâmicas no idoso**

O envelhecimento está associado com alterações na resposta aos fármacos, e as alterações farmacodinâmicas contribuem para essas diferenças nas respostas entre indivíduos jovens e idosos. O aumento da sensibilidade aos fármacos é tradicionalmente associado com o envelhecimento e explicado por alguns autores como consequência do declínio na manutenção da homeostase em idosos (BUENO; OLIVEIRA, 2013)

### **Polifarmácia: definições e fatores associados**

Apesar de não existir um consenso sobre qual número de medicamentos expresse polifarmácia, ela tem sido definida, basicamente, de duas formas: a qualitativa, onde se observa o uso de um ou mais fármacos desnecessários ao esquema terapêutico, ou seja, além do que está clinicamente indicado; e a quantitativa, onde considera apenas o número de fármacos

utilizados por um determinado indivíduo, independente da necessidade clínica, variando desde o consumo de dois até cinco ou mais fármacos (SANTOS; LIMA; NAKATANI, 2013). Os estudos brasileiros, em sua grande maioria, adotam o uso da definição quantitativa de polifarmácia como sendo o uso de cinco ou mais fármacos (NERI et al., 2013).

A polifarmácia é consequência do maior número de doenças crônicas não transmissíveis nos idosos. Contribui, também, para a utilização de múltiplos medicamentos, a forma desarticulada como é feita a assistência à saúde do idoso, atendido em momentos próximos por diferentes prescritores, sem que o usuário seja questionado sobre quais medicamentos utiliza. Além disso, as receitas muitas vezes são repetidas indefinidamente porque os pacientes não são orientados acerca da duração do tratamento. Por vezes, equivocadamente, reações adversas a medicamentos são interpretadas como novas entidades clínicas e tratadas com outros agentes, constituindo a cascata iatrogênica. A propaganda dirigida ao consumidor também contribui para a polifarmácia, por aumentar a demanda de determinados medicamentos e estimular a automedicação (MARTINS et al., 2016).

Considerando a importância que representa o uso de medicamento na população idosa, principalmente a prática da automedicação, o presente estudo teve como objetivo avaliar o uso de medicamentos pela população de idosos atendidos em Programa de Estratégia de Saúde da Família (ESF).

## 2 MATERIAIS E MÉTODO

O estudo foi do tipo longitudinal, documental e analítico com abordagem quantitativa e descritiva e acontecerá no período junho a setembro de 2017, em duas Estratégias Saúde da Família, no distrito de Galante em Campina Grande-PB.

A amostra foi constituída aleatoriamente por usuários de ambos os gêneros, de idade a partir de 60 anos de idade que são assistidos em duas Estratégias Saúde da Família (Galante I e II). Fizeram parte da pesquisa todos os usuários da Estratégia Saúde da Família Galante I e II que concordaram com o projeto e que se encontravam com idade a partir de 60 anos. Foram excluídos aqueles que não estiveram de acordo e não apresentaram a idade que caracterize o idoso.

Para a coleta de dados foi utilizado o formulário com perguntas objetivas e subjetivas. Para análise da farmacoterapia, foram considerados apenas os medicamentos alopáticos consumidos de forma contínua ao longo dos trinta dias que antecederem a entrevista. Os princípios ativos dos medicamentos foram classificados conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, respeitando-se a classificação dos fármacos segundo o Dicionário Anatómico – Terapêutico – Químico.

Todos os resultados descritos foram referentes aos medicamentos utilizados por autoterapia. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio da distribuição de frequências. Para verificar a associação das variáveis foi utilizado o teste de qui-quadrado ( $X^2$ ) de Pearson. Quando a frequência esperada no teste foi inferior a cinco, foi usado o Exato de Fisher com extensão de Freeman-Halton.



Em todas as análises foi considerado um intervalo de confiança de 95% (IC95%) e significância estatística de  $p < 0,05$ . Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 19.0 (IBM Corp., Armonk, Estados Unidos).

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética da UEPB e aprovado sob nº 11637812.7.0000.5187 desta forma, este projeto foi desenvolvido de acordo com as diretrizes éticas da pesquisa com seres humanos, recomendadas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), expressas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A amostra foi composta por 108 idosos, sendo que 67% (n=72) pertenciam ao gênero feminino, a maioria dos entrevistados encontrava-se na faixa etária de 60 a 69 anos (73%), era agricultor (56%), possuía renda até um salário mínimo (64%), era portador de HAS (TABELA 1).

