

Princípios em Farmácia 2



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

Atena
Editora
Ano 2019

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

Princípios em Farmácia 2

Atena Editora
2019

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

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

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

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

Ciências Biológicas e da Saúde

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

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

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

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

Conselho Técnico Científico

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

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

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

APRESENTAÇÃO

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

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

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

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

SUMÁRIO

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

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

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

Aruanã Joaquim Matheus Costa Rodrigues Pinheiro

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

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

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

Lídio Gonçalves Lima Neto

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

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

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

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

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

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

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

secondary compounds produced.

KEYWORDS: Phytotherapy, Natural products, Pomegranate, Inflammation.

1 | ASPECTOS GERAIS DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS PULMONARES

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

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

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

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

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

2 | MECANISMOS IMUNOLÓGICOS RELACIONADOS AOS DANOS PULMONARES POR INFLAMAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

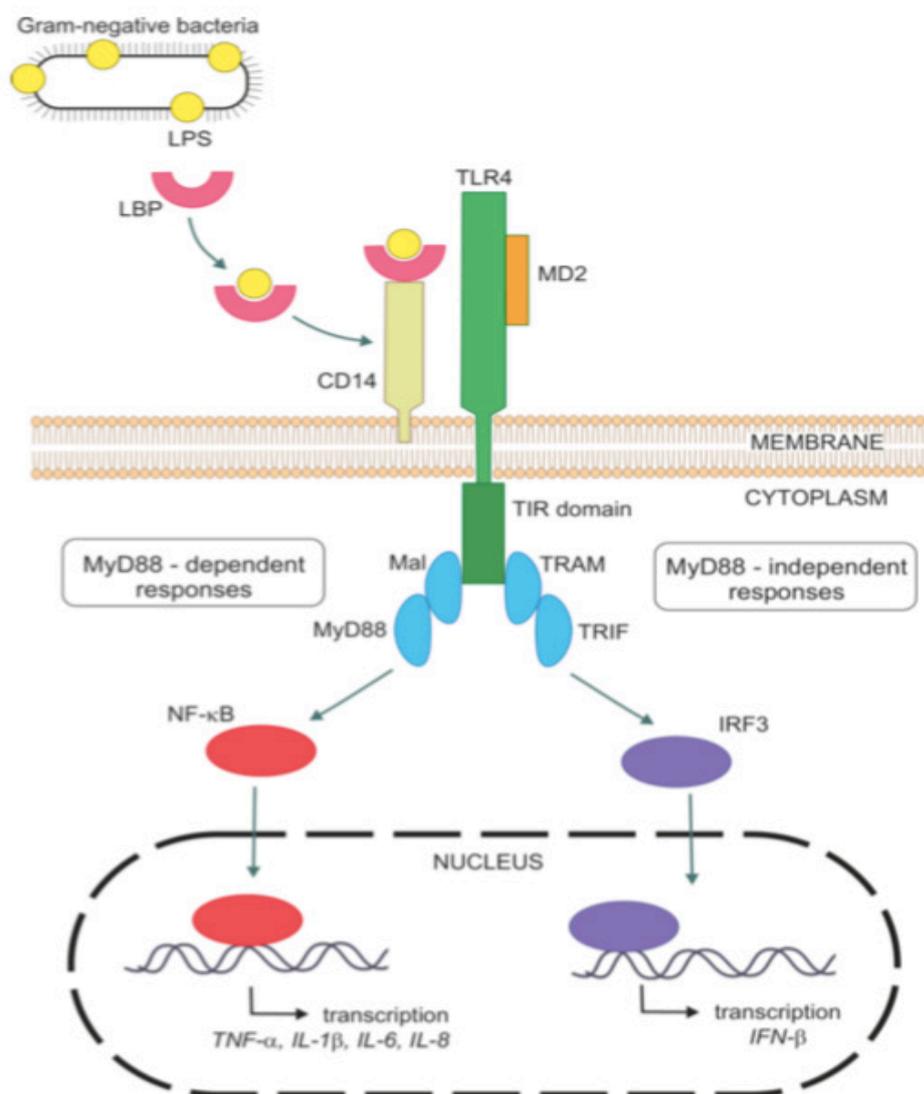


Figura 01. Mecanismo geral da resposta imune ao LPS.

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

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

3 | BUSCA POR NOVOS AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS NATURAIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 | *Punica granatum* L. COMO FITOTERÁPICO

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



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

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

JUSTO, O. R. et al. Evaluation of in vitro anti-inflammatory effects of crude ginger and rosemary extracts obtained through supercritical CO₂ extraction on macrophage and tumor cell line: the influence of vehicle type. **BMC Complement Altern Med**, v. 15, p. 390, 2015.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ESTUDO PRELIMINAR DO EFEITO FOTOQUIMIOPROTETOR DE *Campomanesia guaviroba* FRENTE À RADIAÇÃO UVB

Lilian dos Anjos Oliveira Ferreira

Universidade Estadual de Maringá
Maringá – Paraná

Camila Cristina Iwanaga

Universidade Estadual de Maringá
Maringá – Paraná

Rúbia Casagrande

Universidade Estadual de Londrina
Londrina – Paraná

Celso Vataru Nakamura

Universidade Estadual de Maringá
Maringá – Paraná

Maria da Conceição Torrado Truiti

Universidade Estadual de Maringá
Maringá – Paraná

RESUMO: Os raios UV são responsáveis por lesões cutâneas mediadas pelo estresse oxidativo, levando ao fotoenvelhecimento e até ao desenvolvimento de cânceres. Insumos vegetais antioxidantes vêm sendo estudados como alternativa para a prevenção/atenuação dos efeitos deletérios dessa radiação na pele. *Campomanesia guaviroba* D.C Kiaersk (Myrtaceae), espécie nativa ainda pouco estudada, pertence a gênero com espécies com potencial antioxidante, podendo ser fonte promissora de agentes ativos contra a radiação UVB. O objetivo deste trabalho foi determinar o

teor de fenólicos totais, atividade antioxidante, citotoxicidade e potencial fotoquimioprotetor de insumos vegetais obtidos das folhas *C. guaviroba* em fibroblastos L929 irradiados com UVB. O extrato etanólico (EE, 597,7 mg EAG/g) e a fração acetato de etila (FA, 592,09 mg EAG/g) apresentaram elevado teor de fenólicos. FA mostrou maior poder redutor do ferro (1,02 mM ET/g) e melhor capacidade de sequestro dos radicais DPPH· (IC₅₀ 5,66 µg/mL), ABTS^{•+} (4,67 mM ET/g de amostra) e O₂^{•-} (IC₅₀ 0,04 µg/mL), demonstrando atividade antioxidante comparável aos antioxidantes BHT e quercetina. O EE (9,05 µg/mL) e FA (5,66 µg/mL) não demonstraram citotoxicidade em fibroblastos tratados por 24 h. Fibroblastos irradiados com UVB (500 mJ/cm²) foram submetidos aos pré- e pós-tratamentos com EE e FA. Os melhores efeitos fotoquimioprotetores foram observados no pré-tratamento, com a FA restaurando a viabilidade celular em 19,57 % quando comparado ao grupo controle (células irradiadas e não tratadas). Os resultados obtidos demonstram que insumos obtidos de *C. guaviroba* são promissores para o desenvolvimento de formulações para o cuidado da pele.

PALAVRAS-CHAVE: Myrtaceae; atividade antioxidante; fotoquimioproteção; fibroblastos; radiação UVB.

ABSTRACT: UV rays are responsible for cutaneous lesions mediated by oxidative stress, leading to photoaging and even the development of cancers. Plant materials antioxidants have been studied as an alternative for the prevention/mitigation of the deleterious effects of this radiation on the skin. *Campomanesia guaviroba* D.C. Kiaersk (Myrtaceae) is a native species still little studied. It belongs to genus with species with antioxidant potential and can be promising source of active agents against UVB radiation. The aim of this work was to determine the total phenolic content, antioxidant activity, cytotoxicity and photochemioprotective potential of plant materials obtained from *C. guaviroba* leaves on L929 fibroblasts irradiated with UVB. The ethanol extract (EE, 597.7 mg GAE/g) and the ethyl acetate fraction (EAF, 592.09 mg GAE/g) showed a high phenolic content. EAF showed higher ferric reducing power (1.02 mM ET/g) and better scavenging ability of DPPH[•] (IC₅₀ 5.66 µg/mL), ABTS^{•+} (4.67 mM ET/g sample) and O₂^{•-} (IC₅₀ 0.04 µg/mL), demonstrating antioxidant capacity comparable to antioxidants BHT and quercetin. EE (9.05 µg/mL) and EAF (5.66 µg/mL) showed no cytotoxicity in fibroblasts treated with them for 24 h. Fibroblasts irradiated with UVB (500 mJ/cm²) were submitted to pre- and post-treatment with EE and EAF. The best photochemioprotective effect was observed in pre-treatment, with EAF restoring cell viability by 19.57% compared with the irradiated unprotected cells. The findings demonstrate that plant materials obtained from *C. guaviroba* are promising for the development of formulations for skin care.

KEYWORDS: Myrtaceae; antioxidant activity; photochemioprotection; fibroblasts; UVB radiation.

1 | INTRODUÇÃO

Por ser um órgão de grande extensão e que está em contato direto com o meio ambiente, a pele humana sofre influências físicas e bioquímicas dos seus diferentes agentes agressores, dentre eles a radiação ultravioleta (UV).

A radiação UV é dividida em UVC (100-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm). Atingem a superfície do planeta, principalmente, os raios UVB e UVA. A radiação UVB é mais energética do que a UVA, atravessando a epiderme e atingindo até mesmo as camadas superiores da derme, causando a maioria das lesões de pele de percepção imediata como o eritema ou queimadura solar, pigmentação e ressecamento, além do envelhecimento precoce (BURKE, 2017; SCHUELLER; ROMANOWSKI, 2000). Ainda, UVB é absorvido diretamente no DNA celular, o que geralmente leva à formação de dímeros de pirimidina de ciclobutano e de fotoprodutos de pirimidina (6-4) pirimidona, podendo resultar em queratoses actínicas pré-cancerosas, carcinomas e melanoma (BURKE, 2017; KNAK et al., 2014) but also environmental pollutants significantly damage exposed skin by several mechanisms.

Exposure to the noxious gases of air pollution with simultaneous exposure to UVA can act synergistically to initiate skin cancer. Also ozone generated from pollutants reacting with UV induces oxidative stress of the skin's surface via formation of lipid peroxidation products, with cascading consequences to deeper layers. Furthermore, new studies have demonstrated that particulate matter (PM).

Os raios UVB estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), além disso, exposição intensa e constante a essa radiação também reduz a capacidade antioxidante natural da pele, causando um desequilíbrio e podendo levar ao estresse oxidativo, associado a diferentes alterações cutâneas. Assim, UVB aumenta o risco de distúrbios cutâneos mediados por processos inflamatórios e estresse oxidativo (SOUZA et al., 2018).

O uso de protetores solares é importante no cuidado da pele, no entanto, seus ingredientes ativos, os filtros solares, atuam filtrando ou refletindo a radiação UV. O uso de antioxidantes em produtos separados ou em associação a esses filtros em protetores solares agregam uma proteção cutânea suplementar, por serem ativos na inibição da formação e/ou neutralização de ERO, podendo prevenir o fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese (CHEN et al., 2012; MELLADO et al., 2012).

A utilização de insumos vegetais na forma de extratos ou frações vem ganhando notoriedade por sua capacidade antioxidante, e devido a suas composições complexas que podem prevenir/atenuar os efeitos deletérios provocados pela radiação UV por diferentes mecanismos.

Espécies de *Campomanesia* (Myrtaceae) são utilizadas na medicina popular como anti-inflamatório, antirreumático, antidiarreico, antisséptico e hipocolesterolêmico. Além disso, extratos ou metabólitos isolados de *C. adamantium*, *C. xanthocarpa*, *C. phaea* e *C. lineatifolia* demonstraram ótimo potencial antioxidante (COUTINHO et al., 2010; MADALOSSO et al., 2012; CZAİKOSKI et al., 2015; DONADO-PESTANA et al., 2015).

Nesse contexto, neste trabalho foi avaliada a capacidade antioxidante, além da citotoxicidade e do efeito fotoquimioprotetor em fibroblastos L929 irradiados com UVB de insumos obtidos das folhas de *C. guaviroba* D.C Kiaersk, espécie nativa ainda pouco estudada.

2 | METODOLOGIAS

2.1 Material Vegetal

Amostras vegetativas (folhas) foram coletadas em março de 2015, no Parque do Cinquentenário, Maringá – PR. Exsiccatas encontram-se depositadas no herbário da Universidade Estadual de Maringá (HUEM nº 19793). Após secagem em estufa de ar circulante a 40°C, o material vegetal foi moído em moinho de facas e adequadamente armazenado.

2.2 Obtenção e Fracionamento do Extrato Etanólico (EE)

O extrato foi obtido por percolação em temperatura ambiente. Após remoção do etanol, em evaporador rotativo, e liofilização foram obtidos 142,3 g do EE. Parte de EE (71,1 g) foi dissolvido em metanol:H₂O (1:1; v/v) e particionado em solventes de diferentes polaridades, resultando, após liofilização, nas frações *n*-hexano (FH, 16,6 g), acetato de etila (FA, 31,3 g) e hidrometanólica (FM, 18,8 g).

2.3 Determinação do Teor de Fenólicos Totais (FT)

Cem microlitros da solução metanólica das amostras (4 mg/mL) foram adicionados a 250 μ L de solução aquosa do reagente de Folin-Ciocalteu (1:1 v/v) e 1 mL de solução aquosa de carbonato de sódio 15%, e o volume completado para 5 mL com água destilada. Após 2 h, a absorbância foi medida a 760 nm (espectrofotômetro UV-Vis Metash, UV-5100) tendo como branco o metanol e todos os reagentes, menos a amostra (SINGLETON; ROSSI, 1965). Uma curva de calibração foi construída com ácido gálico (0,05–0,15 mg/mL) e o FT expresso em mg EAG/g de amostra. Os ensaios foram realizados em triplicata.

2.4 Avaliação *in vitro* da Capacidade Antioxidante

2.4.1 Método DPPH

Um mililitro da solução metanólica das amostras em diferentes concentrações foi adicionado a 2,0 mL de solução metanólica de 2,2'-difetil-1-picrilhidrazil (DPPH[•]; 0,06 mg/mL). Após 30 min de reação, protegido da luz, a absorbância foi medida a 516 nm. A porcentagem de inibição do DPPH[•] foi calculada pela equação $(A_0 - A_1/A_0) \times 100$, onde A_0 é o valor da absorbância da solução de DPPH[•] na ausência da amostra e A_1 na presença da amostra (EL-MASSRY et al., 2002). Os ensaios foram realizados em triplicata. Os resultados foram expressos como concentração da amostra necessária para inibir 50% (IC₅₀) do DPPH[•]. A atividade dos antioxidantes butil hidroxitolueno (BHT) e quercetina (QT) também foi avaliada.

2.4.2 Método do ABTS

Uma solução de ABTS^{•+} [2,2'-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico)] foi preparada a partir da reação de 5 mL de solução de ABTS (7 mM) com 88 μ L de solução de persulfato de potássio (140 mM), em temperatura ambiente e mantida no escuro por 16 h antes do uso. A solução de ABTS^{•+} foi diluída com etanol até obter uma absorbância de $0,70 \pm 0,05$ a 734 nm. Foram adicionados 30 μ L da solução da amostra em diferentes concentrações a 3,0 mL da solução diluída de ABTS^{•+}. A mistura foi mantida no escuro por 6 min e a absorbância foi medida a 734 nm. Como branco foi utilizado etanol (RE et al., 1999). Foi construída uma curva de calibração

de Trolox (0,001-2,5 mM), sendo a capacidade antioxidante expressa em mM ET/g de amostra. Os ensaios foram realizados em triplicata.

2.4.3 Método FRAP

O método FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*) foi realizado de acordo com Rufino et al. (2006), com algumas modificações. O reagente FRAP foi preparado a partir de solução tampão acetato (300 mM, pH 3,6), solução de tripiridiltriazina (10 mM) e solução de FeCl_3 (20 mM) na proporção de 10:1:1 (v/v/v). A solução metanólica da amostra (90 μL) foi adicionada a 270 μL de água destilada e 2,7 mL do reagente FRAP. A mistura foi homogeneizada e incubada a 37°C por 30 min, no escuro. A absorbância foi medida em 595 nm em comparação ao branco. Uma curva de calibração foi construída com Trolox (0,001-1,0 mM) e os resultados expressos em mM ET/g de amostra. Os ensaios foram realizados em triplicata.

2.4.4 Método xantina oxidase

A capacidade das amostras em sequestrar o radical ânion superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) foi avaliada pelo método de inibição da quimioluminescência gerada no sistema xantina/luminol/xantina oxidase (XO). Em 400 μL de uma solução de EDTA 1 mM e tampão glicina 100 mM pH 9,4 serão adicionados 150 μL de xantina (6 mM), 10 μL da amostra e 10 μL de uma solução de luminol (0,6 mM). Cem microlitros de XO (2,2 $\mu\text{L}/\text{mL}$) foram adicionados à reação (GIROTTI et al., 2000). A leitura foi realizada em luminômetro (Autolumat LB 953). A porcentagem de sequestro do $\text{O}_2^{\cdot-}$ foi calculada pela equação $(L_0 - L_1 / L_0) \times 100$, onde L_0 é o valor de luminescência na ausência da amostra e L_1 na presença da amostra. Os resultados foram expressos como IC_{50} . Os ensaios foram realizados em triplicata.

2.5 Avaliação *in vitro* da Citotoxicidade e da Atividade Fotoquimioprotetora

2.5.1 Cultura de células

Fibroblastos L929 (L-M[TK-] [LM{tk-}, LMTK-]) (ATCC® CCL-1.3™) foram cultivados e mantidos em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB), 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de sulfato de estreptomicina e 100 UI/mL de penicilina, a 37°C /5% de CO_2 e 95% de umidade.

2.5.2 Avaliação da citotoxicidade

A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio do vermelho neutro (VN) (BORENFREUND; PUERNER, 1985). Fibroblastos foram semeados em microplacas de 96 poços ($2,5 \times 10^5$ células/poço), incubados a 37°C/5% de CO_2 por 24 h, até

a formação da monocamada, e então tratados por 24 h com a IC_{50} dos insumos com maior potencial antioxidante ou da QT, verificada no método do DPPH'. Após o tratamento, as células foram lavadas com PBS (tampão fosfato de salina), foram adicionados 200 μ L/poço de VN (4 mg/mL) e a placa foi incubada por 3 h a 37°C, protegida da luz. A absorbância foi medida em 540 nm em espectrofotômetro de microplacas (Bio Tek, Power Wave XS). A porcentagem de células viáveis foi calculada em relação ao grupo controle sem tratamento.

2.5.3 Avaliação do efeito fotoquimioprotetor frente aos raios UVB

A irradiação UVB foi realizada em caixas de irradiação equipadas com duas lâmpadas UVB (Philips, TL 40W/12 RS). A intensidade de radiação foi monitorada através de radiômetro (Vilber Lourmat, VLX-3W). A dose de irradiação capaz de diminuir em aproximadamente 40% a viabilidade dos fibroblastos (500 mJ/cm²) foi determinada por análise de regressão linear e utilizada para avaliar o potencial fotoquimioprotetor das amostras. As células foram lavadas com HBSS (*Hank's Balanced Salt Solution*) e submetidas aos tratamentos:

- Pré-tratamento: as células foram tratadas por 1 h com EE (9,05 μ g/mL) ou FA (5,66 μ g/mL) ou QT (2,90 μ g/mL). O sobrenadante foi substituído por HBSS e as células foram irradiadas.

- Pós-tratamento: foram adicionados 500 μ L de HBSS, as células foram irradiadas e tratadas por 1 h com EE ou FA ou QT.

Após, as células foram incubadas durante 24 h com DMEM isento de SFB e submetidas ao ensaio VN para avaliação da viabilidade celular. Os ensaios foram acompanhados por grupos controle.

2.6 Análises Estatísticas

Os dados foram analisados estatisticamente por ANOVA (one-way) seguido pelo teste de Tukey, considerando $p < 0,05$ significativo.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A crescente preocupação com os efeitos fotobioquímicos deletérios que a radiação UV exerce na pele humana, incluindo processos oxidativos, inflamatórios, imunossupressores e alterações físicas, que podem levar ao fotoenvelhecimento e até mesmo ao desenvolvimento de cânceres, tem estimulado a busca por produtos naturais, principalmente os de origem vegetal, capazes de os prevenir/atenuar (BOSE et al., 2017).

Insumos vegetais são capazes de fotoproteger a pele de diferentes formas. Como antioxidantes sequestram / neutralizam ERO, as quais quando em excesso promovem estresse oxidativo, podendo causar danos a biomoléculas, tais como

DNA, proteínas e lipídios, comprometendo estruturas celulares fundamentais. Podem também, dentre outras, atuar na inibição de vias pró-inflamatórias e estímulo da resposta imune (ADHAMI et al., 2008; BOSE et al., 2017; PANICH et al., 2016). Desse modo, insumos vegetais antioxidantes são importantes alternativas para minimizar os efeitos deletérios cutâneos ocasionados pela radiação UV, uma vez que agentes antioxidantes são capazes de prevenir ou retardar danos oxidativos celulares.