Os dados deste estudo apontaram que o uso de medicamento não prescrito é mais comum entre as mulheres, sendo também descrito em outros trabalhos. A maior tendência das mulheres em se automedicar pode ser explicada pelo papel que a mesma representa na sociedade, pois a figura da mulher está relacionada com o papel social, preocupação com a saúde da família, ter maior acesso às farmácias e/ou drogarias e conseqüentemente, aos medicamentos de venda livre (ALMEIDA, 2016).

**Tabela 1** - Distribuição dos entrevistados de acordo com os dados demográficos, socioeconômicos e presença de HAS e DM.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Gênero</b>		
Feminino	72	67
Masculino	36	33
<b>Grupo Etário</b>		
60 a 69 anos	79	73
70 a 74 anos	14	13
75 anos ou mais	15	14
<b>Ocupação</b>		
Agricultor	60	56
Aposentado	22	20
Do lar	19	18
Outra atividade	7	6
<b>Renda</b>		
Até 1 SM	69	64
Entre 1 e 2 SM	27	25
Mais de 2 SM	12	11
<b>HAS</b>		
Sim	77	71
Não	31	29
<b>DM2</b>		
Sim	7	7
Não	101	93
<b>HAS e DM2</b>		
Sim	24	22
Não	84	78

Quando questionados quanto à frequência com que recorreram à automedicação 81% (n=87) afirmaram que se

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

automedicam, 30% (n=26) afirmaram que fazem por conta própria e 53% (n=57), não procuram os serviços de saúde para adquirir o medicamento correto (TABELA 2).

**TABELA 2** - Distribuição dos entrevistados de acordo com a prática da automedicação e utilização de medicamentos.

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Gênero</b>		
Feminino	72	67
Masculino	36	33
<b>Grupo Etário</b>		
60 a 69 anos	79	73
70 a 74 anos	14	13
75 anos ou mais	15	14
<b>Ocupação</b>		
Agricultor	60	56
Aposentado	22	20
Do lar	19	18
Outra atividade	7	6
<b>Renda</b>		
Até 1 SM	69	64
Entre 1 e 2 SM	27	25
Mais de 2 SM	12	11
<b>HAS</b>		
Sim	77	71
Não	31	29
<b>DM2</b>		
Sim	7	7
Não	101	93
<b>HAS e DM2</b>		

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

<b>Sim</b>	24	22
<b>Não</b>	84	78

Os resultados deste estudo mostraram que a maioria dos idosos entrevistados realiza a automedicação, mesmo fazendo uso de medicações prescritas para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e/ou Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) que necessitam de tratamento contínuo. Esses dados corroboram com outros estudos desenvolvidos no país, que relataram que esta é uma prática constante em torno de 30 a 80% (SANTOS et al., 2013).

É preocupante, uma vez que os idosos apresentam alterações fisiológicas que os tornam mais propensos a desenvolver reações adversas aos medicamentos e também porque as estatísticas demonstram que as reações adversas a medicamentos são responsáveis por 10% a 20% das admissões hospitalares agudas entre o público idoso (ALMEIDA, 2016).

Foi verificado que a maioria da amostra tinha como renda até um salário mínimo e menor grau de escolaridade. No Distrito Federal 67% dos idosos que relataram se automedicar, possuíam o ensino fundamental incompleto, sendo estes resultados semelhantes ao encontrados em Goiânia 61,7% (SANTOS et al., 2013). Para Jesus, Yoshida e Freitas (2013), o público que mais se utiliza de automedicação são pessoas com maior nível de escolaridade. Os autores explicaram que quanto maior a escolaridade, mais aptas as pessoas se julgam capazes de entenderem a medicação e conseqüentemente praticar a automedicação. Mas deve-se levar em conta que a dificuldade de acesso aos serviços de saúde contribui significativamente para a automedicação, principalmente quando se tem

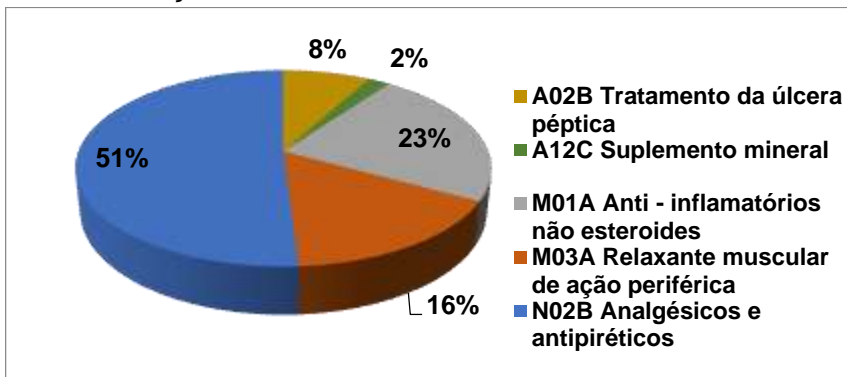
experiências positivas com as medicações ou há indicação de alguém da família.