Dentre os metabólitos secundários que auxiliam no combate aos fotodanos estão os compostos fenólicos, conhecidos pela sua multifuncionalidade biológica, e que atuam principalmente por mecanismos antioxidantes, por exemplo, quelando metais de transição, doando átomos de hidrogênio provenientes das hidroxilas presentes em sua estrutura aromática e interrompendo reações em cadeia geradas por radicais livres (MIN; EBELER, 2008). Por isso, a quantificação de FT pode auxiliar na busca por insumos vegetais bioativos. O EE e FA apresentaram elevado teor de compostos fenólicos (Tabela 1).

Amostra	FT (mg EAG/g de amostra)	DPPH IC ₅₀ (µg/mL)	ABTS (mM ET/g de amostra)	FRAP (mM ET/g de amostra)	XOD IC ₅₀ (µg/mL)
EE	597,70 ± 5,44 ^a	9,05 ± 0,09 ^a	2,94 ± 0,00 ^a	0,58 ± 0,00 ^a	0,16 ± 0,00 ^a
FH	nd	89,05 ± 1,51 ^b	1,71 ± 0,00 ^b	0,07 ± 0,00 ^b	1,74 ± 0,02 ^b
FA	592,09 ± 4,40 ^a	5,66 ± 0,08 ^c	4,67 ± 0,01 ^c	1,02 ± 0,01 ^c	0,04 ± 0,00 ^c
FM	239,16 ± 1,81 ^b	9,37 ± 0,09 ^a	2,27 ± 0,01 ^d	0,55 ± 0,00 ^d	0,18 ± 0,05 ^d
BHT	-	12,44 ± 0,50 ^d	-	-	-
QT	-	2,90 ± 0,01 ^e	-	-	-

Tabela 1. Teor de fenólicos totais e capacidade antioxidante do extrato etanólico (EE), obtido das folhas de *Campomanesia guaviroba*, de suas frações *n*-hexano (FH), acetato de etila (FA) e hidrometanólica (FM), do butil hidroxitolueno (BHT) e da quercetina (QT)

Dados experimentais: média ± desvio padrão. nd = não detectado. Letras diferentes na mesma coluna indicam diferença significativa pelo teste de Tukey (p-valor < 0,05).

A capacidade antioxidante dos insumos vegetais foi inicialmente avaliada por métodos amplamente utilizados na busca e triagem de novos agentes antioxidantes, como o do DPPH, do ABTS e do FRAP. O método DPPH avalia a habilidade de redução do radical livre estável DPPH[•] por substâncias doadoras de átomos de hidrogênio ou elétrons. De acordo com os valores de IC₅₀ obtidos por esse método os insumos são classificados como ótimos (IC₅₀ < 15 µg/mL), bons (IC₅₀ de 15 a 50 µg/mL), medianos (IC₅₀ de 50 a 100 µg/mL) e fracos (IC₅₀ > 100 µg/mL) (MARTINS et al., 2016). O método ABTS é baseado na capacidade de estabilização do radical pré-formado ABTS^{•+} por substâncias doadoras de elétrons. E o método FRAP demonstra o poder de redução do complexo férrico-tripiridiltriazina (Fe³⁺ – TPTZ) em complexo ferroso (Fe²⁺ - TPTZ) por substâncias doadoras de elétrons (RE et al., 1999; RUFINO

et al., 2006).

FA, EE e FM apresentaram ótima capacidade de sequestro do DPPH[•], superior à verificada para o antioxidante sintético BHT, amplamente utilizado. Considerável capacidade de neutralizar o radical ABTS^{•+} e de redução dos íons Fe⁺³ a Fe⁺² também foi verificada para esses três insumos (Tabela 1).

Adicionalmente, a capacidade antioxidante foi avaliada pelo método XO, que avalia a habilidade da amostra em sequestrar o O₂^{•-}, presente no processo de estresse oxidativo. A exposição à radiação UV pode resultar na produção de diferentes ERO, dentre elas o O₂^{•-} relacionado com a indução de danos oxidativos e inflamatórios e formação de outras espécies reativas como o radical hidroxil (PANICH et al., 2016).

A capacidade de sequestro do O₂^{•-} foi mensurada pelo sistema xantina/luminol/xantina oxidase, no qual o O₂^{•-} é resultante da reação da xantina oxidase com o substrato xantina na presença de O₂. Posteriormente o luminol é oxidado pelo O₂^{•-} e emite luz. Dessa forma, são proporcionais a quantidade de O₂^{•-} e luz emitida pelo luminol. Substâncias antioxidantes são avaliadas pela sua capacidade em sequestrar os radicais O₂^{•-}, diminuindo assim a luminescência no sistema (VAZ, 2013). A FA demonstrou excelente capacidade de sequestro dos radicais O₂^{•-} (Tabela 1) comparável ao antioxidante natural QT (0,14 µg/mL) (OLIVEIRA et al., 2018).

Culturas de células presentes na pele têm sido frequentemente utilizadas para avaliar o efeito fotoquimioprotetor de insumos vegetais, particularmente as de fibroblastos (JUNG et al., 2014; THIESEN et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; SOUZA, DE et al., 2018), que são de fácil cultivo e respondem aos estímulos provocados pela radiação UV.

Os diferentes tipos celulares cutâneos reagem à exposição intensa à radiação UV, levando, por exemplo, à formação de ERO e conseqüente redução da viabilidade celular. Ainda, a incidência de raios UV promove a redução, em número e tamanho, dos fibroblastos (OLIVEIRA et al., 2018). Assim, os efeitos citotóxicos do EE e FA, que apresentaram maior potencial antioxidante, foram avaliados em fibroblastos L929 com a concentração inibitória para 50% do radical DPPH[•]. EE (9,05 µg/mL) e FA (5,66 µg/mL) não demonstraram citotoxicidade, não diferindo significativamente do controle negativo (CN, células cultivadas e não tratadas) nem da QT (2,90 µg/mL) (Figura 1A).

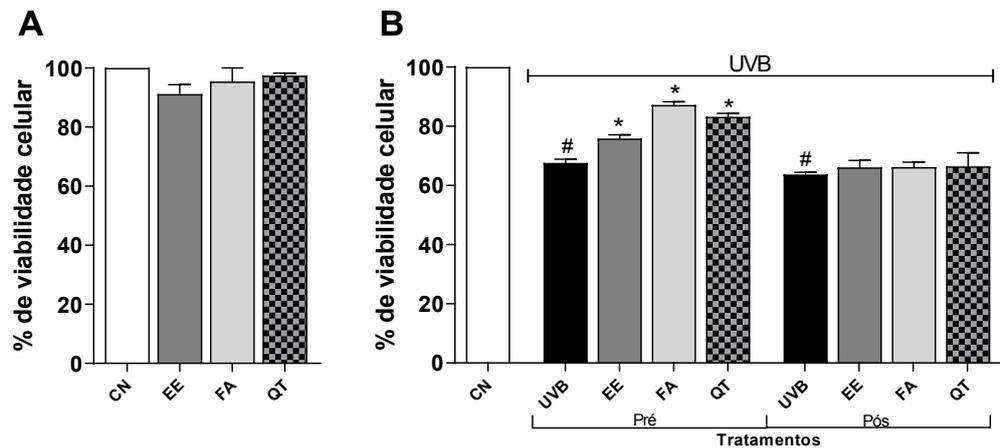


Figura 1. Citotoxicidade em fibroblastos L929 tratados com extrato etanólico (EE, 9,05 $\mu\text{g/mL}$) ou com fração acetato de etila (FA, 5,66 $\mu\text{g/mL}$) ou com quercetina (QT, 2,90 $\mu\text{g/mL}$) por 24 h (A). Efeito fotoquimioprotetor de EE, FA e QT em fibroblastos L929 irradiados com UVB (500 mJ/cm^2). Células foram tratadas por 1 h antes (Pré) ou por 1 h depois da irradiação (Pós) (B). #p-valor <0,05 indica diferença significativa quando comparada ao controle não irradiado e não tratado (CN). *p-valor <0,05 indica diferença significativa quando comparada ao controle irradiado e não tratado (UVB).

Estudos recentes reportam que insumos vegetais ricos em compostos fenólicos combatem os efeitos deletérios provocados pela radiação UV devido suas propriedades antioxidantes. A viabilidade celular foi substancialmente aumentada quando fibroblastos foram pré-tratados durante 24h com o extrato metanólico (10 $\mu\text{g/mL}$) da casca do caule de *Pinus densiflora* e expostos à radiação UVB (100 mJ/cm^2) (JUNG et al., 2014), com o EE das folhas de *Litchi chinensis* (10 $\mu\text{g/mL}$) em fibroblastos irradiados com UVB (35 mJ/cm^2) (THIESEN et al., 2017) e com EE ou EAF (10 $\mu\text{g/mL}$) das folhas de *Nectandra hihua* e expostos à radiação UVB (600 mJ/cm^2) (OLIVEIRA et al., 2018). Neste estudo, foi avaliada a capacidade fotoquimioprotetora do EE (9,05 $\mu\text{g/mL}$) e da FA (5,66 $\mu\text{g/mL}$) das folhas de *C. guaviroba* em fibroblastos pré- e pós-tratados e irradiados com UVB (500 mJ/cm^2) (Figura 1B). A irradiação com UVB reduziu a viabilidade dos fibroblastos L929 em ambos os tratamentos. Não foi observada citoproteção significativa para nenhuma das amostras testadas no pós-tratamento. O melhor efeito fotoquimioprotetor foi verificado no pré-tratamento com FA, que restaurou a viabilidade celular em 19,6%, próximo significativamente ao da QT (15,6%), em comparação ao controle irradiado e não tratado. Os resultados obtidos confirmam o potencial desses insumos na prevenção de danos cutâneos oxidativos.

4 | CONCLUSÃO

Os presentes dados mostram que os insumos obtidos das folhas de *C. guaviroba* apresentam grande potencial antioxidante e de fotoproteção aos fibroblastos expostos

à radiação UVB, especialmente FA, justificando a continuidade dos estudos por terem demonstrado serem promissores ingredientes ativos para o desenvolvimento de formulações para o cuidado da pele.

REFERÊNCIAS

- ADHAMI, V. M.; SYED, D. N.; KHAN, N.; AFAQ, F. Phytochemicals for prevention of solar ultraviolet. **Photochemistry and Photobiology**, v. 84, p. 489–500, 2008.
- BORENFREUND, E.; PUERNER, J. A. Toxicity determined *in vitro* by morphological alterations and neutral red absorption. **Toxicology Letters**, v. 24, p. 119–124, 1985.
- BOSE, B.; CHOUDHURY, H.; TANDON, P.; KUMARIA, S. Studies on secondary metabolite profiling , anti-inflammatory potential , *in vitro* photoprotective and skin-aging related enzyme inhibitory activities of *Malaxis acuminata* , a threatened orchid of nutraceutical importance. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 173, p. 686–695, 2017.
- BURKE, K. E. Mechanisms of aging and development - A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. **Mechanisms of Ageing and Development**, p. 1–8, 2017.
- CHANCHAL, D.; SWARNLATA, S. Herbal photoprotective formulations and their evaluation. **The Open Natural Products Journal**, v. 2, p. 71–76, 2009.
- CHEN, L.; HU, J. Y.; WANG, S. Q. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. **Journal of the American Academy of Dermatology**, 2012.
- COUTINHO, I. D.; KATAOKA, V. M. F.; HONDA, N. K.; COELHO, R. G.; VIEIRA, M. C.; CARDOSO, C. A. L. Influência da variação sazonal nos teores de flavonóides e atividade antioxidante das folhas de *Campomanesia adamantium* (Cambess .) O. Berg, Myrtaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 322–327, 2010.
- CZAIKOSKI, K.; MESOMO, M. C.; KRÜGER, R. L.; QUEIROGA, C. L.; CORAZZA, M. L. Extraction of *Campomanesia xanthocarpa* fruit using supercritical CO₂ and bioactivity assessments. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 98, p. 79–85, 2015.
- DONADO-PESTANA, C. M.; BELCHIOR, T.; FESTUCCIA, W. T.; GENOVESE, M. I. Phenolic compounds from cambuci (*Campomanesia phaea* O . Berg) fruit attenuate glucose intolerance and adipose tissue inflammation induced by a high-fat , high-sucrose diet. **Food Research International**, v. 69, p. 170–178, 2015.
- EL-MASSRY, K. F.; EL-GHORAB, A. H.; FAROUK, A. Antioxidant activity and volatile components of *Egyptian Artemisia judaica* L. **Food Chemistry**, v. 79, p. 331–336, 2002.
- GIROTTI, S.; FINI, F.; FERRI, E.; BUDINI, R.; PIAZZI, S.; CANTAGALLI, D. Determination of superoxide dismutase in erythrocytes by a chemiluminescent assay. **Talanta**, v. 51, p. 685–692, 2000.
- JUNG, H.; SHIN, J.; PARK, S.; KIM, N.; KWAK, W.; CHOI, B. *Pinus densiflora* extract protects human skin fibroblasts against UVB-induced photoaging by inhibiting the expression of MMPs and increasing type I procollagen expression. **Toxicology Reports**, v. 1, p. 658–666, 2014.
- KNAK, A.; REGENSBURGER, J.; MAISCH, T.; BÄUMLER, W. Exposure of vitamins to UVB and UVA radiation generates singlet oxygen. **Photochemical & Photobiological Sciences**, 2014.

MADALOSSO, R. C.; OLIVEIRA, G. C.; MARTINS, M. T.; VIEIRA, A. E. D.; BARBOSA, J.; CALIARI, M. V.; CASTILHO, R. O.; TAGLIATI, C. A. *Campomanesia lineatifolia* Ruiz & Pav. as a gastroprotective agent. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 3, p. 772–779, 2012.

MARTINS, F. J.; CANESCHI, C. A.; VIEIRA, J. L. F.; BARBOSA, W.; RAPOSO, N. R. B. Antioxidant activity and potential photoprotective from amazon native flora extracts. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology**, v. 161, p. 34–39, 2016.

MELLADO, M.; MADRID, A.; JARA, C.; ESPINOZA, L. Antioxidant effects of *Muehlenbeckia hastulata* J. (Polygonaceae) extracts. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 2, p. 1301–1304, 2012.

MIN, K.; EBELER, S. E. Flavonoid effects on DNA oxidation at low concentrations relevant to physiological levels. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 96–104, 2008.

OLIVEIRA, M. M. DE; DARÉ, R. G.; BARIZÃO, É. O.; VISENTAINER, J. V.; ROMAGNOLO, M. B.; NAKAMURA, C. V.; TRUITI, M. C. T. Photodamage attenuating potential of *Nectandra hihua* against UVB-induced oxidative stress in L929 fibroblasts. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 181, p. 127–133, 2018.

PANICH, U.; SITTITHUMCHAREE, G.; RATHVIBOON, N.; JIRAWATNOTAI, S. Ultraviolet radiation-induced skin aging: the role of DNA damage and oxidative stress in epidermal stem cell damage mediated skin aging. **Stem Cells International**, v. 2016, 2016.

RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; MIN, Y.; RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 26, n. 9/10, p. 1231–1237, 1999.

RUFINO, M. S. M.; ALVES, R. E.; BRITO, E. S.; et al. **Determinação da atividade antioxidante total em frutas pelo método de redução do ferro (FRAP)**. 2006.

SCHUELLER, R ROMANOWSKI, P. Introdução aos produtos fotoprotetores. **cosmetics & toiletries**, p. 60–67, 2000.

SINGLETON, V. L.; ROSSI, J. A. J. Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. **American Journal Enology Viticulture**, v. 16, p. 144–158, 1965.

SOUZA, R. O. DE; ASSIS DIAS ALVES, G. DE; AGUILLERA, A. L. S.; ROGEZ, H.; FONSECA, M. J. V. Photochemoprotective effect of a fraction of a partially purified extract of *Byrsonima crassifolia* leaves against UVB-induced oxidative stress in fibroblasts and hairless mice. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, 2018.

THIESEN, L. C.; BACCARIN, T.; FISCHER-MULLER, A. F.; MEYRE-SILVA, C.; COUTO, A. G.; BRESOLIN, T. M. B.; SANTIN, J. R. Photochemoprotective effects against UVA and UVB irradiation and photosafety assessment of Litchi chinensis leaves extract. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, 2017.

VAZ, M. M. DE O. L. L. **A quimioluminescência na quantificação da penetração de componentes antioxidantes do extrato de açaí na pele**, 2013. Universidade de São paulo.

INFLUÊNCIA DA PROTEÍNA LIGADORA DO RETINOL 4 (RBP4) NO DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM OBESOS

Eduardo Ottobelli Chielle

Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) - Departamento de Ciências da Vida e Saúde, São Miguel do Oeste, SC.

Eliandra Mirlei Rossi

Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) - Departamento de Ciências da Vida e Saúde, São Miguel do Oeste, SC.

Eliane Maria de Carli

Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) - Departamento de Ciências da Vida e Saúde, São Miguel do Oeste, SC.

RESUMO: Na obesidade ocorre uma inflamação crônica de baixo grau onde os macrófagos desempenham um papel importante na manutenção desta inflamação por produzirem substâncias pré-inflamatórias e inflamatórias como a Proteína Transportadora de Retinol (RBP4), que funciona como gatilho para a inflamação do tecido adiposo, aliando-se a comorbidades da obesidade. Este estudo avaliou a concentração sérica de RBP4 e biomarcadores de Resistência Insulínica (RI) em pacientes adultos jovens, com peso normal, sobrepeso e obesos. Foi conduzido um estudo transversal que envolveu 149 indivíduos: 54 saudáveis (32 mulheres e 22 homens), 27 com sobrepeso (17 mulheres e 10 homens) e 68 obesos (41 mulheres e 27 homens). As medidas

antropométricas e as concentrações de RBP4, insulina, HbA_{1c} e glicose foram determinadas, além dos cálculos de HOMA e de Sensibilidade Insulínica (SI). Pacientes obesos e com sobrepeso mostraram níveis significativos maiores de glicose, HbA_{1c}, insulina e HOMA ($p > 0.0001$), diminuição da SI ($p > 0.0001$), quando comparados com o grupo de peso normal. Observou-se um aumento de RBP4 proporcional ao aumento do IMC, sendo que o grupo obeso apresentou níveis significativamente superiores ($p < 0.05$). Este estudo sugere que a RBP4 pode ter um papel chave no desenvolvimento da inflamação e RI em obesos jovens, pois pode promover perturbações significativas no metabolismo da insulina e pode contribuir para o desenvolvimento de comorbidades relacionadas à obesidade. Este parâmetro pode representar uma esperança na identificação de novos marcadores inflamatórios e de RI que auxiliem no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com sobrepeso e obesos.

PALAVRAS-CHAVE: RBP4. Obesidade. Glicose. Resistência Insulínica.

INFLUENCE OF RETINOL 4 BINDING PROTEIN (RBP4) IN THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN OBESITY

ABSTRACT: Obesity is a chronic inflammation

of low where macrophages play an important role in maintenance of this inflammation by producing pre-inflammatory and inflammatory substances such as protein Retinol carrier (RBP4), which acts as a trigger for inflammation of the adipose tissue and combined with obesity comorbidities. This study evaluated the serum RBP4 and biomarker Resistência Insulin (RI) in young adult patients with normal weight, overweight and obese. A cross sectional study was conducted involving 149 subjects: 54 healthy subjects (32 women and 22 men), 27 overweight (17 women and 10 men) and 68 obese (41 women and 27 men). The anthropometric measures and the concentrations of RBP4, insulin, HbA1c and glucose were determined and calculating HOMA and insulin sensitivity (SI). Overweight and obese patients showed higher significant levels of glucose, HbA1c, insulin, and HOMA ($p < 0.0001$), decrease ($p > 0.0001$) when compared with the normal weight group. There was a proportional increase in RBP4 with increased BMI, and the overweight group had significantly higher levels ($p < 0.05$). This study suggests that RBP4 may play a key role in the development of inflammation and IR in obese young people, it can cause significant disturbances in insulin metabolism and may contribute to the development of comorbidities related to obesity. This parameter can represent a hope to identify new inflammatory markers and IR to assist in the diagnosis and monitoring of patients with overweight and obese.

KEYWORDS: RBP4. Obesity, Glucose. Insulin Resistance.

1 | INTRODUÇÃO

A obesidade caracteriza-se pelo acúmulo de tecido gorduroso regionalizado ou generalizado, acompanhado de um processo inflamatório crônico e de baixo grau¹. Anualmente a quantidade de pessoas obesas aumenta cerca de 1% entre os adultos a cada ano. Este aumento está fortemente ligado ao consumo alimentar e ao sedentarismo. Seus determinantes são de natureza genética, nutricional, demográfica, socioeconômica, epidemiológica e cultural, além de questões ambientais, o que torna a obesidade uma doença multifatorial².

A sociedade brasileira vivenciou uma peculiar e rápida transição nutricional passando de um país que apresentava altas taxas de desnutrição, na década de 70, para um país com mais da metade da população adulta com excesso de peso. Segundo a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico de 2014, o Brasil é o quinto país do mundo com 52,5% da população adulta com excesso de peso, no entanto o levantamento realizado pelo IBGE em 2015 mostrou um índice que beira os 60%³.

A obesidade e o excesso de peso induzem o desenvolvimento de inúmeras comorbidades, dentre elas a Resistência Insulínica (RI) que se apresenta como um mecanismo de ajuste fisiológico, o qual age de forma a aumentar o ganho de peso, influenciando os metabolismos de glicose e lipídios⁴.

Diversos marcadores estão sendo pesquisados para avaliar a RI especialmente

em pacientes obesos, como por exemplo, a Proteína Transportadora de Retinol 4 (RBP4). Esta proteína é produzida pelo fígado e macrófagos e tem a capacidade de aumentar a RI em músculos e a gliconeogênese hepática, podendo ser um mediador central da RI na obesidade e demonstrando uma forte relação com o desenvolvimento de *Diabete mellitus 2* (DM2)⁵.

Estudos recentes demonstraram que os níveis de RBP4 estão aumentados em humanos e modelos animais obesos e com RI. Além disso, a administração de RBP4 em ratos normais promoveu o surgimento de RI⁶. Muitos estudos mostram uma forte correlação entre níveis séricos aumentados de RBP4 com a gravidade da RI e obesidade e com componentes da síndrome metabólica, incluindo a hipertensão⁷, dislipidemia⁸, relação cintura/quadril⁸, doenças cardiovasculares⁹, e quantidade de gordura intra-abdominal¹⁰, no entanto, outros não demonstram essas correlações^{11,12}.

Cho et al., (2006)¹³ ao investigar a relação entre concentração plasmática da RBP4 e vários parâmetros metabólicos em humanos, encontraram que a RBP4 esteve aumentada em indivíduos com intolerância à glicose e DM2, quando comparado com indivíduos com tolerância normal de glicose. Além disto, observaram associação entre níveis aumentados de RBP4 e a circunferência da cintura e RI.

Outros estudos também demonstram uma associação entre maior circunferência da cintura e relação cintura-quadril com aumento de níveis plasmático de RBP4 e marcadores de inflamação sistêmica, evidenciando que esta proteína é um biomarcadores importante a ser explorado em pacientes com excesso de peso¹⁴. Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a concentração sérica de RBP4 em pacientes adultos jovens obesos, com sobrepeso e de peso normal, correlacionando as concentrações deste biomarcador com índices de RI na população estudada.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 População do estudo

Este estudo caracterizou-se por ser um estudo transversal. Os participantes foram recrutados de março a agosto de 2015, no laboratório de Bioquímica Clínica da Universidade do Oeste de Santa Catarina em São Miguel do Oeste - SC. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC - N° 219.091) e todos os participantes forneceram consentimento por escrito.

Os voluntários foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, de 2000, com base no índice de Massa Corporal (IMC) e pela Circunferência abdominal (CA). Voluntários de peso normal (IMC 18,5-24,9 kg/m²), sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) e obesidade (≥ 30 kg/m²) e pela obesidade central, definida como um CA ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para as mulheres.

A amostra foi composta por 149 indivíduos pareados por sexo, idade e IMC sendo 54 indivíduos com peso normal (32 mulheres e 22 homens), 27 com sobrepeso (17 mulheres e 10 homens) e 68 jovens obesos (41 mulheres e 27 homens), todos com idade entre 19 e 30 anos. Os participantes não eram fumantes e não estavam tomando qualquer medicação. Foram selecionados todos os pacientes obesos, com sobrepeso e não-obesos, sem doenças prévias, como DM2, doenças coronárias, neoplasias, outras doenças ou disfunções que poderiam influenciar a distribuição no genótipo obeso e dos biomarcadores.

2.2 Análise antropométrica

Todas as medidas foram realizadas no Laboratório de Antropometria na UNOESC. A altura (cm) foi medida com precisão de 0,1 cm, utilizando um estadiômetro de parede (Charter, modelo HM-210D). Peso (kg) foi medido com precisão de 0,1 kg utilizando uma balança eletrônica calibrada (Toledo, modelo 2124). IMC foi calculado como $\text{Peso}/(\text{altura})^2$ (kg/m^2). Circunferência abdominal (CA) e circunferência do pescoço (CP) foram medidas em centímetros com uma fita flexível com precisão de 0,1 cm. Para CA a fita foi aplicada acima da crista ilíaca com o abdômen relaxado e os braços ao lado do corpo e os pés juntos. Para a CP o participante permaneceu na mesma posição e a fita foi colocada sobre a metade da garganta sobre o osso hióide. Durante as medições antropométricas, todos os participantes estavam descalços e vestidos com roupas leves. O percentual de gordura e peso de gordura foram determinados por bioimpedância (Biodinâmica Modelo 450). A análise antropométrica foi realizada de acordo com métodos estabelecidos na literatura¹⁵.

2.3 Análises laboratoriais

As amostras de sangue com EDTA e soro foram obtidas dos participantes após um jejum de 10 horas. A glicose sérica foi medida enzimaticamente por metodologia GOD-Trinder, utilizando kit de ensaio comercial (LabtestDiagnostics®-Brasil), conforme recomendações do fabricante, em equipamento BIOPLUS 2000 (BIOPLUS® SP-Brasil). A insulina sérica foi determinada por imunoenensaio eletroquimioluminescente usando um analisador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics®-Suíça). Índice de resistência à insulina foi calculado pelo modelo de avaliação da Homeostasis Model Assessment of Insulin resistance (HOMA-IR) sendo $(\text{insulina de jejum mIU/L}) \times (\text{glicose de jejum mg/dL})/22.5$ e a avaliação de Sensibilidade à Insulina (SI) pelo índice de QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Hemoglobina glicada (HbA_{1c}) foi medida a partir de amostras de sangue total com EDTA por HPLC em equipamento Tosoh 2.2 Plus A1C, Tosoh Corporation, Tokyo-Japan e expressa em %.

A concentração de RBP4 foi medida em duplicata, em amostras de soro, usando um ensaio imunoenzimático (ELISA), de acordo com o fabricante (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, EUA), em Luminex 100 IS Analyser System (LuminexCorp, Austin, TX, EUA). A RBP4 mostrou uma sensibilidade de 0,78 ng / mL, a precisão de

76-113 %, a precisão inter-ensaio foi de 3,8 % e intra - ensaio de 4,8 % e a gama da curva 0,14-100 ng/mL.

2.4 Análise Estatística

Os dados foram analisados com auxílio do software Statistica 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, EUA). Os dados estão expressos em média \pm DP ou mediana (intervalo interquartil). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para examinar a distribuição das variáveis. As comparações dos dados entre os grupos foram realizadas utilizando-se ANOVA seguido pelo teste de Tukey ou Kruskal Wallis seguido do Teste de Comparação de Dunn. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos.

3 | RESULTADOS

Conforme pode ser observado na Tabela 1, o peso, IMC, porcentagem de gordura corporal e o peso em gordura encontraram-se significativamente elevados no grupo de sobrepeso e obeso quando comparado ao grupo de peso normal ($p > 0.0001$). Não houve diferenças significativas na altura e idade entre os grupos estudados. Foi observado um aumento significativo da glicose, HbA_{1c}, insulina, HOMA no grupo obeso e sobrepeso quando comparado com o de peso normal ($p > 0.0001$), bem como, uma diminuição significativa da SI ($p > 0.0001$) (Tabela 2).

Tabela 1- Características basais dos participantes do estudo.

	Grupos		
	Peso Normal	Sobrepeso	Obeso
N	54	27	58
Masculino/Feminino	22/32	10/17	27/41
Idade (anos)	21.0(19.8-24.0)	24.0(21.0-26.0)	25.0(22.0-27.0)
Peso (kg)	60.1 \pm 9.4	77.2 \pm 7.0 [†]	97.7 16.0 ^{†*}
Altura (cm)	167.8 \pm 7.3	167.0 \pm 8.3	166.8 \pm 10.5
IMC (kg/m ²)	20.9(19.3-22.6)	28.1(26.5-28.7) [†]	34.1(32.4-37.5) ^{†*}
CP (cm)	36 \pm 4.3	36 \pm 3.3	38.8 \pm 3.5 ^{†*}
CA (cm)	72.3 \pm 6.8	87.7 \pm 6.3 [†]	104.2 \pm 13.7 ^{†*}
Gordura Corporal (%)	25.3(18.9-28.9)	33.3(27.4-36.8) [†]	38.7(34.8-41.6) ^{†*}
Peso em Gordura (kg)	14.9(12.7-17.9)	24.2(21.0-28.3) [†]	36.1 (31.1-40.7)

Os dados estão expressos em média \pm SD ou mediana (intervalo interquartil). Os dados foram processados por análise de variância ANOVA One-way seguido pelo teste de Tukey ou Kruskal Wallis seguido do Teste de Comparação múltipla de Dunn .IMC: Índice de Massa Corporal; CP: Circunferência do Pescoço; CA: Circunferência Abdominal. [†] $p < 0,0001$ comparado ao grupo com peso normal; ^{*} $p < 0,0001$ comparado ao grupo com sobrepeso.

Em relação à concentração sérica de RBP4, encontrou-se um aumento

progressivo desta proteína de acordo com o aumento do IMC. Os resultados mostraram um significativo aumento de RBP4 no grupo obeso, quando comparado com o grupo de peso normal ($p < 0.05$), não houve diferença significativa entre os demais grupos, como demonstra a Figura 1.

Tabela 2- Características bioquímicas relacionadas à resistência insulínica.

	Grupos		
	Peso Normal	Sobrepeso	Obeso
Glicose (mg/dL)	79,6±6,7	83,4±7,2	87,1 ±10,8*
HbA _{1c} (%)	4,9±0,3	5,1±0,3	5,3 ±0,4*‡
Insulina (µUI/mL)	9,5(6,8-11,5)	11,0(8,6-14,2)	13,8 (10,3-20,0)*‡
Índice HOMA-IR	1,8 (1,3-2,3)	2,2 (1,6-3,0)	3,1(2,0-4,4) *‡
Sensibilidade à insulina	0,35 (0,34-0,37)	0,34 (0,32-0,36)	0,32 (0,30-0,35) *‡

Os dados estão expressos em média ± SD ou mediana (intervalo interquartil). Os dados foram processados por análise de variância ANOVA One-way seguido pelo teste de Tukey ou Kruskal Wallis seguido do Teste de Comparação múltipla de Dunn. * $p < 0,0001$ comparado ao Grupo de Peso Normal; ‡ $p < 0,0001$ comparado ao Grupo de Sobrepeso.

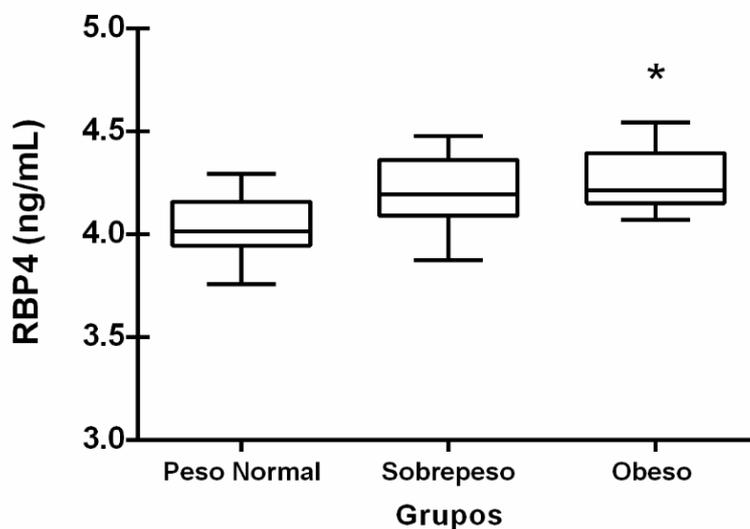


Figura 1 – Concentrações séricas de RBP4 nos grupos estudados. Os dados estão expressos em média ± SD e foram processados por análise de variância ANOVA One-way seguido pelo teste de Tukey. * $p < 0,05$ comparado ao Grupo de Peso Normal.

4 | DISCUSSÃO

A RBP4 é uma adipocina secretada no tecido adiposo e fígado, pertence à família da lipocalina e é o transportador específico para o retinol (vitamina A) na corrente circulatória. Seu papel como mediador da RI foi reconhecido através da sua interferência no transportador da glicose (GLUT-4) e diminuição da sensibilidade à

insulina em tecidos alvo. Trata-se de uma adiponectina com o papel de aumentar a RI em músculos e a gliconeogênese hepática e pode ser o mediador central da RI induzida pela obesidade¹⁶. Desse modo, este estudo buscou avaliar as concentrações séricas de RBP4 em pacientes adultos jovens obesos e com sobrepeso, comparando estes resultados com um grupo controle de peso normal e correlacionou a concentração deste biomarcador com dosagens séricas e cálculos relacionados ao desenvolvimento da RI.

Os resultados encontrados no presente estudo mostram níveis de RBP4 significativamente elevados no grupo obeso quando comparado ao grupo de peso normal (Figura 1), assim como os parâmetros bioquímicos relacionados a RI (Tabela 2) o que nos leva a refletir sobre a interferência de citocinas produzidas pela gordura corporal em especial a da região abdominal, bem como, pelos macrófagos infiltrados neste tecido, como por exemplo a RBP4, podem interferir na ação insulínica.

Recentemente foi identificado que o macrófago é um local de expressão de RBP4¹⁷, sendo considerado desta maneira uma substância pré-inflamatória com interferência importante na ação da insulina. Níveis elevados de RBP4 contribuem para aumentar a RI, através da alteração do transportador GLUT-4, da inibição da sinalização da insulina ao nível do tecido muscular e do aumento da liberação de glicose pelo fígado¹⁶, bem como, pela inibição de receptores IRS1 a nível do tecido adiposo¹⁸. De fato, os dados deste estudo corroboram com esta hipótese uma vez que os pacientes obesos apresentaram as maiores concentrações de RBP4 e mostraram concomitantemente as maiores concentrações de glicose e de marcadores de RI (Figura 1, Tabela 2). Os níveis aumentados desta proteína estão correlacionados com a insulino-resistência em pessoas obesas, com intolerância á glicose e com DM2, mas também em indivíduos não obesos, não diabéticos, mas com história familiar de DM2¹⁹. Em doentes submetidos à cirurgia bariátrica, verificou-se uma redução acentuada dos níveis de RBP4, o que se correlacionou com a redução de gordura visceral²⁰.

Um estudo que investigou a associação entre os níveis da RBP4 sérico e a RI observou que os valores da RBP4 eram maiores entre os obesos. Esta proteína esteve positivamente correlacionada com índices de adiposidade, índice de tolerância a glicose e perfil lipídico¹⁶. A concentração de RBP4 associou-se de forma positiva e significativa com tradicionais fatores de risco cardiovascular e/ou componentes da síndrome metabólica. Têm sugerido que a gordura visceral esta relacionada com a produção de RBP4. Homens não obesos com alto teor de gordura visceral tiveram maiores valores de glicose, insulina de jejum, HOMA e RBP4 quando comparados com voluntários com baixa quantidade de gordura visceral²¹. Obesos com baixo teor de gordura visceral tiveram menores níveis de RBP4 e conseqüentemente menor número de fatores associados com a síndrome metabólica^{21,22}.

Pesquisadores têm sugerido uma ligação entre níveis séricos de RBP4 com obesidade e DM2²³. A RBP4 representa um regulador central da SI, em modelos

animais. A sobre-expressão dos genes do RBP4 ou injeções de RBP4 recombinante induziram rapidamente RI em animais, enquanto que modelos animais knockout para RBP4 aumentaram a SI²⁴. Ainda postula-se que o RBP4 pode elevar as concentrações de lípidos, especialmente triglicerídios, que pode ser mediada através do seu efeito sobre o metabolismo dos ácidos graxos hepáticos e a regulação da expressão de genes envolvidos no metabolismo dos lipídios²⁵, infelizmente uma limitação de nosso estudo é não possuir os valores do lípidios em especial triglicerídeos impedindo uma observação e correlação detalhada neste ponto. No entanto, nossos dados corroboram com os de outros autores que têm discernido sobre a correlação entre os níveis aumentados de RBP4 com as medidas de adiposidade, fatores inflamatórios e percentual de gordura corporal²⁶, este estudo observou um aumento progressivo de RBP4 proporcional ao aumento do IMC, peso e porcentagem de gordura corporal.

A condição de obesidade e síndrome metabólica são acompanhadas por inflamação crônica de baixa grau, a qual é caracterizada por um aumento da expressão de citocinas inflamatórias e infiltração de células imunes em adipócitos²⁷. A resposta inflamatória promove a ativação de fatores de transcrição e citocinas pró-inflamatórias, as quais podem levar a uma resposta inflamatória persistente associada com uma inibição da sinalização da insulina e um alto risco de eventos cardiovasculares²⁸.

Os resultados aqui apresentados postulam que a determinação de RBP4 na circulação pode ser um indicador importante de RI e de aumento de gordura abdominal em adulto jovens e obesos, e que no futuro a determinação dos níveis séricos de RBP4 pode tornar-se uma ferramenta simples, rápida e eficiente para prever fatores de riscos metabólicos relacionados a RI e DM2, além dos cardiovasculares, orientando o diagnóstico, tratamento e monitoramento desta população

5 | CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que pacientes obesos apresentaram concentrações de RBP4 significativamente maiores quando comparados com pacientes de peso normal, além disso, sugere-se que esta citocina secretada pelos adipócitos, fígado e macrófagos, poderia interferir em mecanismos regulatórios da glicemia e insulina contribuindo para o desenvolvimento de RI, especialmente em pacientes obesos em decorrência do maior estoque de gordura visceral. Estes dados estão em concordância com outros dados já apresentados na literatura, sugerindo que a dosagem deste biomarcador apresenta uma relevância clínica importante e torna-se uma esperança promissora na avaliação e monitoramento de pacientes com aumento de gordura corporal, especialmente para monitorar o desenvolvimento de RI e síndrome metabólica e desta maneira prevenir futuros problemas cardio-metabólicos em pacientes com aumento do peso corporal.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade de Oeste de Santa Catarina (UNOESC), SC, Brasil, pelo apoio neste estudo através do FAPE – Fundo de Apoio à Pesquisa (edital Nº 20). Além disso, agradecemos a todos os voluntários que participaram deste estudo.

REFERÊNCIAS

- Fisberg, M. **Obesidade na Infância e adolescência**. In: XI Congresso Ciências do Desporto e Educação Física dos países de língua portuguesa, Suplemento n.5, set. São Paulo. Rev. Bras. Educ. Fís. Esp v.20, p.163-64, 2006.
- Ministério da Saúde, disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/08/obesidade-atinge-mais-da-metade-da-populacao-brasileira-aponta-estudo>>, acesso em: 08 de março, 2016.
- ABESO- Associação Brasileira para o estudo da obesidade e síndrome metabólica, disponível em: <<http://www.abeso.org.br/noticia/quase-60-dos-brasileiros-estao-acima-do-peso-revela-pesquisa-do-ibge>>. Acesso em: 01 set. 2015
- Greenberg, A. S.; McDaniel, M. L. **Identifying the links between obesity, insulin resistance and β -cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes**. European Journal of Clinical Investigation. 2002, Vol. 32. p. 24-34.
- Newcomer ME & Ong DE. **Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin**. Biochimica et Biophysica Acta. 2000. 1482 57–64.
- Norseen J, Hosooka T, Hammarstedt A, Yore MM, Kant S, Aryal P, Kiernan UA, Phillips DA, Maruyama H, Kraus BJ, Usheva A, Davis RJ, Smith U, Kahn BB: **Retinol-binding protein 4 inhibits insulin signaling in adipocytes by inducing proinflammatory cytokines in macrophages through a c-Jun N-terminal kinase- and toll-like receptor 4-dependent and retinol-independent mechanism**. Mol Cell Biol 2012, 32:2010–2019.
- Tschoner A, Sturm W, Engl J, Kaser S, Laimer M, Laimer E, Weiss H, Patsch JR, Ebenbichler CF: **Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss**. Obesity (Silver Spring) 2008, 16:2439–2444.
- Ng TW, Watts GF, Barrett PH, Rye KA, Chan DC: **Effect of weight loss on LDL and HDL kinetics in the metabolic syndrome: associations with changes in plasma retinol-binding protein-4 and adiponectin levels**. Diabetes Care 2007, 30:2945–2950.
- Sun Q, Kiernan UA, Shi L, Phillips DA, Kahn BB, Hu FB, Manson JE, Albert CM, Rexrode KM: **Plasma retinol-binding protein 4 (RBP4) levels and risk of coronary heart disease: a prospective analysis among women in the nurses' health study**. Circulation 2013, 127:1938–1947.
- Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS: **Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes**. Diabetes Care 2006, 29:2457–2461.
- Chavez AO, Coletta DK, Kamath S, Cromack DT, Monroy A, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D: **Retinol-binding protein 4 is associated with impaired glucose tolerance but not with whole body or hepatic insulin resistance in Mexican Americans**. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009, 296:E758–E764.
- Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M: **RBP4—a controversial adipokine**. Eur J Endocrinol 2011, 165:703–711.