Naves et al., (2010) confirmam o baixo nível econômico como um motivo para a adoção dessa prática, visto que a dificuldade de atendimento no sistema de saúde e mesmo a insatisfação com os serviços prestados, coloca as farmácias e/ou drogarias como locais mais viáveis para a resolução, de forma rápida, dos problemas de saúde.

Para Arrais et al., (2016) a baixa conscientização sobre os riscos da automedicação e as dificuldades de acesso aos serviços de saúde são visto como explicações a esta prática entre os idosos.

A Figura 1 apresenta os grupos farmacológicos utilizados na automedicação de acordo com a classificação ATC, em que os grupos dos analgésicos e antipiréticos (51%) e anti-inflamatórios não esteroidais (23%) foram os mais consumidos sem prescrição médica na população estudada.

**Figura 1** – Classificação dos medicamentos utilizados na automedicação de acordo com o ATC.



ATC = Anatomia Terapêutica Química.

Dados semelhantes a este estudo também foram obtidos por Monteiro, Azevedo e Belfort (2014) que realizaram um estudo e constataram que 85% entre os idosos entrevistados praticavam a automedicação, principalmente com analgésico e anti-inflamatório não esteroidais.

De acordo com o Levantamento da Associação Brasileira das Indústrias Farmacêuticas (ABIFARMA) a automedicação continua sendo um problema sério no Brasil, onde 80 milhões de pessoas têm o hábito de tomar remédios por conta própria. A ingestão frequente de medicamentos, principalmente os analgésicos e antitérmicos, representa um sério problema (ISAÚDE, 2010). Esse alto consumo de analgésicos e também de antiinflamatórios pode ser explicado pela elevada prevalência de dores e inflamações, sintomas muito comuns nessa fase da vida, decorrentes principalmente das doenças crônicas.

Conforme o ISaúde (2010), uma solução para reduzir os riscos da automedicação seria maior rigor na venda dessas substâncias, com retenção das receitas nas farmácias, entretanto a maioria dos medicamentos é vendida livremente, sem necessidade de prescrição.

É importante ressaltar que a automedicação é um elemento do autocuidado, mas deve ser realizada de forma responsável, a fim de não causar prejuízos à saúde. Portanto, desenvolver atividades de educação em saúde de maneira contínua nas ESF se faz necessário para orientar sobre o uso correto do medicamento, o uso racional de medicamentos, e também incentivar os usuários dos serviços de saúde para que possam se tornar elementos chave no autocuidado.

## 4 CONCLUSÕES

A população idosa caracteriza-se pela presença de diversos problemas de saúde, principalmente crônicos como HAS e DM2, fazendo assim o uso de vários medicamentos, sendo na sua maioria polimedicados. Na referida pesquisa as variáveis demográficas e socioeconômicas não apresentaram correlação com a automedicação, no entanto os resultados obtidos corroboraram com outros estudos, ou seja, as mulheres são quem mais se automedicam, o nível de escolaridade era baixo, muitos citaram que procuram adquirir o seu medicamento sem prescrição em virtude da dificuldade em conseguir agendar uma consulta.

A adoção da automedicação é uma prática bastante comum, observada na grande maioria da população em estudo, sendo adotada na maioria das vezes como uma prática de autocuidado. Porém mesmo que a automedicação possa apresentar algumas vantagens, principalmente por ser de fácil acesso ela deve ser realizada de maneira responsável e auxiliada sempre que possível por profissionais da saúde para evitar o uso irracional de medicamentos e agravos de doenças existentes.

Educar a população no uso racional de medicamentos é função de todos os profissionais da saúde, em especial aos prescritores e o farmacêutico, e pode ser utilizada como estratégia para reduzir a automedicação nesta população e conseqüentemente muito dos problemas relacionados à farmacoterapia.

Dessa forma, considera-se que este estudo poderá subsidiar políticas públicas de atenção ao idoso, que enfatizem a importância da educação em saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, A.da S. **Papel do farmacêutico na detecção/informação das interações entre plantas e medicamentos usados na hipertensão e**

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

**dislipidemia.** Dissertação de Mestrado, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2016. 68f.

ARRAIS, P. S. D.; FERNANDES, M. E. P.;PIZZO,T.da S. D.I.;RAMOS,. R.;MENGUE, S. S.;LUIZA,V. L.;TAVARES,N. U. L.;FARIAS, M.