CHO, Y, M, et al. **Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.** *Diabetes Care*, 2006, v.29, p. 2457-2461.

Hermisdorff HH, Zulet MA, Puchau B & Martinez JA. **Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults.** *Inflammation*. 2010, 34 161–170.

FERNÁNDEZ, J. R.; REDDEN, D. T.; PETROBELLI, A.; ALLISON, D. B. 2004. **Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american, children and adolescents.** *The Journal of Pediatrics*, v. 145, p. 439-444.

Yang RZ, Lee MJ, Hu H et al. **Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006. 90: 1253-1261.

Broch M, Ramírez R, Auguet MT, et al. **Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP4).** *Physiol Res*. 2010, 59(2): 299-303.

Ost A, Danielsson A, Lidén M, et al. **Retinol-binding protein-4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes.** *FASEB J*. 2007, 21(13): 3696-704.

Trayhurn P, Wood I **Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue.** *British Journal of Nutrition*. 2004, 92: 347–355.

Tschoner A, Sturm W, Engl J, et al. **Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss.** *Obesity (Silver Spring)*. 2008, 16(11): 2439-44.

Lee, C.D, Lee, W.J.Im, J.A. **Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents.** *Metabolism Clinical and Experimental*. v.56. p. 327-331, 2007.

NEWS. MED. BR, 2007. **Níveis séricos da proteína BBP4 estão elevados em pessoas com predomínio de gordura intra-abdominal.** Disponível em: < <http://www.news.med.br>

M. Boyraz, F. Cekmez, A. Karaoğlu, P. Cinaz, M. Durak, A. Bideci. **Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children.** *Biomark Med*, 7 (2013), pp. 423–428.

Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB: **Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes.** *Nature* 2005, 436:356–362.

Xia M, Liu Y, Guo H, Wang D, Wang Y, Ling W: **Retinol binding protein 4 stimulates hepatic sterol regulatory element-binding protein 1 and increases lipogenesis through the peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 β -dependent pathway.** *Hepatology* 2013, 58:564–575.

K.B. Scribner, D.P. Odom, M.M. McGrane. **Nuclear receptor binding to the retinoic acid response elements of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in vivo: effects of vitamin A deficiency.** *J Nutr Biochem*, 18 (2006), pp. 206–214.

J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa, A. Molina, J.M. Gomez, C. Gutierrez, I. Simon, J. Soler, C. Richart. **Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity.** *Obes Res*, 12 (2004), pp. 962–971.

Romeo GR, Lee J, Shoelson SE: **Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation—mechanisms and therapeutic targets.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012, 32:1771-1776.

CONTEXTO HISTÓRICO, ASPECTOS REGULATÓRIOS E SITUAÇÃO ATUAL DO SETOR FARMOQUÍMICO NO BRASIL

Aline Silva Ferreira

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Williana Tôrres Vilela

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Alinne Élide Gonçalves Alves Tabosa

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Adriana Eun He Koo Yun

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Alessandra Cristina Silva Barros

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Natália Millena da Silva

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Thâmara Carollyne de Luna Rocha

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Débora Dolores Souza da Silva Nascimento

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Ilka do Nascimento Gomes Barbosa

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Rosali Maria Ferreira da Silva

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Pedro José Rolim Neto

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

Mônica Felts de La Roca Soares

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco.

RESUMO: O segmento dos produtos farmoquímicos e farmacêuticos estão inseridos na classe dos intermediários químicos de uso correspondendo a mais de 50% do mercado, pelo seu alto valor agregado e elevada densidade tecnológica, destacando, dessa forma, a importância da indústria farmoquímica na pesquisa, fabricação e disponibilização de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e excipientes. Dessa maneira, realizou-se um apanhado de informações a fim de conhecer, de forma mais específica, todos os entraves e o atual cenário da indústria farmoquímica no Brasil, que atualmente apresenta uma distribuição

geográfica fortemente inserida na região Sudeste (81%). O cenário das importações e exportações de insumos é bastante preocupante, onde o setor farmoquímico brasileiro tem um aumento no volume de importações crescente de ano a ano, encontrando várias barreiras para o desenvolvimento da mesma. Essa escassez de indústrias farmoquímicas, impede a realização de pesquisa base e produção de IFAs, além de elevar ainda mais o número das importações de IFAs e medicamentos, levando a uma situação de vulnerabilidade sanitária. Vários são os desafios a serem superados para a instalação e o desenvolvimento de indústrias farmoquímicas no Brasil, contudo, para que se consiga esse feito é necessário estudar a capacitação técnico-operacional, implementando políticas públicas industriais por meio do governo federal.

PALAVRAS-CHAVE: Insumo farmacêutico ativo, Importações, Indústria farmoquímica.

HISTORICAL CONTEXT, REGULATORY ASPECTS AND CURRENT SITUATION OF THE PHARMOCHEMICAL SECTOR IN BRAZIL

ABSTRACT: The segment of pharmaceutical and pharmochemical products are included in the class of chemical intermediates for use, corresponding to more than 50% of the market, due to their high added value and high technological density, thus highlighting the importance of the pharmaceutical industry in research, manufacturing and availability of active pharmaceutical inputs (IFAs) and excipients. In this way, a collection of information was carried out in order to know, in a more specific way, all the obstacles and the current scenario of the pharmaceutical industry in Brazil, which currently has a geographical distribution strongly inserted in the Southeast region (81%). The scenario of imports and exports of inputs is very worrisome, where the Brazilian pharmaceutical sector has an increase in the volume of imports increasing from year to year, finding several barriers for the development of the same. This shortage of pharmochemical industries impedes the conduct of basic research and production of IFAs, in addition to increasing the number of imports of IFAs and medicines, leading to a situation of health vulnerability. There are several challenges to be overcome for the installation and development of pharmochemical industries in Brazil. However, in order to achieve this achievement, it is necessary to study the technical-operational capacity, implementing public industrial policies through the federal government.

KEYWORDS: Pharmaceutical active ingredient, Imports, Pharmaceutical industry.

1 | INTRODUÇÃO

Dentro da visão de cadeia produtiva existente na indústria de química fina têm-se o enfoque na produção de basicamente três grandes classes de produtos: os intermediários químicos de síntese, os químicos de uso (também chamados de intermediários químicos de performance) e especialidades finais da química fina, que são os produtos disponibilizados no mercado consumidor (OLIVEIRA, 2005).

Nessa perspectiva, o segmento dos produtos farmoquímicos e farmacêuticos estão inseridos na classe dos intermediários químicos de uso (CNQ-CUT, 2015), correspondendo a mais de 50% do mercado (OLIVEIRA, 2005), pelo alto valor agregado e elevada densidade tecnológica (FONSECA, 2011).

Dentre os quatro estágios de sustentação do setor farmacêutico (pesquisa e desenvolvimento; produção de farmoquímicos; produção de especialidades farmacêuticas; marketing e comercialização das especialidades farmacêuticas) (CNQ-CUT, 2015), destaca-se a importância da indústria farmoquímica na pesquisa, fabricação e disponibilização de insumos farmacêuticos ativos (IFAs) e excipientes (FONSECA, 2011; CNQ-CUT, 2015). Dessa forma, é necessário considerar a forte relação da indústria de farmoquímicos com duas cadeias fundamentais: a superior e inferior.

De acordo com Fonseca (2011), considera-se cadeia superior a ligação intrínseca com as indústrias farmacêuticas e de produtos farmacêuticos, já que esse é o destino final dos produtos químicos advindos da indústria farmoquímica. Por sua vez, esses intermediários de síntese compõem a cadeia inferior, já que fazem parte da primeira etapa da cadeia produtiva da indústria de química fina, onde as substâncias produzidas servem como matérias-primas para a produção dos fármacos.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar um apanhado de informações sobre a evolução histórica da indústria farmoquímica no Brasil, conhecendo seu cenário atual e todas as barreiras enfrentadas que dificultam o desenvolvimento da mesma (FONSECA, 2011).

2 | A EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA NO BRASIL

A indústria farmoquímica nacional surgiu na primeira metade do século XX muito impulsionada, de certa maneira, pelo crescimento da indústria cafeeira no interior paulista, que demandava cuidados com doenças e infecções, visto que as condições sanitárias das hospedarias e cortiços que abrigavam os trabalhadores da época eram inapropriados (COSTA; RODRIGUES; KISS, 2018).

Todo o cenário desse período fez com que a indústria farmoquímica desse seu primeiro passo no Brasil. Porém, ainda assim imperava a importação de tais produtos, advindos da Alemanha, Inglaterra e Estados Unidos (RIBEIRO, 2001), pois a indústria nacional ainda engatinhava nesse sentido, não tendo conhecimentos científicos necessários para a fabricação desses gêneros.

O primeiro segmento da indústria química a se formar foi justamente o baseado nos recursos naturais vegetais, minerais e animais, uma vez que a rasa tecnologia utilizada no processo produtivo oportunizou a ascensão desse tipo de indústria no território brasileiro (RIBEIRO, 2001).

Verdadeiramente, a indústria farmacêutica cresceu bastante após a Segunda Guerra, diante da dificuldade das importações. Além disso, a indústria farmacêutica

muito se deu, também, por conta da ausência de mecanismos legais que tratassem do segredo industrial e das patentes, por exemplo (RIBEIRO, 2001).

No decorrer dos anos, a indústria farmacêutica nacional começou a enfrentar alguns obstáculos, como o controle de preço do governo; a criação da Lei de Patentes; dificuldades de acesso à mídia e o aumento dos requisitos na concessão de registros de novos medicamentos por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão este criado em 1996.

Percebe-se, então, que toda aquela política de desenvolvimento traçada para a indústria farmacêutica desde a Segunda Guerra Mundial deu lugar uma nova política baseada em alguns mandamentos basilares: liberalização, privatização e desregulação, desindustrialização, aumento das importações, reprimarização das exportações, dependência tecnológica, desnacionalização e vulnerabilidade externa estrutural e dominação do capital financeiro.

3 | INDÚSTRIA FARMOQUÍMICA NO BRASIL

No estudo de Costa e colaboradores (2014) foi realizado um levantamento por meio de três associações brasileiras relacionadas às farmoquímicas (Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, Biotecnologia e suas Especialidades (ABIFINA), Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos (ABIQUIFI) e a Associação Brasileira da Indústria Química (ABIQUIM), por meio dos registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e de parques tecnológicos a fim de realizar uma pesquisa sobre as empresas do setor farmoquímico instaladas no Brasil e como ocorre a distribuição em todo o território do país.

Foi possível observar que a distribuição geográfica das empresas do setor farmoquímico estão distribuídas fortemente na região Sudeste (81%), Sul (11%), Nordeste (5%) e Centro-oeste (3%) (COSTA et al., 2014), estando concentrada nesta região o Distrito Agroindustrial de Anápolis (DAIA), instalado na cidade de Anápolis, em Goiás, conhecido como polo de grande destaque no ramo farmacêutico.

Em 2015, o Brasil contava com 835 estabelecimentos relacionados com a indústria de Produtos Farmoquímicos e Farmacêuticos no geral, empregando cerca de 103.187 pessoas, de acordo com o Atlas Socioeconômico do Rio Grande do Sul. De acordo com outro estudo, no Brasil existem menos de vinte empresas em operação que sejam fabricantes de IFAs (ARREPIA, 2013), corroborando com o estudo de Costa e colaboradores (2014) onde foram identificadas apenas 36 empresas produtivas ao total, das quais 47% atuam exclusivamente como farmoquímicas.

Cerca de 89% dessas empresas possui financiamento nacional, frente a 7% que possuem apenas financiamento internacional e 4% das empresas que tem recursos provenientes de ambas as fontes (COSTA et al., 2014).

O Brasil, juntamente com o Egito, Noruega, Turquia, Indonésia e mais oito países possuem em seu território indústrias que produzem tanto IFAs quanto produtos acabados (WHO, 2004), entretanto o baixo número de indústrias brasileiras nesse setor promove uma produção equivalente a menos de 10% da demanda de fármacos que os próprios laboratórios nacionais necessitam, ou seja, a indústria farmoquímica brasileira caracteriza-se pela baixa expressividade em termos de oferta dos IFAs (ARREPIA, 2013).

A produção dos IFAs é ínfima e não apresenta progresso nesses últimos tempos, acarretando cada vez mais o aumento na necessidade de importações para diminuir e atender as carências do setor, que somam mais de 90% (ARREPIA, 2013; COSTA et al., 2014; MITIDIERI et al., 2015; RODRIGUES, COSTA E KISS, 2018).

Essa realidade contrasta com o fato de que praticamente 80% dos medicamentos utilizados pela população brasileira são produzidos no território brasileiro, enquanto que por outro lado os IFAs empregados na cadeia superior do setor farmacêutico são, predominantemente, oriundos de outros países (COSTA et al., 2014).

Mesmo os produtos químicos correspondendo a terceira maior participação no PIB industrial do Brasil (10,8%) em 2015 (ABIQUIM, 2017), observa-se um importante obstáculo para o desenvolvimento e competitividade no setor industrial de fármacos no Brasil, devido à elevada discrepância entre a capacidade produtiva das indústrias farmacêuticas e farmoquímicas (GADELHA, COSTA E MALDONADO, 2012).

Diante do exposto, e de forma pontual, vê-se a fragmentação como a principal característica da indústria de farmoquímicos no Brasil. Existe uma fragilidade do setor industrial farmoquímico local (GADELHA, COSTA E MALDONADO, 2012) e com isso, uma conseqüente cascata de impactos tanto do ponto de vista sanitário quanto econômico, acarretando a uma crescente vulnerabilidade do parque produtivo do país (RODRIGUES, COSTA E KISS, 2018), necessitando medidas corretivas urgentes.

4 | IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO DE FARMOQUÍMICOS

No ano de 2010, o setor farmoquímico teve um aumento de quatro vezes no volume de importações, quando comparado com as exportações (TEIXEIRA, 2011) e esse fato continua a se repetir e a crescer ano a ano, como pode ser visto nos dados estatísticos apresentados na Tabela 1, a partir de informações obtidas junto à ABIQUIFI e valores das importações (US\$ mil) levantados diretamente pela ABIFINA.

É possível observar que o setor de farmoquímicos teve o segundo maior indicador de importações, em 2017 (US\$ 2.594.100 mil), só ficando atrás do setor de medicamentos (US\$ 3.343.222 mil). Valendo ressaltar que esse índice de importações teve um crescimento considerável, quando comparado aos anos de 2015-2016.

Os dados demonstrados na Tabela 1 contrapõem fielmente com os dados da Tabela 2, onde os valores das exportações (US\$ mil) são apresentados. Mais

uma vez, o setor de farmoquímicos tem o segundo maior índice (US\$ 610.200 mil), dessa vez de exportações, apresentando-se bem abaixo da metade do índice de importações. Fato que comprova, em números, a discrepância da capacidade produtiva farmoquímica do país, resultando em um saldo comercial negativo para esse setor (US\$ -1.983.900 mil), causando um grande impacto econômico nacional (ABIFINA, 2017).

Importações - Química Fina		US\$ MIL						
SETOR	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Aditivos	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Aromas & Fragrâncias	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Catalisadores	235.080	257.916	239.445	355.879	361.655	238.681	215.440	246.311
Corantes & Pigmentos	338.133	310.874	335.124	360.240	398.399	323.732	306.673	312.376
Defensivos Agrícolas	1.533.600	1.958.809	2.245.806	2.999.751	3.464.131	3.080.865	2.375.472	2.468.937
Vacinas Animais	103.400	145.428	150.867	169.444	147.468	152.895	111.558	132.977
Farmoquímicos	2.362.200	2.483.700	2.535.200	2.791.400	2.716.300	2.410.200	2.388.600	2.594.100
Medicamentos	3.244.982	3.597.675	3.681.484	3.833.684	3.797.252	3.377.641	3.411.030	3.343.222
Vacinas Humanas	1.097.300	559.539	584.883	672.553	891.929	620.615	700.298	661.717
Total	8.914.695	9.313.942	9.772.809	11.182.951	11.777.133	10.204.627	9.509.070	9.759.640

Tabela 1. Valores (US\$ MIL) das importações realizadas entre 2010-2017 nos diversos setores da indústria de química fina no Brasil.

Fonte: ABIFINA, 2017

Exportações - Química Fina		US\$ MIL						
SETOR	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Aditivos	ND							
Aromas & Fragrâncias	ND							
Catalisadores	37.077	48.461	59.763	56.987	46.245	50.018	40.129	43.555
Corantes & Pigmentos	75.548	81.545	66.384	52.377	56.384	48.523	39.260	42.320
Defensivos Agrícolas	423.334	471.728	428.698	364.207	325.256	277.811	269.210	303.916
Vacinas Animais	21.923	26.637	32.348	32.732	29.869	30.548	33.284	27.190
Farmoquímicos	514.800	807.700	757.300	642.600	561.400	515.600	546.000	610.200
Medicamentos	910.629	1.061.566	1.114.552	1.144.264	1.216.136	985.544	885.763	906.476
Vacinas Humanas	23.037	26.238	20.539	18.909	11.849	15.458	6.895	22.608
Total	2.006.348	2.523.876	2.479.583	2.312.075	2.247.138	1.923.503	1.820.541	1.956.265

Tabela 2. Valores (US\$ MIL) das exportações realizadas entre 2010-2017 nos diversos setores da indústria de química fina no Brasil.

Fonte: ABIFINA, 2017

O estudo de Costa e colaboradores (2014) vem contribuir ainda mais com a abordagem das limitações da indústria farmoquímica ao realizar análise das maiores fragilidades e dependências do mercado externo no que se refere às classes terapêuticas com extremas restrições de produção interna.

Sendo elas: antineoplásicos, os IFAs destinados ao tratamento de doenças negligenciadas, do sistema nervoso central ou cardiovascular e os insumos pertencentes à classe dos antibióticos; sendo o Brasil inteiramente refém das importações e fortemente dependente deste setor pela ausência de plantas farmoquímicas para a produção de antibióticos por fermentação (COSTA et al., 2014).

5 | BARREIRAS PARA O DESENVOLVIMENTO DE INDÚSTRIAS FARMOQUÍMICAS

Considerando os quatro estágios de sustentação do setor farmacêutico, os países que conseguem atuar nos dois primeiros estágios colaboram desde a pesquisa básica (que envolve pesquisa química para isolamento e desenvolvimento de novas moléculas e produção de química fina) até a comercialização de medicamentos (VIEIRA & OHAYON, 2006; CNQ-CUT, 2015).

O Brasil concentra-se em maior parcela no terceiro estágio, possuindo uma razoável capacidade de formulação de medicamentos e domínio de atividades produtivas, mesmo importando praticamente a totalidade das matérias-primas que necessita (cerca de 90%). Existindo apenas pequena parcela no segundo estágio, uma vez que, encontra ainda muita dificuldade para o surgimento e desenvolvimento de indústrias farmoquímicas devido a alguns fatores que funcionam como barreiras (ORTIZ, 2003).

Enquanto que o primeiro estágio de pesquisa e desenvolvimento é mais observado dentro das universidades brasileiras e de organizações públicas, uma histórica falta de cultura empreendedora nessas universidades e a tradicional barreira entre o setor público e privado. Existe uma falta de interação entre a indústria e a academia, onde as pesquisas por vezes, muito promissoras que são feitas no meio acadêmico pouco alcança ou não alcança o mercado, é como se faltasse algo para fazer esses dois setores caminharem em conjunto.

A falta de estratégias eficazes de investimento e incentivo para atrair e permitir o surgimento novas indústrias que realizem pesquisa, desenvolvimento e inovação (P&DI) e produção de química fina a nível nacional também é um dos grandes entraves, diversas tentativas foram feitas ao longo dos anos como I e II Plano Nacional de Desenvolvimento (PND-1971/1974), Programa Nacional da Indústria Química Farmacêutica (PROFARMA-1981), Programa de Desenvolvimento de Tecnologia Industrial (PDTI-1993), Política Industrial, Tecnológica e de Comércio Exterior (PITCE-2003), porém sem sucesso (ABIFINA, 2018).

As mais recentes tentativas nesse sentido foram as parcerias para

desenvolvimento produtivo (PDPs) (2008) realizadas entre laboratórios públicos e empresas privadas, que transferem a tecnologia de produção para o laboratório público em troca da garantia de demanda por um período determinado e o plano Brasil maior (2011) a política industrial, tecnológica e de comércio exterior, visa promover o adensamento produtivo industrial para alavancar a competitividade no mercado interno e externo (MITIDIERI et al., 2015; SOUSA & BOTELHO, 2015).

Dentre as barreiras encontradas estão o elevado custo inicial para se instalar e às vantagens absolutas de custos onde as novas empresas enfrentam desvantagens em comparação com as antigas e que em sua grande maioria são multinacionais fundadas em outros países, que por já estarem estabelecidas no mercado há mais tempo criam vantagens que reduzem seus custos, como acesso ao capital com menores taxas de juros, acesso a tecnologia de ponta protegidas por patentes que duram 20 anos, localização em pontos estratégicos próximos aos fornecedores, reservas de insumos de melhor qualidade a menor custo (DONATI, 2015).

Dentro desse contexto destaca-se a importância dos recursos tecnológicos que são necessários para as primeiras etapas de produção de medicamentos, porém devido à carência nessa área de tecnologia, a indústria farmacêutica brasileira não participa da fabricação da matéria-prima até a formulação do medicamento, por isso a maior parte das matérias-primas utilizadas é importada e é isso que a diferencia dos países que são líderes (DONATI, 2015).

Além disso, anteriormente ao Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (Acordo TRIPS) vigorava a convenção de Paris que permitia a suspensão temporária de patentes como forma de substituir importações. Após o acordo TRIPS em 1994 este direito foi suspenso, todos os países membros da Organização foram obrigados a alterar suas legislações nacionais e reconhecer um padrão mínimo de proteção à propriedade intelectual em todos os campos tecnológicos, inclusive o farmacêutico, havendo ainda a possibilidade de retardar o reconhecimento de patentes até 2005 para países em desenvolvimento (LIMA E FILHO, 2007).

O que foi exercitado pela Índia até 2005, que através de políticas articuladas criou uma estrutura em direção ao P&D de medicamentos inovadores e de insumos de alto conteúdo tecnológico. Enquanto o Brasil não soube aproveitar a oportunidade, a partir de políticas desarticuladas que não buscaram primeiro se fortalecer no âmbito farmacêutico de acúmulo de capacitação tecnológica, antes de reconhecer patentes, optando por esse reconhecimento já em 1996 através da aprovação da Lei das Patentes (Lei nº 9.279/1996) (LIMA E FILHO, 2007; BRASIL, 1996).

Com isso houve a ampliação do período de proteção patentária para 20 anos, propiciando aos detentores um monopólio temporário, que lhes garante exclusividade no uso do conhecimento para fins comerciais, isto assegura que os produtos ou processos não sejam imitados pelos concorrentes, pelo menos durante certo intervalo de tempo e conseqüentemente essa situação atua também como

uma barreira, posto que limita países como o Brasil que estão em desenvolvimento de conseguir acesso a recursos para favorecer sua indústria farmoquímica nacional (TEXEIRA, 2014).

A legislação por sua vez também atua de forma a desencorajar o desenvolvimento do setor farmoquímico pela sua complexidade e quantidade de exigências, a RDC nº. 57/2009 que dispõe sobre o registro de IFAs, estabeleceu a isonomia regulatória entre o fabricante do IFA no Brasil e o fabricante internacional. Estabelecendo a necessidade de apresentação do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) no momento do registro do insumo. Adicionalmente, foram publicadas as Instruções Normativas nº 15/2009 e 03/2013 que dispõem sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira e segunda etapa da implantação do registro de IFAs.

E no que tange ao processo produtivo RDC nº 69/2014 dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de IFAs, RDC nº 45/2012 traz sobre os estudos de estabilidade dos IFAs e a RDC nº 30/2008 traz a obrigatoriedade de todas as empresas estabelecidas no país, que exerçam as atividades de fabricar, importar, exportar, fracionar, armazenar, expedir e distribuir insumos farmacêuticos ativos, cadastrarem junto à ANVISA todos os insumos farmacêuticos ativos com os quais trabalham. Ou seja, tudo tem que está respaldado junto aos órgãos competentes, sendo o processo de fundação até retorno lucrativo demorado e dispendioso.

6 | IMPACTOS DO DÉFICIT DE INDÚSTRIAS FARMOQUÍMICAS

Os entraves encontrados no setor de pesquisa, desenvolvimento, inovação e produção de insumos farmacêuticos ativos no Brasil, possuem bases históricas e que impactam de forma negativa em aspectos econômicos, sociais, políticos, comerciais, tecnológicos, sanitários. A escassez de indústrias farmoquímicas ocasionadas por diversas barreiras, impede a realização de pesquisa base e produção de IFAs que são de extrema importância para produção de medicamentos essenciais para saúde pública.

Isso ocasiona como principal consequência aumento das importações de IFAs e medicamentos, enquanto que as exportações nesse cenário não acompanha o mesmo ritmo, gerando déficit da balança comercial e dependência tecnológica crescente, segundo dados do Ministério da Indústria, Comércio Exterior e Serviços (MDIC), a balança comercial fechou o ano de 2017 com 50,5 bilhões negativos, que resultam em vulnerabilidade econômica e sanitária a ponto de chegar a um desabastecimento de medicamentos.

Nos últimos anos dois casos evidenciaram essa situação de vulnerabilidade sanitária, a falta de Vancomicina injetável em 2003, que é utilizado terapia antimicrobiana e as atividades de controle de infecções hospitalares em várias

instituições de saúde devido a problemas internacionais na sua produção e mais recentemente o desabastecimento de penicilina que teve origem em 2014 e se estendeu até 2017, antibiótico utilizado para tratamento da sífilis, devido também a problemas com o produtor internacional, medidas paliativas foram adotadas até março de 2018 para evitar que a crise se agravasse (CARDOSO, 2017).

Essa dependência compromete o abastecimento do SUS, além de perdas cada vez maiores na competitividade das indústrias instaladas no país diante da concorrência internacional. Todo esse ambiente desfavorável leva a uma situação de vulnerabilidade do SUS, com repercussão negativa para a população brasileira, demonstrando o inquestionável problema e magnitude da falta de produção nacional de IFAs essenciais, ou seja, aqueles presentes na relação de medicamentos essenciais (RENAME) (ARREPIA, 2013; MITIDIÉRI et al., 2015).

Sendo a falta de inovação e da fragilidade de condições científicas e tecnológicas para produção de IFAs fatores responsáveis pelo não crescimento do produto interno bruto (PIB) no Brasil, já que o setor farmoquímico e farmacêutico responde por importante parcela do PIB nacional e associa os aspectos econômico e social ao processo de desenvolvimento do país (GADELHA, 2009).

Segundo uma matéria escrita pela Revista Época, escrita por Ryley Oliveira (2018) a maioria dos países desenvolvidos e aqueles que buscam escapar do subdesenvolvimento entenderam que é preciso investir na formulação de políticas voltadas a incentivar e acelerar as áreas de pesquisa, desenvolvimento e inovação industrial (PD&I) para ascender (ÉPOCA, 2018).

Ainda segundo essa mesma matéria publicada na Revista Época, escrita por Ryley Oliveira (2018), o Brasil está consolidando um dos maiores atrasos científicos de sua história. Os governos (especialmente o federal) vêm reduzindo os recursos para PD&I. Isso pode ser visto no orçamento para Ciência e Tecnologia: em 2010, quando havia até um ministério com esse nome, o valor foi de R\$ 10 bilhões (a preços de 2017). Em 2017, após o setor ser agregado ao Ministério das Comunicações, o valor passou para R\$ 4,8 bilhões, com os cortes executados pela Fazenda. Para o ano de 2018, o orçamento previsto para Ciência e Tecnologia foi R\$ 1,4 bilhão (ÉPOCA, 2018).

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O investimento em pesquisa e desenvolvimento de farmoquímicos permanece muito aquém da demanda. Os recursos aplicados em pesquisas são oriundos majoritariamente das agências federais e estaduais de fomento e em menor escala por intermédio de parcerias entre laboratórios e universidades. Estatísticas do CNPQ indicam que o investimento total em farmacologia no espaço de tempo entre 1998 a 2000, subiu de R\$ 4,6 milhões para R\$ 5,6 milhões. Dados da ABIQUIF indicam que no faturamento das indústrias de química fina – responsável pela produção dos

princípios ativos e intermediários, correspondem a cerca de 67% do total (ORTIZ, 2003).

Para mudança do atual quadro brasileiro, o país terá de superar dificuldades, como captação de recursos e relacionamento com universidades. A presença de instalações sem certificação, limitação de escala de produção e baixa oferta de mão de obra especializada no setor farmoquímico são alguns dos entraves, embora haja número suficiente de pós-graduados em áreas afins, sendo então outras medidas a serem tomadas. Além disso, os investimentos no Brasil têm que aumentar para que consigam competir com as multinacionais que costumam desenvolver seus produtos fora do país (FIOCRUZ, 2014).

O pesquisador José Barros informou em 2014 que mesmo representando menos de 1% da produção em relação à quantidade importada de IFAs, há disponibilidade para expansão. “O grande desafio é criar um mecanismo para estimular a indústria de medicamentos genéricos a comprar IFAs nacionais. Isenção de impostos e garantia de mercado são alguns estímulos, além do esforço das indústrias nacionais de produzirem os IFAs com um preço mais competitivo. O interesse político é fundamental e estratégico para isso”, recomendou Barros.

Dessa forma, é possível observar que vários são os desafios a serem superados para a instalação e o desenvolvimento de indústrias farmoquímicas no Brasil, contudo, para que se consiga esse feito é necessário estudar a capacitação técnico-operacional. Verificando se o país tem condições de atender a demanda de IFAs, podendo implementar políticas públicas industriais por meio do governo federal (MITIDIARI et al., 2015).

REFERÊNCIAS

ABIFINA. Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, **Biotechnologia e suas Especialidades**. Estatísticas, 2017. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/estatisticas_saldo.php>. Acesso em: 15 out. 2018.

ABIFINA. Associação Brasileira das Indústrias de Química Fina, **Biotechnologia, e suas especialidade**. Linha do tempo, 2018. Disponível em: <http://www.abifina.org.br/linha_tempo.php>. Acesso em: 15 out. 2018.

ABIQUIFI. Associação Brasileira da Indústria Farmoquímica e de Insumos Farmacêuticos. **Mercado mês a mês**. 2018. Disponível em: <https://abiquifi.org.br/em-foco_/mercado-mes-a-mes/>. Acesso em: 15 de out. 2018.

ABIQUIM. **Associação Brasileira da Indústria Química**. 2018. Disponível em: <<http://www.abiquim.org.br/>>. Acesso em: 15 out. 2018.

ARREPIA, D.B. **Registro de insumos farmacêuticos ativos: impactos e reflexos sobre as indústrias farmoquímica e farmacêutica instaladas no país**, 2013. 226 f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica). Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2013.

CNQ-CUT. **Panorama Indústria Farmacêutica**. Confederação Nacional do Ramo Químico, 2015. Disponível em: <<http://cnq.org.br/system/uploads/publication/9aee2f902857d5d6467b924555af8983/file/panorama-industria-farmaceutica-b.pdf>> Acesso em: 15 out. 2018.

CARDOSO, A.S.T. et al. **Desabastecimento da penicilina e impactos para a saúde da população**. 2017. Disponível em: <<https://www.analisepoliticaemsaude.org/oaps/documentos/pensamentos/desabastecimento-da-penicilina-e-impactos-para-a-saude-da-populacao/>>. Acesso em: 15 out. 2018.

COSTA, J. C. S.; PAGOTTO, M. C.; CASAS, C. N. P.; VARGAS, R. M. A.; BARROS, J. C.; BERMUDEZ, J. A. Z. Avaliação do setor produtivo farmoquímico no Brasil: capacitação tecnológica e produtiva. **RECIIS – Rev Eletron de Comum Inf Inov Saúde**, v. 8, n. 4, p. 443-460, 2014.

DONATI, L.C.B. **Análise do setor farmacêutico brasileiro na última década – o impacto das parcerias de desenvolvimento produtivo no desempenho do setor**, 2015. 63 f. Monografia [Graduação em economia]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

OLIVEIRA, R.R. **Ao cortar investimentos em ciência, Brasil assassina o futuro**. Época negócios, 2018. Disponível em: <<https://epocanegocios.globo.com/Brasil/noticia/2018/04/ao-cortar-investimentos-em-ciencia-brasil-assassina-o-futuro.html>>. Acesso em: 15 out. 2018.

FIOCRUZ. **Grupo faz mapeamento da farmoquímica nacional**. 2014. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/grupo-faz-mapeamento-da-farmoqu%C3%ADmica-nacional>>. Acesso em: 15 out. 2018.

FONSECA, F. B. **Otimização do processo produtivo de um princípio ativo na indústria farmoquímica**, 2011. 45f. Monografia [Graduação do curso de Engenharia Química]. Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

GADELHA, C. A. G.; Costa, L. S.; Maldonado, J. O Complexo Econômico-Industrial da Saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 21-28, 2012.

LIMA, J.P.R.; FILHO, P.F.C. Indústria farmacêutica: a evolução recente no Brasil e o caso de Pernambuco. **Revista Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos**, v.1, n.1, p.1-31, 2007.

MITIDIERI, T.L. et al. Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira: reflexões e propostas para políticas públicas. **Complexo Industrial da Saúde**, v. 41, p.43-78, 2015.

OLIVEIRA, N. B. Inovação e produção na química fina. **Química Nova**, v. 28, p. 79-85, 2005.

ORTIZ, A. **O uso de medidas de extensão e intensidade no intercâmbio de informações na cadeia de suprimentos do setor farmacêutico brasileiro**. 2003. 109 f. Dissertação (Mestrado em logística) Programa de pós-graduação em Logística da PUC-Rio, Rio de Janeiro, 2003.

RIBEIRO, M.A.R. Saúde pública e as empresas químico-farmacêuticas. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 7, n.3, p. 607-626, 2001.

RODRIGUES, P. H. A.; Costa, R. D. F.; Kiss, C. A evolução recente da indústria farmacêutica brasileira nos limites da subordinação econômica. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, p. 1-22, 2018.

SOUSA, G.F.; BOTELHO, M.R.A. Política industrial e evolução das exportações das empresas de pequeno porte brasileiras nos anos 2000. **Planejamento e políticas públicas**, v. 45, p.95-133, 2015.

TEIXEIRA, B. **Exportações de farmoquímicos crescem com novos investimentos**. Química fina, 2011. Disponível em: <<https://www.quimica.com.br/quimica-fina-exportacoes-de-farmoquimicos-crescem-com-novos-investimentos/2/>>. Acesso em: 17 out. 2018.

VIEIRA, M.M.V.; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado-da-arte no Brasil e políticas de P&D. **Revista Economia & Gestão da PUC Minas**, v. 6, n 13, p. 1-23, 2006.

WHO. World Health Organization. **The World Medicines Situation**. 2004. 151 p.

MAGNÉSIO COMO CONDUTOR DO CALCIO: PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE OSTEOPOROSE E INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.

Bianca Roberta Silva Laure

Graduando em Farmácia Generalista pela Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni.

E-mail:biancalaure15@gmail.com

Daniela Rodrigues Chaves

Graduando em Farmácia Generalista pela Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni.

E-mail: danifarma@outlook.com

Mara Christina Hott

Mestre em ciências biológicas pelo curso de Imunopatologia das doenças Infecciosas e Parasitárias pela Fundação Percival Farquhar -Univale; professora nas disciplinas de fisiologia, biofísica, neurofisiologia, controle de qualidade, homeopatia e farmacotécnica da Universidade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni

E-mail: marahott@yahoo.com.br

RESUMO: O magnésio é um mineral responsável por diversos processos biológicos no organismo humano. Este trabalho faz uma análise do mineral magnésio, buscando entender como seu uso se relaciona com o tratamento doenças ósseas e cardiovasculares, através da sua função como condutor do cálcio. Através de pesquisa bibliográfica em livros, artigos e páginas web, obtivemos informações que sustentaram a tese de que o magnésio é um mineral útil e necessário para a manutenção

das funções vitais plenas. Portanto, concluímos que a suplementação de magnésio é um grande aliado no combate a osteoporose e infarto agudo do miocárdio. Um simples mineral é capaz de se opor a diversos medicamentos farmacológicos, se tornando uma opção natural e com menos efeitos indesejados.

PALAVRAS-CHAVE: Mineral; Magnésio; Fármaco; Ósseas; Cardiovasculares.

MAGNESIUM AS CALCIUM CONDUCTOR: PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

ABSTRACT: Magnesium is a mineral responsible for various biological processes in the human body. This work makes an analysis of the mineral magnesium, seeking to understand how its use relates to the treatment of bone and cardiovascular diseases, through its function as a conductor of calcium. Through bibliographic research in books, articles and web pages, we obtained information that supported the thesis that magnesium is a useful and necessary mineral for the maintenance of full vital functions. Therefore, we conclude that magnesium supplementation is a great ally in the fight against osteoporosis and acute myocardial infarction. A simple mineral is able to oppose

various pharmacological drugs, making it a natural option with fewer unwanted effects.

KEYWORDS: Mineral; Magnesium; Drug; Bone; Cardiovascular.

1 | INTRODUÇÃO

O magnésio é um mineral que se faz essencial para a vida. O mesmo é responsável pela ativação de enzimas e também participa no metabolismo de carboidratos, lipídeos, proteínas e eletrólitos. Magnésio é o quarto cátion mais abundando no corpo humano e tem um papel fisiológico fundamental em diversas funções do corpo. O magnésio controla dezoito minerais e tem cerca de trezentas funções, além disso, o mineral tem relação com a atividade de aproximadamente trezentas enzimas no nosso corpo.

É necessário para a grande maioria e para os principais processos biológicos, como: produção de energia celular e a síntese de ácidos nucleicos e

Proteínas, também o metabolismo da glicose, o que o torna um grande aliado no combate a diabetes. Contudo, o foco do presente trabalho será o tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares e ósseas, tendo como foco a osteoporose e o infarto agudo do miocárdio.

As principais fontes de magnésio em alimentos de consumo corriqueiro são: vegetais folhosos verdes, nozes, frutas amarelas, tubérculos, cereais integrais. A ingestão de magnésio recomendada diariamente é de cerca de 400 mg.

Devido a um processo de industrialização dos alimentos nos últimos anos e mudanças nos hábitos alimentares ocidentais, houve uma redução da ingestão de magnésio, isso também se dá pelo fato de que o magnésio é mais abundante em terras magnesianas, ou seja, em terras vulcânicas. Essa deficiência tem sido responsável pelo agravamento de algumas doenças crônicas, assim como, doenças cardiovasculares e ósseas.

O magnésio é importante para os ossos, visto que o mineral possui uma relação dualista com o cálcio. O cálcio quando consumido, boa parte vai para a corrente sanguínea, o magnésio é responsável pelo direcionamento e realocação do cálcio nos ossos. A deficiência de magnésio pode causar desde problemas ósseos devido uma não realocação do cálcio, assim como problemas cardíacos e cardiovasculares devido a um acúmulo de cálcio nas paredes das artérias. O acúmulo de cálcio nas paredes das artérias pode causar desde hipertensão até infartos. Portanto, o magnésio é um mineral essencial para uma saúde plena.

O presente trabalho possui cunho teórico, e como tal, almeja uma abordagem que vise o entendimento de seu objeto a partir da bibliografia pertinente, seguida do estudo sistemático, na busca por uma aproximação teórica ao tema abordado. Através dos procedimentos de pesquisa e revisão bibliográfica busca-se compreender a definição de magnésio. Definindo as principais fontes naturais desse mineral e também as fontes manipuladas, como cloreto de magnésio, a forma mais encontrada

nas redes farmacêuticas e lojas de produtos naturais. Além de uma alimentação balanceada que seja rica em magnésio, analisando através dessa pesquisa como a suplementação de magnésio pode auxiliar no tratamento de doenças ósseas e vasculares. Para isso, será definido como deve ser consumido e quais são os efeitos esperados através do seu consumo. A presente pesquisa demonstra como o magnésio pode ser eficiente em tratamentos da osteoporose e infarto agudo do miocárdio, e como o mesmo pode vir a substituir alguns fármacos.

2 | MAGNÉSIO

O nome magnésio é originário da magnésia, cujo mesmo está relacionado com uma religião grega da região de Tessália. O Magnésio foi descoberto e reconhecido como um elemento químico em 1755 pelo químico e físico Joseph Black.

Segundo Monteiro (2010) o magnésio é um elemento químico de símbolo Mg, metal alcalinoterroso, multivalente, pertencente ao grupo ou família 2, número atômico 12 e massa atômica 24,305. É sólido à temperatura ambiente, bastante resistente e leve. Possui coloração prateada, perdendo seu brilho quando exposto ao ar, por formar óxido de magnésio. Reage com água somente se esta estiver em ebulição, formando hidróxido de magnésio e liberando o gás hidrogênio.

Em relação ao seu metabolismo tem-se o conteúdo de magnésio corporal total é de aproximadamente 25 g, sendo que 60% a 65% estão presentes no conjunto ósseo, que assim como o músculo, constituem uma reserva desse mineral nas formas de fosfato e carbonato. O restante se localiza nos tecidos moles (27% no tecido muscular) e no interior das células, caracterizando o magnésio como o segundo cátion mais abundante no meio intracelular. Em menor proporção (1%), encontra-se no plasma, sendo que o magnésio no fluido extracelular se encontra 70% a 80% na forma livre ionizada (Mg^{2+}), 20% a 30% ligado a proteínas e 1% a 2% complexado a outros ânions. O músculo contém maior teor de magnésio em relação ao cálcio, contrariamente ao que ocorre no sangue, Monteiro (2010).