R.;OLIVEIRA,M. A.;BERTOLDI,A. D. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Rev Saúde Pública**, v. 50, n. s. 2, 11p., 2016.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos.** Artmed Editora, 2014.

BUENO, C. S.; OLIVEIRA, K. R. Medicamentos Potencialmente Inapropriados para idosos: Inclusão na Relação Municipal de Medicamentos Essenciais de Ijuí-RS. **Rev Contexto&Saúde**, v. 11, n. 20, p. 299-308, 2013.

BULLER, H. R.;HALPERIN, J.; HANKEY, G. J.; PILLION, G.; PRINS, M. H.; RASKOB, G. E.Comparison of idrabiotaparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: the B orealis-Atrial Fibrillation Study. **JournalofThrombosisandHaemostasis**. v. 12, n. 6, p. 824-830, 2014.

CUENTRO, V.da S.; MODESTO, T.; ANDRADE, M. A. de.; SILVA, M. V. S. da. Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre idosos de um hospital público. **Revista Contexto & Saúde**, v. 16, n. 30, p. 28-35, 2016.

DENIS-OLIVEIRA, R. J. **METABOLIC PROFILES OF PROPOFOL AND FOSPROPOFOL: CLINICAL AND FORENSIC INTERPRETATIVE ASPECTS.** 2013. Tese de Doutorado. Facultyof Medicine, Universityof Porto, Porto, Portugal.

FRANCISCO, P. M. S. B.; BASTOS, T. F.; COSTA, K. S.; PRADO, M. A. M. B. do.; BARROS, M. B. de A. The use of medication and associated factors among adults living in Campinas, São Paulo, Brazil: differences between men and women. **Ciencia&saude coletiva**, v. 19, p. 4909-4921, 2014.

FREITAS, J. G. A.**O impacto do farmacêutico clínico na adesão ao tratamento farmacológico de pacientes idosos hipertensos.**Tese de Doutorado, Universidade Federal de Goiás. Goiás.2014.120f.

GONÇALVES, S. de A.**Análise das bulas de medicamentos e percepção da sua importância pelos idosos.** 2013. 122f. Dissertação (Mestrado). Universidade Católica de Brasília.

HERMES, G. B. Utilização de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos brasileiros. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal doRio



UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA

Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programade Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BRRS,2017. 51f

ISAÚDE. Saúde pública: automedicação ainda é uma das principais causas de internação no país. Mar/2010. Disponível em:

<http://www.isaude.net/pt-BR/noticia/6147/saude>

**publica/automedicacao-ainda- e-uma- dasprincipais-causas- deinternacao-no- pais.** Obtido em: 15 de setembro de 2017.

JESUS, A. P. G. A. S.; YOSHIDA, N. C. P.; FREITAS, J. G. Prevalência da automedicação entre acadêmicos de farmácia, medicina, enfermagem e odontologia. **Estudos.** v. 40, n. 2, p. 151-164, 2013.

MARTINS, R. R.; DUARTE, F. A.; RUSSEL, M. R.; GOUVEIA, O.A. Influence of the use of medicinal plants in medication adherence in elderly people. **Internationaljournalofclinicalpractice.** v. 70, n. 3, p. 254-260, 2016.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. da C. G.; SILVA, A. L. A. da. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Rev Brasileira de Geriatria e Gerontologia.** v. 19, n. 3, p. 507-519, 2016.

MONTEIRO, S. C. M.; AZEVEDO, L. S.; BELFORT, I. K. P. Automedicação em idosos de um programa saúde da família, Brasil. **InfarmaCiências Farmacêuticas.** v. 26, n. 2, p. 90-95, 2014.

MOREIRA, M. de M. O envelhecimento da população brasileira: intensidade, feminização e dependência. **Rev Brasileira de Estudos de População.** v. 15, n. 1, p. 79-94, 2014.

NERI, A. L.; YASSUDA, M. S.; ARAÚJO, L. F. de.; EULÁLIO, M. do C.; CABRAL, B. E.; SIQUEIRA, M. E. C. de.; SANTOS, G. A. de.; MOURA, J. G. de A. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. **Cad de Saúde Pública.** v. 29, p. 778-792, 2013.