Sem a magnésio não seria possível a vida como ela é. No centro da clorofila encontramos esse mineral, uma vez que 10% do peso do corpo humano é oriundo de mitocôndrias, a milhares de anos atrás a mesma era uma bactéria que tinha a função terciária em organismos vivos. O processo evolutivo tornou a mitocôndria uma organela.

A dieta dos humanos é baseada em carboidratos, gorduras e proteínas, tudo isso é convertido em ATP. Essa conversão é feita pela mitocôndria. Para que seja fabricado o ATP é necessário o magnésio. Ou seja, o magnésio é responsável por gerar energia no organismo. Sem o magnésio o ATP não se estabiliza e volta a ser ADP.

Segundo Campos (2012) o magnésio é essencial à vida animal e vegetal. Relativamente ao ser humano, o magnésio encontra-se majoritariamente nos ossos

(700-1800 ppm), ao qual serve como reservatório deste elemento. O magnésio apresenta várias funções no corpo humano. Participa na regulação dos fluxos através das membranas celulares, coadjuva a atividade de algumas enzimas em variados processos enzimáticos, e está envolvido na replicação de ADN. O íon Mg^{2+} ajuda a estabilizar a estrutura tridimensional das cadeias de ADN e ARN, é importante para a transmissão neuromuscular e contribui para o desenvolvimento fetal, pois participa na formação de novas proteínas.

O magnésio tem reações e propriedades curativas em várias partes do corpo humano, algumas doenças estão ligadas à sua deficiência. A ausência de quantidade necessária de magnésio no organismo, prejudica principalmente o sistema circulatório, os ossos, músculos e sistema nervoso. Em relação ao sistema circulatório tem-se como exemplo a angina, aumento da pressão arterial, infarto agudo do miocárdio, taquicardia, acidente vascular cerebral. Nos ossos a sua deficiência pode causar: artrite, osteoporose, dores nas articulações. Nos músculos causa: cólicas, dormência, câimbras, espasmos, tremores, tensão. No sistema nervoso tem-se: apatia, depressão, confusão mental, epilepsia, irritabilidade, esclerose, Parkinson, dificuldade com a memória, insônia, Moura (2019). Esses são apenas alguns dos problemas que a deficiência de magnésio no corpo, pode vir acarretar.

Portanto, observa-se que a ingestão correta, e o suprimento desse mineral pode melhorar e muito a qualidade de vida das pessoas. Em um país onde a medicina é precária, deve-se praticar atos saudáveis e preventivos, o famoso “melhor prevenir do que remediar”, uma medicina preventiva traz mais qualidade de vida para as pessoas. Sabe-se que muitos remédios não possuem tanta eficácia diante da doença já constituída, sem falar nos diversos efeitos colaterais provocados por alguns fármacos. Hipócrates, o pai da medicina, pregava que a alimentação era o principal remédio, perpetuava o conselho: “Que seu remédio seja seu alimento, e que seu alimento seja seu remédio”.

3 | MAGNÉSIO COMO CONDUTOR DE CÁLCIO

Para Schorr (2019) o cálcio que é ingerido, seja em alimentos ou através de suplementos não é encaminhado diretamente para os ossos e dentes. O magnésio é de extrema importância para a estabilidade celular junto com o cálcio. Uma vez que a diminuição de magnésio no organismo, faz com que maiores quantidades de cálcio entrem nas células, promovendo calcificação dos vasos sanguíneos, o que pode levar a diversas doenças cardiovasculares.

O magnésio é o condutor do cálcio direto para os ossos, a maioria das doenças ósseas se dá pela perda de cálcio, a perda de cálcio se dá principalmente em mulheres, a taxa de osteoporose em mulheres é quase quatro vezes maior que em homens, isso se dá principalmente por uso de pílulas anticoncepcionais durante a vida sexual ativa e após a menopausa, ou seja, um desequilíbrio hormonal faz com que

os ossos percam cálcio, também é levado em consideração que a mulher tem menor densidade óssea. Quando é ingerido o cálcio, e o corpo está carente de magnésio, esse cálcio se acumula em outras áreas, como artérias, articulações, cérebro, rins. As pedras nos rins, que são constituídas de oxalato de cálcio são um ótimo exemplo da deficiência de magnésio no organismo. O magnésio ativa os órgãos em suas funções catalizadoras, os rins eliminam o excedente de cálcio, através do processo de eliminar o ácido úrico nas artroses, descalcifica as membranas nas articulações e as escleroses calcificadas, purificando o sangue, Schorr (2019).

O magnésio também estimula o hormônio calcitonina, esse hormônio é o principal condutor do cálcio, que faz seu traslado do sangue para os ossos. O excesso do hormônio paratormônio, hormônio responsável por retirar o cálcio dos ossos, pode ser controlado pela ingestão de magnésio, que também previne doenças como osteoporose, Pierre (2019).

4 | SUPLEMENTO DE MAGNÉSIO

O magnésio é um mineral que é mais abundante em terras magnesianas, ou seja, em terras vulcânicas. No Brasil não existem vulcões, portanto, o solo é pobre em magnésio. Isso reflete diretamente na quantidade encontrada do mineral em nos alimentos orgânicos e na água. A população brasileira em sua grande maioria, apresenta deficiência de magnésio, o que faz necessário uma suplementação do mesmo.

Os suplementos de magnésio são facilmente encontrados no mercado, vários laboratórios de manipulação e farmácias especializadas em manipulação comercializam esse produto em diversos formatos e preços.

Os formatos mais usados descritos pelos farmacêuticos são o magnésio dimalato, magnésio citrato, magnésio quelato e cloreto de magnésio. Todos esses também são os tipos que mais são absorvidos pelo organismo humano.

A suplementação de magnésio é muito contestada principalmente pelas grandes indústrias farmacêuticas. Mas sabe-se que o magnésio é um mineral presente na natureza e não pode ser patenteado. Não é interesse das grandes farmácias a comercialização de um remédio barato e abundante, o que realmente traz lucro para esse ramo de comércio são as patentes, são os compostos desenvolvidos em laboratórios e que não existem de forma natural.

Estágio de vida		NAS/USDA		FAO/OMS	Codex	Anvisa
		Masculino	Feminino			
1º ano	0 – 6m	30	30	36	-	36
	7 – 12m	75	75	53		53
Crianças	1 – 3	80	80	60	-	60
	4 – 8	130	130	73		73
Adolescentes Adultos Idosos	9 – 13	240	240	100	300	100
	14 – 18	410	360	260		260
	19 – 30	400	310			
	31 – 50	420	320			
	51 – 70	420	320			
	> 70	420	320			
Gravidez	14 – 18	-	400		220	
	19 – 30		350			
	31 – 50		360			
Lactação	14 – 18	-	360	270	-	270
	19 – 30		310			
	31 – 50		320			

Tabela 1. Ingestão recomendada de magnésio (mg/dia).

Fonte: Monteiro (2010)

O cloreto de magnésio é a forma mais consumida desse suplemento. O seu baixo preço é o principal atrativo para pessoas que se interessam em fazer o seu uso e descobrir os seus benefícios.

O cloreto de magnésio é um composto de uma unidade de magnésio e duas de cloro. Sua absorção é um pouco mais lenta, diferente do magnésio dimalato que é uma forma quelata, porém com valor de mercado mais elevado.

O primeiro pesquisador a publicar algo sobre o magnésio foi o médico e cirurgião francês Pierre Delbet. Em busca de uma solução que serviria para limpar as feridas dos soldados oriundos da primeira guerra mundial, o médico chegou até a solução química cloreto de magnésio. O médico descobriu que ao usar essa solução no tratamento das feridas, além do composto ser inofensivo ao tecido, o mesmo também aumentava as atividades dos leucócitos e a fagocitose, e também contribuía na destruição de micróbios, Costa (2010).

O médico fez um estudo na França, onde concluiu que na parte sul da França onde as terras concentram maior número de magnésio a mortalidade por câncer alcança apenas 3,5%, no lado norte do país onde as terras possuem menor quantidade de magnésio, a mortalidade por câncer ultrapassa os 9%, Costa (2010).

O cloreto de magnésio é consumido da seguinte forma: é dissolvido 33 gramas em 1 litro de água, o recipiente deve ser de vidro e ser escuro, pois o produto é fotoreagente. O uso recomendado após esse preparo é de 30ml por dia.

Segundo Costa (2010) magnésio dimalato, além do magnésio em sua composição, o mesmo também contém o ácido málico. O ácido málico é um ácido orgânico, formado em ciclos metabólicos nas células de animais e também de plantas.

Esse ácido auxilia as células do corpo na formação de energia e de aminoácidos.

O magnésio dimalato tem maior taxa de absorção no organismo, devido ao vínculo entre o magnésio e o ácido málico serem fracos, fazendo assim com que seja mais fácil para o organismo quebrar essa ligação e absorver o magnésio. Contudo, por ser uma forma mais complexa de manipulação e mais nobre, o valor comercial desse tipo de suplemento é um pouco mais caro que seu concorrente, o cloreto de magnésio.

O magnésio dimalato é comercializado em capsulas, seu consumo é indicado a pacientes que sofrem de cansaço crônico e também de fibromialgia (doença responsável por causar dores por todo o corpo) o seu consumo pode variar de acordo com a necessidade do paciente, sendo o limite de três capsulas de 500mg por dia.

O magnésio também está presente em vários alimentos, contudo, esses alimentos carregam cada vez menos magnésio em sua composição.

O magnésio é essencial para as plantas respirarem, pois o mecanismo clorofílico da planta necessita do magnésio para absorção do gás carbônico que culmina na eliminação do oxigênio. Portanto, a base da clorofila é o magnésio. Diante dos avanços no agronegócio, o adubo químico usado atualmente para repor os minerais ao solo, adubo também conhecido como NPK, na sua composição não existem magnésio, ele carrega apenas nitrogênio, potássio e cálcio respectivamente. Isso culmina na alimentação pobre em magnésio, Costa (2010).

Alimento	Porção (g)	Teor de magnésio (mg/porção de alimento)
Semente de abóbora ²⁸	37	303
Amêndoas ²⁸	78	238
Avetá ²⁸	68	192
Castanha-do-brasil ²⁸	70	166
Caju ²⁸	63	157
Tofu ²⁸	124	128
Amendoim ²⁸	72	123
Nozes ²⁸	60	101
Castanha de caju assada ²⁸	% xícara	89
Chocolate sem açúcar ²⁸	28,4	88
Noz-macadâmia ²⁸	68	77
Noz-pecã ²⁸	60	76
Avelã cozida ²⁸	88	75
Alcachofra inteira cozida ²⁸	120	72
Espinafre congelado cozido ²⁸	95	66
Folha verde cozida ²⁸	86	60
Chocolate semides ²⁸	% xícara	58
Avetá cozida ²⁸	2,94	56
Chocolate em pó ²⁸	2 colheres de sopa	52
Beterraba fresca cozida ²⁸	72	49
Quiabo cozido ²⁸	82	46
Espinafre fresco ²⁸	1 xícara	44
Ingarte com pouca gordura ²⁸	245	43
Arroz integral cozido ²⁸	88	42
Albacore ²⁸	100	39
Peixe cozido ²⁸	100	30 - 40
Amêixa ²⁸	85	38
Lentilha cozida ²⁸	99	36
Ervilhas secas cozidas ²⁸	88	35
Banana ²⁸	118	34
Camarão cozido ²⁸	100	34
Batata assada com casca ²⁸	122	33
Leite integral ²⁸	244	33
Frango (carne magra) cozido ²⁸	100	29
Abóbora cozida ²⁸	123	28
Leite desnatado ²⁸	245	28
Suco de laranja ²⁸	248	27
Carne de boi cozida ²⁸	100	26
Suco de uva ²⁸	253	25
Coração de boi ²⁸	100	23
Peixe integral ²⁸	28	24
Espinafre cru ²⁸	30	24
Carne de porco cozida ²⁸	100	20 - 25
Frutas ²⁸	-	10 - 25
Ervilhas verdes cozidas ²⁸	80	23
Bife de filado cozido ²⁸	100	23
Keefe ²⁸	76	23
Brotinho cozido ²⁸	85	19
Café, servido ²⁸	% xícara	9
Ovo ²⁸	1 unidade	5

Tabela 2. Teor de magnésio em alimentos.

Fonte: Monteiro (2010)

As fontes naturais de magnésio se dividem entre sementes, vegetais verdes e frutos do mar, segue alguns exemplos: semente de abóbora, soja, gergelim, nozes, amendoim, grão de bico, beterraba, banana, abacate, uva, couve, espinafre, batata doce, atum, sardinha, etc.

5 | OSTEOPOROSE

A osteoporose está entre umas das doenças mais comuns em todo mundo, principalmente entre mulheres idosas. A doença se caracteriza por uma diminuição da massa óssea e a deterioração do tecido ósseo, esse fenômeno faz com que o sistema esquelético fique mais frágil e esteja mais vulnerável a fraturas. A perda de massa óssea é inevitável através do processo de envelhecimento, o corpo tende a usar cálcio para manter o PH do sangue, ou seja, a acidez do sangue em níveis aceitáveis, que em números fica entre 7,35 e 7,45, Freire (2004).

Algumas doenças ósseas são na sua maioria diagnosticadas em pessoas com idade mais avançada. Os pacientes nos consultórios ouvem do médico que sua doença é causa da deficiência de cálcio. Contudo, essa não é realmente a verdade, na dieta ocidental, é muito fácil ingerir alimentos ricos em cálcio, como folhas verdes, soja, carne, leite, etc. O grande problema é que o corpo não absorveu de maneira correta o cálcio ingerido, ele foi para o sangue e se acumulou em artérias, articulações e nos rins, de maneira indevida, Castiglioni (2013).

Muitas das doenças ósseas se desenvolvem pela falta de magnésio, o mineral é responsável por conduzir o cálcio até os ossos.

A osteoporose é a mais comum entre essas doenças. A osteoporose pode ser primária ou secundária. A primária está relacionada com a menopausa, onde existe rápida perda óssea devido a um desequilíbrio hormonal e também a uma idade avançada do paciente. A secundária está ligada a um processo inflamatório, se derivando artrite, reumatismo, entre outros, Lane (1999).

Níveis inadequados de magnésio no organismo, levam a diminuição do cálcio, resistência a ação do hormônio paratireoide e da vitamina D3. Esses fatores contribuem com a diminuição da densidade óssea. Portanto, para que o cálcio não se torne nocivo ao organismo, se faz necessário o equilíbrio com o magnésio. Níveis de cálcio e magnésio são mantidos e regulados pelos hormônios da paratireoide. Uma vez que se subir o nível de cálcio, o nível de magnésio cai e vice-versa. Se a ingestão de magnésio não for suficiente, o cálcio deixa os ossos e migra para os tecidos. Em virtude das doenças causadas pelo excesso de cálcio, se faz mais benéfico para a saúde uma suplementação de magnésio, para que o cálcio seja mantido nos ossos e dente, lugar onde o mesmo se faz mais necessário.

Muitos médicos receitam a suplementação do cálcio como solução natural para a doença, contudo, o consumo do cálcio apenas, aumenta em até 600% o risco de

aterosclerose, infarto e AVC, devido ao acúmulo de cálcio na corrente sanguínea Ribeiro (2018).

O tratamento medicamentoso para a osteoporose nem sempre apresenta resultados satisfatórios, visto que seu uso após o diagnóstico da doença se dá de maneira contínua, ou seja, há apenas um tratamento e não reversão da doença. Segundo o Datasus (2019), os agentes medicamentosos para tratamento da osteoporose são divididos em duas classes: os estimulantes da formação óssea e os antirreabsortivos. O primeiro tem como princípio ativo a intensificação da ação dos osteoblastos. O segundo medicamento reduz a atividade dos osteoclastos, responsáveis por formarem lacunas na superfície dos ossos. Os fármacos mais usados são: Bisfonatos, Calcitonina, estrogênios, risedronato e zoledronato.

6 | INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Segundo Serrano (2004) o termo infarto do miocárdio significa basicamente a morte de cardiomiócitos causada por isquemia prolongada. A maioria dos eventos é causada por ruptura ou bloqueio da vascularização do músculo cardíaco. Em maioria dos casos o evento se dá pelo bloqueio da passagem de sangue para o coração, isso gera a necrose e morte de parte do músculo cardíaco, após o infarto é comum a fibrilação ou iniciasse um processo arritmico que pode levar a morte do indivíduo. Após detecção ou suspeita de infarto, o indivíduo desse ser levado a uma unidade de emergência, onde será identificado o evento e na maioria dos casos será administrado um potente anticoagulante.

Segundo Costa (2010) os níveis adequados de magnésio são vitais para o funcionamento do coração, percebeu-se que pacientes que morreram de ataques cardíacos tinham deficiência de magnésio e excesso de cálcio na corrente sanguínea. Paciente que faz uso de magnésio após o evento do ataque cardíaco tem maior sobrevivência do que pacientes que se utilizam de tratamentos convencionais. O magnésio é responsável por dilatar as artérias e reduzir os níveis de calcificação. O colesterol muitas vezes é apontado como vilão na grande maioria dos eventos cardíacos, contudo, o colesterol age com intuito de sanar uma inflamação originada pelo acúmulo de cálcio e o mesmo acaba se classificando no local da inflamação.

Segundo Reolão (2007) a arritmia é um forte sinal de deficiência de magnésio, a mesma também pode desencadear um infarto. A arritmia se caracteriza pelo descompasso do coração humano. A frequência média do coração é de 60 a 100 vezes por minuto. Durante a uma arritmia o coração pode bater muito rápido, muito devagar ou de forma garrular. O magnésio é um potente antiarrítmico.

Segundo Borba (2016) o infarto agudo do miocárdio (IAM) também é um evento cardíaco bem comum, o mesmo pode ser definido como a necrose do músculo cardíaco como consequência da interrupção de sangue para uma determinada área

do coração. O tipo mais comum de infarto é o decorrente de placa ateromatosa, que se dá por um acúmulo de colesterol na parede das artérias, isso graças a um processo inflamatório gerado inicialmente por um acúmulo de cálcio.

A hipertensão arterial também é um fator de risco que desencadeia o infarto. As causas da hipertensão são desde falta de vitamina D, problemas hormonais, estresse, excesso de peso, sedentarismo, consumo excessivo de sal, excesso de cálcio na corrente sanguínea, entre outros. O magnésio é um grande aliado no controle da hipertensão arterial, o mineral tem efeito dilatador nas artérias, além de conduzir o cálcio do sangue para os ossos. O magnésio permite que as artérias possam dilatar e regular a pressão artérias, a doença em estágio inicial pode ser tratada apenas com a suplementação de magnésio em alguns casos, Costa (2010).

Os principais medicamentos usados para tratamento de doenças cardiovasculares que desencadeiam o infarto são: Antiarrítmicos, betabloqueadores e reguladores de pressão arterial segundo o Datasus (2019). Contudo, esses medicamentos servem apenas para controlar e amenizar o quadro já estabelecido.

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao decorrer da pesquisa analisou-se como o magnésio é importante para a saúde e bem-estar das pessoas. Demonstrou-se como o mineral participa de diversas reações químicas no corpo humano, serve para prevenir várias doenças e também as tratar. O foco do trabalho se restringiu a doenças ósseas e cardiovasculares, com enfoque maior em osteoporose e infarto agudo do miocárdio, tais doenças mais comuns entre a população. Muitos medicamentos são usados para tratar as doenças mencionadas nesse trabalho, mas como observou-se, um simples suplemento de magnésio pode ajudar a preveni-las, combater-las e tratá-las.

Em uma sociedade que é movida pelo lucro, as pessoas tendem a exercer a sua função com foco no retorno financeiro e acabam perdendo o amor pela vocação. A indústria farmacêutica ao longo do seu desenvolvimento histórico tem se preocupado mais em tratar a doença do que de fato curá-la. Esse trabalho busca resgatar a importância da medicina natural e a importância da medicina preventiva. O farmacêutico não deve ser apenas um atendente de balcão, ou ficar em um laboratório manipulando medicamentos, o farmacêutico deve usar seus conhecimentos em prol da sociedade como um todo. Não deve ser guiado pelo lucro e sim pelo sentimento de solidariedade. O boticário como era conhecido o farmacêutico na idade média, era um curandeiro, mas também era um conselheiro, é exatamente essa característica que deve ser resgatada na profissão do farmacêutico, deve-se aconselhar as pessoas para que as mesmas desfrutem de uma vida mais saudável e com mais qualidade.

A presente pesquisa foi feita com intuito de orientar as pessoas acerca dos benefícios do magnésio, pois a dieta dos brasileiros é deficiente desse mineral, portanto, a sua suplementação se faz necessária.

REFERÊNCIAS

BORBA, Laura Pletsch. **Infarto agudo do Miocárdio**. São Paulo, 2016.

CAMPOS, Bruna Aline De. **Benefícios do Magnésio para a Saúde**. FEMA. Assis, 2012.

CASTIGLIONI, S. et al. **Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions**. Nutrients., Basel, v. 5, n. 8, p. 3022-3033, 2013.

COSTA, Arnaldo Velloso da. **Magnésio: O que ele pode fazer por você**. Thesaurus editora. Rio de Janeiro, 2010.

Datasus. Banco de dados. 2009. [Acesso em: 09 maio. 2019]. Disponível em: portal.saude.gov.br/.../gastos_medicamentos_osteoporose_2000_jul2006_grafico.pdf.

Datasus. Banco de dados. 2009. [Acesso em: 09 maio. 2019]. Disponível em: portal.saude.gov.br/.../gastos_medicamentos_hipertensao_2000_jul2009_grafico.pdf.

FREIRE, Fabiano Moreira; ARAGÃO, Karine Godoy Castelo Branco De. **Osteoporose: Um Artigo De Atualização**. Goiás. 2004.

LANE, J.M. & Nydick, M. **Osteoporosis: Current modes of prevention and treatment**. J Am Acad Ortho Surg 7: 19-31, 1999.

MONTEIRO, Thaís helena; VANNUCCHI, Helio. **Funções Plenamente Reconhecidas De nutrientes: Magnésio**. ILSI BRASIL. São Paulo, 2010.

MOURA, Dr Luiz. **Entrevista sobre hemoterapia**. Disponível em, <<http://www.portalbrasil.net/reportagemhemoterapiaentrevista>> . Acesso em 7 de março de 2019.

PESARO, Antonio Eduardo Pereira, SERRANO, Carlos Vicente Jr, NICOLAU, José Carlos. **Infarto Agudo Do Miocárdio Miocárdio - Síndrome Síndrome Coronariana Aguda Com Supradesnível Supradesnível Do Segment Segmento St**. São Paulo. 2004.

PIERRE, DELBET, Matéria disponível em, <<http://curax.blogspot.com/>> acesso em 15 de março de 2019.

REOLÃO, José Basileu Caon. **A vida no compasso do coração**. Revista da sociedade de cardiologia do Rio Grande do Sul. Rio Grande do Sul, 2007.

RIBEIRO, Lair. **Magnésio e osteoporose**. São Paulo. 2018.

SCHORR, Padre Beno José. **Importância do magnésio na saúde**. Disponível em <<http://curax.blogspot.com/>> acesso em 28 de março de 2019. Acesso em 7 de março de 2019.

PADRÃO DE CONSUMO DO METILFENIDATO EM UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SUPERIOR

Álvaro Paulo Silva Souza

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO
Goiânia, Goiás

Alexsander Augusto da Silveira

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO
Goiânia, Goiás

Adibe Georges Khouri

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO
Goiânia, Goiás

Sandra Oliveira Santos

Faculdade Estácio de Sá de Goiás-FESGO
Goiânia, Goiás

RESUMO: O metilfenidato é indicado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). O fármaco atua no Sistema Nervoso Central, inibindo a recepção de dopamina e noradrenalina dos terminais sinápticos, e por essa ação vem sendo utilizado por indivíduos saudáveis para aprimoramento cognitivo. Como alguns trabalhos e os relatórios emitidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) têm apontado o aumento das vendas e consumo do metilfenidato é de grande importância um melhor entendimento sobre o crescente consumo desse fármaco como agente estimulante da atividade cognitiva. O estudo foi realizado por aplicação de questionário com perguntas que abordaram o uso e o

conhecimento do fármaco, e entendimento dos alunos em relação ao TDAH. A análise dos dados coletados mostrou que, de um total de 205 entrevistados, 15,60% (n=32) relataram uso do Metilfenidato em algum momento e apenas 15,62% (n=5) destes o usaram por prescrição médica. Fica evidente o consumo não prescrito do medicamento e a importância de uma ação das autoridades sanitárias e da orientação do farmacêutica a fim de impedir o uso indevido e indiscriminado.

PALAVRAS-CHAVE: Psicoestimulante; Uso indiscriminado; Aperfeiçoamento Cognitivo; Transtorno de Déficit de Atenção; Hiperatividade.

STANDARD OF CONSUMPTION OF METHYLPHENIDATE IN A HIGHER EDUCATION INSTITUTION

ABSTRACT: Methylphenidate is indicated for the treatment of Attention Deficit Disorder Association (ADDA). The drug acts in the Central Nervous System, inhibiting the reception of dopamine and noradrenaline by the synaptic terminals, and because of this, it has been used by healthy individuals for cognitive improvement. Since some papers and reports issued by ANVISA have pointed out the increase in sales and consumption of methylphenidate, it is of

great importance a better understanding of the increasing consumption of this drug as a stimulant of cognitive activity. The study was conducted by applying a questionnaire with questions addressing the use and knowledge of the drug, and the students' understanding of ADHD. The analysis of the data collected showed that, out of a total of 205 interviewees, 15.60% (n = 32) reported using methylphenidate at some point and only 15.62% (n = 5) of them used it as result of medical prescription. Therefore, it is evident the non-prescribed consumption of the drug and the importance of action by health authorities and the guidance of the pharmacist in order to prevent inappropriate and indiscriminate use.

KEYWORDS: Psychostimulant; Indiscriminate use; Cognitive Improvement; Attention Deficit Disorder; Hyperactivity.

1 | INTRODUÇÃO

O aumento do consumo de metilfenidato no Brasil foi acompanhado através do Boletim Epidemiológico que realizou levantamento dos anos 2009 a 2011, tendo como fonte de informação o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), sistema esse que possui cobertura nacional, detendo informação de prescrição e venda dos medicamentos inclusos na portaria n° 344/1998 que dispõe sobre o regulamento técnico de medicamentos e substâncias sujeitas a controle especial. O metilfenidato se enquadra na categoria dos psicotrópicos, comercializado apenas mediante apresentação e retenção da notificação de receita do tipo A3¹.

Neste levantamento constatou-se que em 2009 o consumo anual foi de cerca de 557 mil caixas quase triplicando esse valor em 2011, quando foram vendidas aproximadamente 1.210.000 caixas de metilfenidato, representando um crescimento de 217,52% em 2 anos. Esse aumento no consumo do medicamento pode ser explicado pelo elevado número de diagnóstico do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)¹.

O TDAH é classificado pelo CID-10 como Distúrbios da Atividade e da Atenção e de acordo com o manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais² da Associação Americana de Psiquiatria o TDAH é uma desordem comportamental, com um padrão severo e persistente de desatenção, hiperatividade e impulsividade. O transtorno é comumente diagnosticado na infância por volta dos 7 anos, em fase escolar já que o transtorno afeta o desenvolvimento da criança, que tem dificuldade de aprendizado, ansiedade, inquietude e desatenção. Geralmente os sintomas desaparecem na adolescência, mas também podem persistir durante a fase adulta³.

A psicoterapia associada ao tratamento farmacológico tem se mostrado mais efetiva, e o metilfenidato que é classificado como um psicoestimulante derivado da piperidina da família das anfetaminas é a primeira escolha na terapia farmacológica. Inicialmente o metilfenidato era usado para o tratamento de narcolepsia, um raro transtorno do sono, e a partir dos anos 60 foi introduzido o tratamento em crianças

hiperativas e distraídas⁴.

O metilfenidato apresenta estrutura semelhante à das anfetaminas, é um estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC) e atua mais ativamente sobre a atividade mental que motora⁵. Seu mecanismo ainda não é bem elucidado, como a própria bula do medicamento trata. Sabe-se que as catecolaminas dopamina e noradrenalina estão envolvidas nesse mecanismo⁴. No sistema nervoso central, a recepção desses neurotransmissores presentes na fenda sináptica é feita pela ação de transportadores DAT e NAT localizados na membrana pré-sináptica. A ação do metilfenidato se dá justamente pelo bloqueio destes transportadores, dessa forma essas catecolaminas permanecerão livres e ativas por mais tempo na fenda sináptica, resultando em uma maior estimulação dos neurônios pós-sinápticos^{6,7}. O aumento desses neurotransmissores está relacionado à sensação de recompensa, motivação, atenção e excitação⁸.

Além de seu uso no tratamento do TDAH, o metilfenidato vem sendo utilizado por estudantes e outros profissionais com a finalidade de aumentar a capacidade cognitiva e a produção no ambiente de trabalho, buscando alcançar um padrão imposto pela sociedade⁴.

Como alguns trabalhos e os relatórios emitidos pela ANVISA têm apontado o aumento das vendas e consumo do metilfenidato é de grande importância um melhor entendimento sobre o crescente consumo desse fármaco como agente estimulante da atividade cognitiva, além de ser considerado como droga de abuso¹. Desta forma, a proposta do trabalho é associar o aumento do consumo ao seu uso para aprimoramento cognitivo por estudantes de uma Instituição de Ensino Superior (IES), possíveis interações medicamentosas, discutir o uso do metilfenidato no contexto social, cultural e educacional, além de destacar a importância do farmacêutico no acompanhamento da terapia com uso do metilfenidato.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo quantitativo descritivo, onde se pretendeu investigar entre os estudantes de graduação de uma IES de Goiânia sobre o uso e/ou conhecimento sobre o metilfenidato (Ritalina®). Foi aplicado um questionário estruturado com perguntas abertas e fechadas, nos turnos matutino e noturno com alunos das áreas de gestão e saúde, não sendo estabelecido o ano que estes estavam cursando. O questionário foi aplicado nos meses de março e abril de 2018. Foram coletados dados pessoais, informações acerca de seu conhecimento sobre o fármaco, seu consumo e de pessoas de sua convivência. Foi abordado o entendimento que o entrevistado tinha referente ao TDAH.

Para participarem da pesquisa foi obedecido os seguintes critérios de inclusão: ser maior de 18 anos, estar devidamente matriculado e ter disponibilidade de tempo

entre os intervalos de aula para responder o questionário. Todos os participantes da pesquisa receberam uma cópia e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). As informações obtidas foram analisadas a partir dos gráficos gerados pelo software do Google formulários® e Microsoft Excel®.

A pesquisa se iniciou com a aprovação e autorização pelo Comitê de Ética UNESA, obedecendo assim a resolução CNS 466/2012 (CONEP, 2012)⁹ sob o CAAE: 81723317.2.0000.5284.

3 | RESULTADOS

Nessa pesquisa obteve-se uma amostragem de 205 questionários preenchidos, sendo que 58,5% (120) dos participantes tem idade entre 18 a 25 anos, 30,2% (62) entre 26 a 35 anos, e apenas 11,2% (23) possui idade acima de 36 anos. Do total de entrevistados houve uma maior predominância do sexo feminino com 72,2% (148), e os homens tendo uma participação de 27,8% (57) como mostra na figura 1.

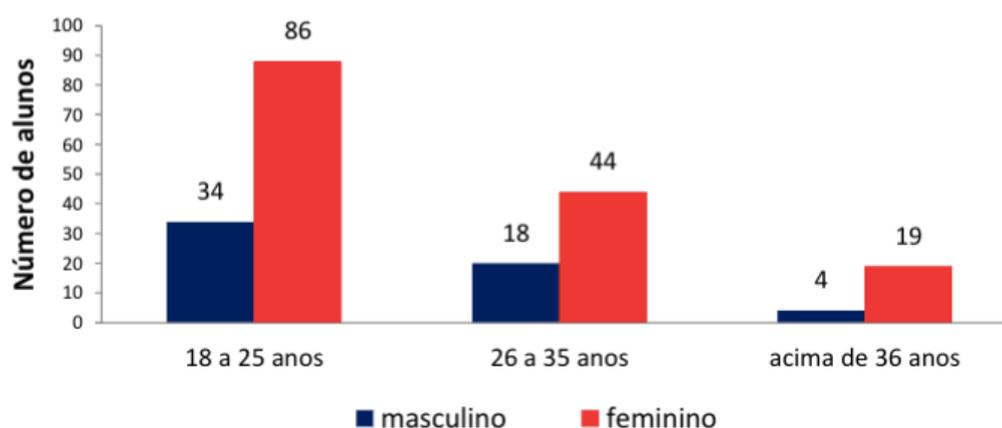


Figura 1 - Distribuição dos participantes por idade e gênero.

Para determinar se os alunos estavam sobrecarregados devido ao acúmulo de atividades foi investigado se os mesmos estão trabalhando, qual carga horária e o turno em que estudam. Observou-se que 63,4% (130) dos entrevistados são do turno noturno, 30,2% (62) turno matutino, e 6,3% (13) estudam em ambos os turnos. Destes 78,0% (160) alegaram estar trabalhando, enquanto 22,0% (45) não trabalham. Dos que trabalham a carga horária é distribuída da seguinte forma: menos que 4 horas/dia 1,9% (3), de 4 a 6 horas/dia 23,8% (38), acima de 6 até 8 horas/dia 50,6% (81), acima de 8 horas 23,8% (38) (Figura 2).

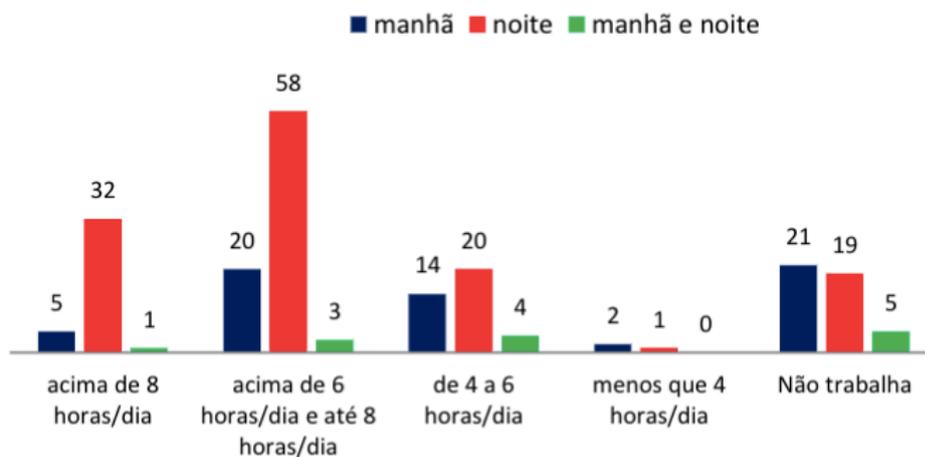


Figura 2 – Distribuição dos participantes por turno e carga horária de trabalho.

A fim de analisar se os alunos têm conhecimento sobre o metilfenidato e seu uso, foi avaliado se os mesmos conhecem o medicamento ou alguém que já tenha feito o uso. Dessa forma, 65,9% (135) afirmam ter conhecimento sobre o medicamento, enquanto 34,1% (70) não conhecem. Além disso, 43,9% (90) relatam conhecer alguém de sua convivência que faz o uso do metilfenidato e 56,1% (115) não conhecem ninguém que tenha usado o medicamento (Figura 3).

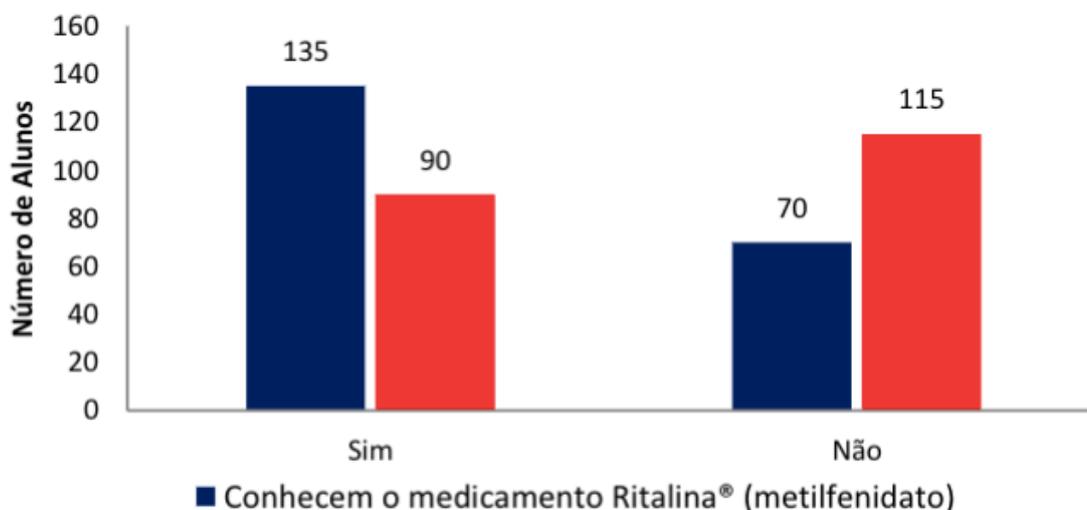


Figura 3 - Estudantes de uma IES que têm algum conhecimento sobre o metilfenidato (Ritalina®) e sobre quem fez ou faz seu uso.

No intuito de certificar se os alunos estão fazendo uso do metilfenidato foi indagado se usam ou já usaram por um período e não usam mais. De acordo com a figura 4, 11,7% (24) dos entrevistados afirmaram ter utilizado o psicoestimulante por algum período. Em contra partida 3,9% (8) responderam estar fazendo uso no momento atual da pesquisa e 84,4% (173) nunca usaram o medicamento. Em relação à área do curso frequentada pelos alunos a saúde teve 78,5% (161) e a área da gestão com 21,5% (44).

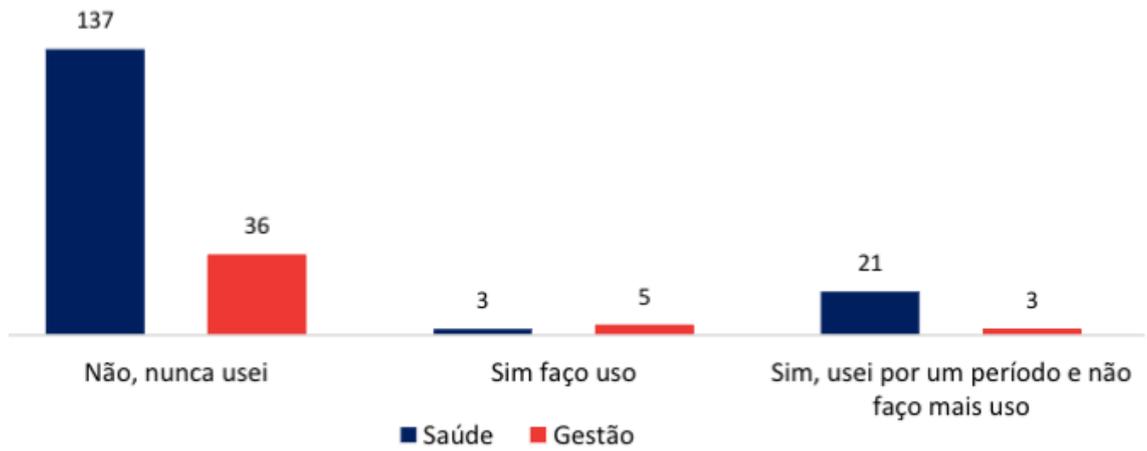


Figura 4 - Estudantes de uma IES que usam ou já usaram metilfenidato.

Com o intuito de averiguar se a carga horária de trabalho influencia no uso do metilfenidato, foi correlacionado a quantidade de horas trabalhadas com o uso do fármaco (Figura 5). Sendo que dos 24 entrevistados que alegaram ter utilizado o medicamento por algum período (Figura 4), 16,66% (4) não estavam trabalhando no momento, 29,16% (7) trabalham de 4 a 6 horas, já 37,5% (9) responderam trabalhar de 6 a 8 horas, e os que afirmam trabalhar acima de 8 horas totalizaram em 16,66% (4). Quanto aos 8 entrevistados que declararam estar fazendo uso do medicamento no momento da aplicação do questionário (Figura 4) 25,0% (2) possuem carga horária de 4 a 6 horas, enquanto 50,0% (4) têm jornada de 6 a 8 horas, já aqueles com carga horária maior que 8 horas aparecem com 25,0% (2).

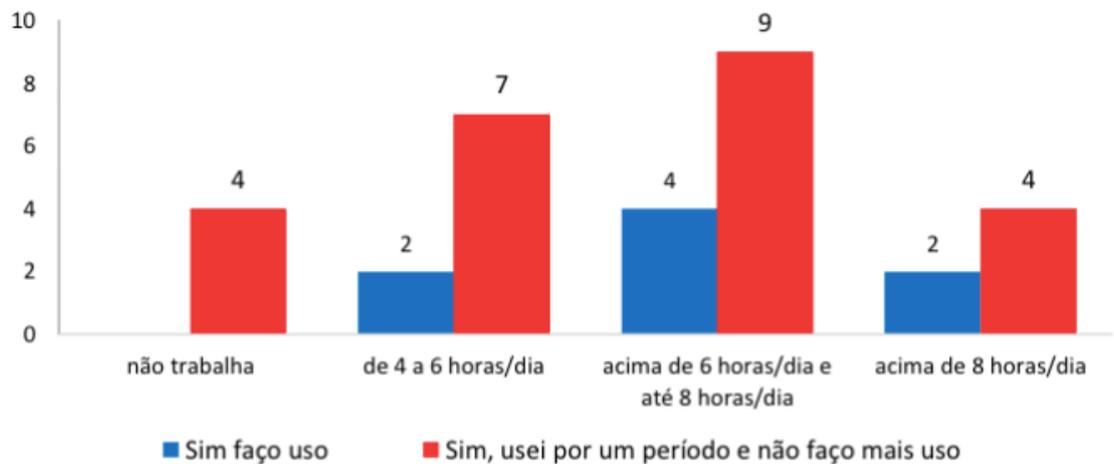


Figura 5 - Estudantes de uma IES que usam ou já usaram o metilfenidato e sua carga horária de trabalho.