RASTOGI, V.; PRAGYA, A. K.; MAYUR PORWAL, A. K.; MISHRA, N. V.; ANURAG, V. Enhancement of skin permeation of glibenclamide from ethyl cellulose-polyvinyl pyrrolidone based transdermal patches using olive oil and mustard oil as penetration enhancer: in vitro, ex-vivo and in vivo evaluation. **Drug Delivery Letters.** v. 5, n. 2, p. 109-121, 2015.

RIBAS, C.; OLIVEIRA, K. R. de. Perfil dos medicamentos prescritos para idosos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Ijuí-RS. **Rev Brasileira de Geriatria e Gerontologia.** v. 17, n. 1, p. 99-114, 2014.

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR IDOSOS DA ESTRATÉGIA SAÚDE DA  
FAMÍLIA

SANTOS, T. R. A.; LIMA, D. M.; NAKATANI, A. Y. K. PEREIRA, V.; LEAL, G. S.; AMARAL, R. G. Consumo de medicamentos por idosos, Goiânia, Brasil. **Rev Saúde Pública**. v. 47, n.1, p. 94-103, 2013.

SILVA, P. C. da; DALMAZ, C. A. Orientações na administração de medicamentos anti-hipertensivos em idosos. **Cippus**, v. 2, n. 1, p. 139-150, 2013.

TEIXEIRA, J. C. F. C. **Farmacocinética Geriátrica**. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde. Porto. 60f, 2015.

VERNIZI, M. D.; SILVA, L. L. A prática de automedicação em adultos e idosos: uma revisão de literatura. **Rev Saúde e Desenvolvimento**. v. 10, n. 5, p. 53-72, 2016.

WYNNE, H. A.; BLAGBURN, J. Drug treatment in an ageing population: Pratical implications. **Mauritas**. n. 66, p. 246-250, 2010.

**CINASAMA 2018**  
**CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE E MEIO**  
**AMBIENTE: Os impactos da poluição na saúde e meio**  
**ambiente**

*O CONGRESSO INTERNACIONAL DE SAÚDE MEIO AMBIENTE está destinado a estudantes e profissionais da área saúde, educação, meio ambiente e áreas afins e tem como objetivo de proporcionar, por meio de um conjunto de palestras e apresentações de trabalhos, subsídios para que os participantes tenham acesso às novas exigências do mercado e da educação no contexto atual. E ao mesmo tempo, reiterar o intuito Educacional, Biológico e Ambiental de inserir todos que formam a Comunidade Acadêmica para uma Educação sócio-ambiental para a Vida.*

*A interdisciplinaridade dos temas abordados atingem todos os profissionais das mais diversas áreas.*

*Foram abordados diversos temas durante o evento, entre eles: Valorização de resíduos agroindustriais através de processos biotecnológicos para reduzir o seu impacto no meio ambiente, o processo de industrialização e seus impactos no meio ambiente urbano, Impactos Na Saúde Humana Provocados Por Substâncias Sintéticas Utilizadas Em Procedimentos Estéticos: Os riscos do uso do silicone industrial, do Formol e coloração capilar, O papel da biotecnologia na redução dos riscos à saúde provocados pelos contaminantes ambientais provenientes de salões de beleza, Resíduos*

*contaminantes e infecciosos: impactos na saúde e no meio ambiente Resíduos de Medicamentos domiciliares - um grande paradigma na Saúde Ambiental, Resíduos de diálise - um problema de saúde pública , Biossegurança: impactos na saúde e no meio ambiente, A influência dos Poluentes ambientais nas desordens metabólicas, endócrinas e alterações epigenéticas: obesidade, distúrbios endócrinos e alimentares e diminuição dos níveis de testosterona, A influência dos Poluentes ambientais nas alterações epigenéticas e intervenção nutricional na modulação do epigenoma, Os efeitos do lixo eletrônico na saúde humana e meio ambiente, Ambiente construído e sua influência na saúde e Genômica nutricional conceitos e aplicabilidade*

*Diante da grandiosa contribuição dos artigos aprovados, os livros frutos desse Evento: Os livros “SAÚDE interativa 1, 2, 3 e 4”; Biotecnologia interativa; Odontologia interativa, Farmácia interativa, Meio ambiente: uma visão interativa 1 e 2, e Nutrição intrativa 1 e 2” contribuirão para o conhecimento dos alunos nas mais diversas áreas da Ciência.*

Este livro foi publicado em 2019  
IMEA  
Intituto Medeiros de Educação Avançada  
Av Senador Ruy Carneiro, 115 ANDAR: 1; CXPST: 072;  
Joao Pessoa - PB  
58032-100