Para obter informações sobre a indicação do metilfenidato foi perguntado quem recomendou seu uso (Figura 6). Apenas 15,6% (5) dos entrevistados que alegaram fazer uso do medicamento, utilizam sob prescrição médica, 43,8% (14) usaram por conta própria, 3,1% (1) por indicação da mídia, 31,3% (10) por amigos e familiares e 6,3% (2) por outros profissionais da saúde, 0,0% farmacêuticos e 0,0% balconistas.

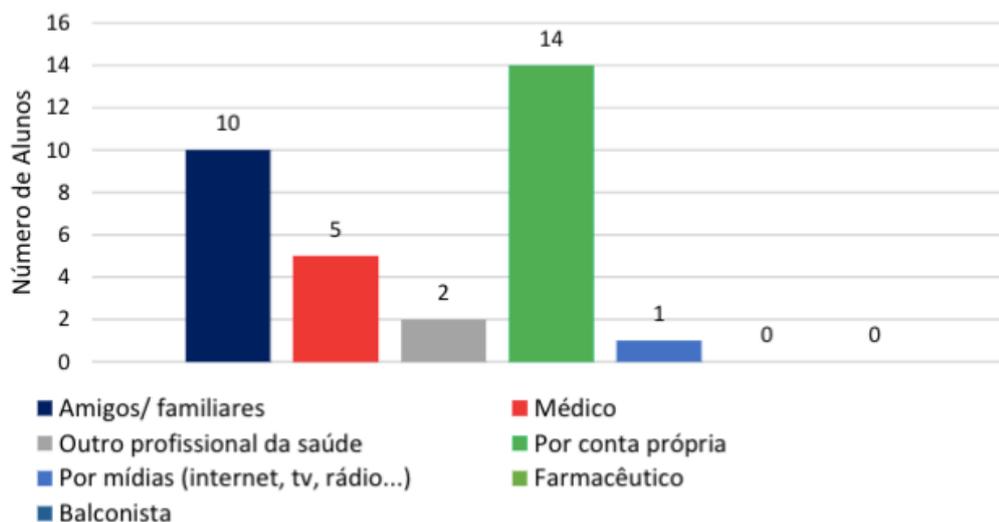


Figura 6 - Descrição dos estudantes de uma IES em relação a quem fez a recomendação do uso do metilfenidato.

Para verificar a existência de interações medicamentosas foi questionado se os entrevistados fazem uso de medicamentos de forma contínua e se fazem quais são. Quando perguntados se usam algum medicamento de forma contínua 75,1% (154) disseram que não, enquanto 24,9% (51) afirmam utilizar (Tabela 1).

Classes de medicamentos	Valor absoluto
Contraceptivos	31
Antidepressivo	6
Antiacnéicos	2
Anti-hipertensivos	4
Anti-inflamatório	1
Ansiolíticos	2
Antiepilépticos	3
Antidiabéticos	1
Antialérgicos	1
Antipsicóticos	1
Hormônio Tireoidiano	6
Psicoestimulante (Metilfenidato)	2

Alunos que estavam utilizando algum medicamento n=51.

Com o propósito de saber se os alunos conhecem o transtorno para o qual o metilfenidato é indicado, foi questionado sobre o conhecimento acerca dos mesmos sobre o TDAH. Assim 73,2% (150) já ouviram falar e 26,8% (55) desconhecem do que se trata (Figura 7). Quando indagados sobre seu conhecimento sobre o assunto surgiram três grupos de respostas apresentadas na tabela 2.

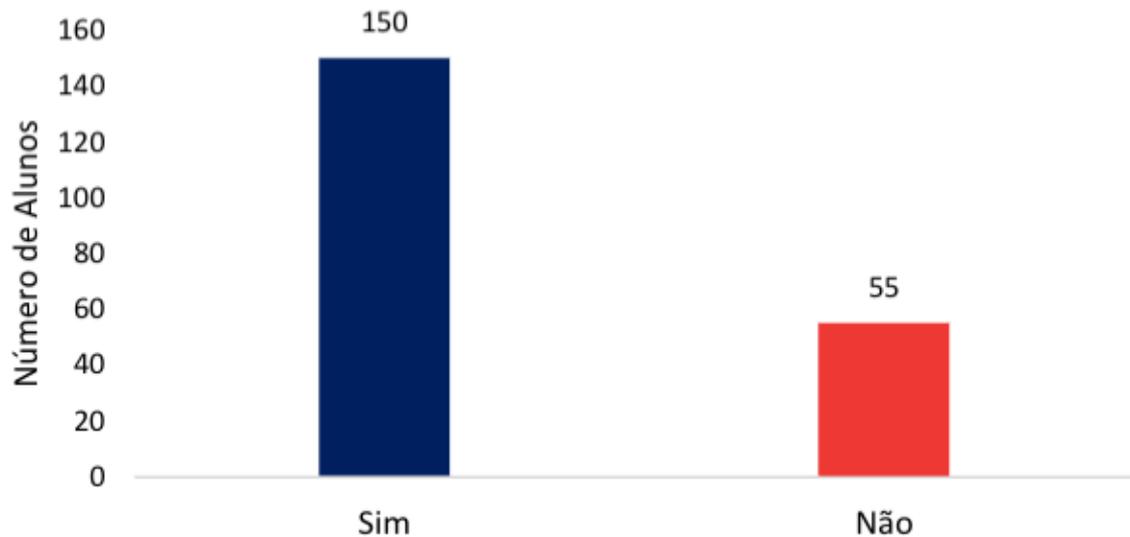


Figura 7 - Estudantes de uma IES relatam se conhecem ou não o Transtorno de Déficit e Atenção e Hiperatividade.

49,27% (n=101)	Não souberam dizer nada a respeito do TDAH.
46,83% (n=96)	Sabem que é um transtorno que causa dificuldade de aprendizado e concentração.
3,90% (n=8)	Sabem que é um transtorno que geralmente acomete crianças, em idade escolar, causando sintomas como desatenção e hiperatividade, prejudicando o desenvolvimento do aluno, que podem precisar de medicação para o tratamento.

Tabela 2 - Conhecimento dos alunos entrevistados sobre o TDAH.

4 | DISCUSSÃO

No presente estudo foi avaliado o padrão de consumo de metilfenidato por estudantes de uma IES. A faixa etária de 18 a 25 anos tem como maior participação entre os entrevistados o gênero feminino, sendo semelhante ao observado por Morgan et al., (2017)¹⁰, em estudo feito com estudantes de medicina em 2015. O sexo feminino constitui maior parte dos estudantes do nível superior no Brasil. Inserção essa que vem mantendo de maneira crescente como é evidenciado no Censo da Educação de 2016, onde 4.686.806 matriculados em instituição de ensino superior privado, 2.671.963 eram do sexo feminino, enquanto os homens totalizavam 2.014.843. Já dos 707.160 concluintes, 426.899 foram mulheres¹¹.

Pode ser observado a dupla jornada entre os alunos entrevistados, já que a grande maioria se divide entre trabalho e estudo. Com predominância de estudo no período noturno enquanto dedica-se em jornada de trabalho quase sempre desgastante e penosa. É inegável que são estudantes sobrecarregados com poucas horas para dedicar-se aos estudos, estando conseqüentemente passíveis a um menor rendimento acadêmico, visto que todos esses fatores de estresse contribuem

para diminuição da concentração, até mesmo de memorização¹².

Mediante toda essa exigência esses alunos podem desenvolver sentimentos de incapacidade, sendo levados a abandonar os estudos em virtude do excessivo cansaço e cobrança de ambos os ambientes, optando apenas por trabalhar. O acúmulo da jornada de trabalho somada às horas de dedicação aos estudos acaba se tornando árduo, tendo estes estudantes que privar-se de horas de sono, renunciando até mesmo à sua vida social¹³.

Em relação aos estudantes que têm conhecimento sobre o medicamento, 65,9% (135) dos alunos disseram que o conhecem e 34,1% (90) dos alunos conhecem alguém que fez ou faz uso. Sugere-se que estes alunos que conhecem alguém que faz uso do metilfenidato se tornam influenciáveis, por terem acesso somente aos benefícios causados pelo psicoestimulante. Podendo estes, não quererem revelar diretamente o seu consumo alegaram conhecer alguém que faça uso. Neste contexto, pode haver uma relação construída entre o conhecimento adquirido e a tendência da automedicação. Sobre isso, decai o fato de que a proximidade com os medicamentos impõe uma maior utilização sem prescrição¹⁴.

Os resultados deste estudo apresentaram um maior consumo de metilfenidato entre os estudantes do curso da saúde do que da gestão. O que corrobora com outros estudos como Lage et al., (2015)¹⁵, Brant & Carvalho (2012)¹⁶ e Morgan et al. (2017)¹⁰. Apesar de existir um número pequeno de estudos a respeito do uso de metilfenidato entre universitários brasileiros, nota-se uma prática cada vez mais comum entre eles. O assunto é atual e relevante, pois vem apontando um padrão¹⁷.

A cobrança dos empregadores por um rendimento acima da média, com carga horária de trabalho cada vez mais elevada e a pressão social para um melhor desempenho acadêmico e funcional podem desencadear uma busca por substâncias estimulantes, capazes de refinar habilidades promovendo uma melhora de atenção, memória e concentração. No meio acadêmico tem sido cada vez mais comum o uso de medicamentos, não para tratar doenças e sim com o objetivo de alcançar maiores notas, competitividade com os colegas ou para aumentar a capacidade de aprendizagem¹⁸.

O uso do metilfenidato sem prescrição médica leva a outra questão de extrema importância que é a indicação do medicamento. Como exposto na figura 6, apenas 15,6% dos estudantes que alegaram utilizar o medicamento o fizeram por prescrição médica. Em contrapartida, 75,1% dos entrevistados que já usaram por um período ou estavam fazendo uso do medicamento no momento da pesquisa o faziam por indicação de amigos, familiares e até mesmo por conta própria. O farmacêutico nesse âmbito não foi citado, talvez pelo seu grande conhecimento a despeito dos efeitos colaterais, reações adversas e por ser um profissional engajado no uso racional dos medicamentos. Redes sociais e sites de notícias contribuem muitas vezes incentivando o consumo, suprimindo dúvidas pertinentes de forma leiga e equivocada¹⁹.

O uso de psicoestimulantes tem sérios efeitos colaterais como redução de

apetite, insônia, taquicardia, ansiedade, tremores e até mesmo dependência física e psíquica. Esses efeitos são pouco conhecidos por quem faz o uso indiscriminado do medicamento, tendo em vista que esses indivíduos não foram orientados pelo médico e farmacêutico quanto ao seu uso²⁰. Há relatos de prescritores em que pacientes forjam sintomas de TDAH e até mesmo solicitam o receituário sabendo não ter o transtorno. A prescrição indiscriminada envolve profissionais da saúde, gestores, trabalhadores, educadores, discentes e familiares¹⁸.

Apesar da maioria dos entrevistados serem jovens, correspondendo a uma faixa etária onde não é predominante a existência de doenças crônicas, conforme Filha et al., (2013)²¹, houve relatos de uso de medicamentos de forma contínua. Entre eles, alguns que podem ter interação medicamentosa com o metilfenidato como mostra a tabela 1.

De acordo com a literatura existem interações farmacodinâmicas com medicamentos anti-hipertensivos, devendo o metilfenidato ser utilizado com precaução, pois pode diminuir a efetividade do medicamento e aumentar a pressão sanguínea, aumentando o risco de possíveis crises hipertensivas. Antiepiléticos, ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos também são medicamentos que constaram na lista de fármacos utilizados pelos entrevistados. O metilfenidato sendo um inibidor da recaptação da dopamina, não pode ter seu uso coadministrado com agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos (incluindo DOPA e antidepressivos tricíclicos), assim como os antagonistas dopaminérgicos (antipsicóticos, por ex.: olanzapina). A coadministração não é recomendada devido ao mecanismo de ação ser antagônico ao outro^{22,23}.

Estudo realizado com jovens universitários brasileiros, que utilizavam de forma prescrita o metilfenidato, levantou que 40% dos entrevistados relataram o consumo de forma concomitante com bebida alcoólica em algum momento²⁴. É importante ressaltar que o uso de bebidas alcoólicas pode exacerbar os efeitos adversos de fármacos psicoativos no Sistema Nervoso Central (SNC), inclusive do metilfenidato. Portanto, é aconselhado que os pacientes se abstenham de álcool durante o tratamento²². Em relação ao tabagismo, não foi evidenciado nenhuma interação medicamentosa com o metilfenidato²³.

De acordo com a Portaria SVS/MS 344, de 12/5/1998, o metilfenidato foi colocado na lista A3 de substâncias psicotrópicas, sujeito à notificação de receita¹. Apesar da exigência da prescrição e da rastreabilidade das prescrições pelo SNGPC o medicamento tem sido usado por pessoas que não possuem indicação médica. A aquisição do medicamento nesses casos é feita de forma ilegal e se caracteriza como tráfico ilegal de drogas²⁵.

O metilfenidato é indicado atualmente no Brasil para o tratamento do TDAH, entretanto pessoas que não apresentam nenhum sintoma que justifique o uso do medicamento passaram a utiliza-lo para aperfeiçoamento cognitivo de forma não prescrita, mesmo sem ter devido conhecimento sobre o transtorno e o medicamento²⁶.

O TDAH é um transtorno que tem como característica principal a tríade sintomatológica de desatenção hiperatividade e impulsividade. Esses sintomas podem levar o indivíduo a ter comprometimento tanto no âmbito familiar, social, laboral e acadêmico²⁷.

A etiologia do transtorno ainda não é bem esclarecida, sua causa é multifatorial, podendo englobar fatores neurobiológicos, genéticos e ambientais. Não existem exames específicos para se fazer o diagnóstico, sendo este baseado na clínica do paciente e a persistência dos sintomas listados no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mental (DSM) e a Classificação Internacional de Doenças (CID). A procura por tratamento geralmente ocorre após queixa dos pais e professores a respeito do comportamento das crianças, pois devido suas características clínicas é um transtorno mais frequente em crianças e adolescentes²⁷.

Alguns estudos apontam para a crescente nos diagnósticos tanto em crianças como em adultos e a patologização de questões que são de ordem educacional. O diagnóstico na fase adulta ainda é recente e controverso e a maior parte da literatura tem como foco o tratamento em crianças, porém o TDAH agora é tido como um transtorno que pode durar a vida toda²⁸.

Os dados encontrados na pesquisa são discordantes no que diz respeito ao conhecimento dos entrevistados sobre o transtorno, 73,2% (150) afirmam que já ouviram falar sobre o TDAH (Figura 7), em contrapartida quando questionados sobre o que sabem a respeito, as respostas são inconsistentes, 49,27% (101) não souberam descrever nada a respeito, 46,83% (96) tinham pouca informação e somente 3,90% (8) tinham um conhecimento mais abrangente do assunto (Tabela 2).

É necessário identificar o perfil dos usuários para, que assim se tenha estratégias voltadas para prevenção de eventual uso sem prescrição¹⁰, bem como maior esclarecimento da população sobre o transtorno que tem tido maior prevalência²⁹. É importante ressaltar que o farmacêutico mesmo não sendo o influenciador do consumo como sugere na figura 6, é o profissional que tem o dever de orientar quanto ao uso irracional e os problemas relacionados ao medicamento.

5 | CONCLUSÃO

A sobrecarga de trabalho e estudos e a cobrança social por um rendimento acima da média são fatores que podem acentuar a procura por psicoestimulantes para aprimoramento cognitivo. O uso de psicoestimulantes parece ser um atalho para a resolução de problemas no contexto educacional e até mesmo no ambiente de trabalho. Surge então a preocupação com esses indivíduos que usam inadvertidamente um medicamento com vários efeitos colaterais, dentre eles a dependência. Vale ressaltar o fato de grande maioria dos entrevistados não ter prescrição médica, tendo recebido a indicação para uso do medicamento por leigos no assunto e mídias, sem nenhum acompanhamento do farmacêutico, aumentando

assim, o risco de complicações.

Além disso, quando os alunos foram questionados quanto a quem fez a indicação, não houve nenhuma participação de farmacêuticos nessas ocasiões. Dessa forma, podemos reafirmar o compromisso que esse profissional tem em promover o uso racional de medicamentos atuando na promoção, proteção e recuperação da saúde.

Por fim, fica explícito a necessidade de mais estudos que identifiquem a atual situação do consumo de metilfenidato e o conhecimento da população a respeito do transtorno ao qual o medicamento é indicado.

REFERÊNCIAS

- [1] Brasil. ANVISA. Boletim de Farmacoepidemiologia. SNGPC nº 2, jul./dez. de 2012. [Acesso 28 de out. 2017] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf
- [2] **DSM-5**: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992p. [Acesso 28 out. 2017] Disponível em: <http://aempreendedora.com.br/wp-content/uploads/2017/04/Manual-Diagn%C3%B3stico-e-Estat%C3%ADstico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5.pdf>
- [3] Couto, TS, Melo-Júnior, MR, Gomes CRA. Aspectos neurobiológicos do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): uma revisão, Revista Ciências & Cognição. 2010; 15(1):241-51.
- [4] Fardin CE, Piloto JAR. Uso indiscriminado do metilfenidato para o aperfeiçoamento cognitivo em indivíduos saudáveis, Revista Uningá Review. 2015; 23(3): 98-103.
- [5] Brunton LL. et al. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2012.
- [6] Rang & Dale. Farmacologia .Henderson, Graeme / Rang, H. P . / Ritter, James M. / Flower, Rod J- 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- [7] Vanputte CL. et al. Anatomia e fisiologia de Seeley. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2016.
- [8] Standaert DG, Galanter JM. Farmacologia da neurotransmissão dopaminérgica. In: Golan DE et al. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
- [9] CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos. Resolução 466/12. [Acesso 30 de nov. 2017] Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- [10] Morgan HL, Petry AF, Licks PAK, Ballester, AO, Teixeira KN, Dumith SC. Consumo de Estimulantes Cerebrais por Estudantes de Medicina de uma Universidade do Extremo Sul do Brasil: Prevalência, Motivação e Efeitos Percebidos. Rev. bras. educ. med. [online]. 2017; 41(1):102-109.
- [11] INEP – Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira – Censo da Educação Superior 2016. [Acesso 04 de abril de 2018] Disponível em: http://download.inep.gov.br/educacao_superior/censo_superior/documentos/2016/censo_superior_tabelas.pdf
- [12] Monteiro CFS, Freitas JFM, Ribeiro AAP. Estresse no cotidiano acadêmico: o olhar dos alunos de enfermagem da Universidade Federal do Piauí. Esc Anna Nery Rev Enferm. 2007; 11(1):66-72.
- [13] Dutra-Thone L, Pereira AS, Koller SH. **O Desafio de Conciliar Trabalho e Escola: Características**

Sociodemográficas de Jovens Trabalhadores e Não-trabalhadores. *Psic.: Teor. e Pesq.* 2016; 32(1):101-109.

[14] Aquino DS, Barros JAC, Silva MDP. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. *Ciênc. saúde coletiva.* 2010; 15(5):2533-38.

[15] Lage DC, Gonçalves DF, Ruack OR, Motta PG, Valadão AF. Uso de metilfenidato pela população acadêmica: revisão de literatura. 2015; 10(3):31-39.

[16] Brant LC, Carvalho TRF. Metilfenidato: medicamento gadget **da contemporaneidade**. *Interface – Comunic., Saúde, Educ.* 2012; 16(42):623-36.

[17] Maciel JMMP, Ramos AGB. Uso não prescrito de cloridrato de metilfenidato entre estudantes universitários. **Revista de Pesquisa Interdisciplinar.** 2017; (2):514-24.

[18] Carvalho TRF, Brant LC, Melo MB. Exigências de produtividade na escola e no trabalho e o consumo de metilfenidato. *Educ. Soc.* 2014; 35(127):587-604.

[19] Cordeiro N, Pinto RMC. Consumo de estimulantes cerebrais em acadêmicos da área da saúde na cidade de Ponta Grossa – PR. *Visão Acadêmica.* 2017; 18(2).

[20] Carneiro SG, Prado AST, Moura HC, Strapasson JF, Rabelo NF, Ribeiro TT, Jesus EC. O uso não prescrito de metilfenidato entre acadêmicos de Medicina, 2013; 8(1):53-9.

[21] Filha MMT, Júnior PRBS, Damacena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev. bras. epidemiol.* 2015; 18(2):83-96.

[22] ANVISA. Bulário Eletrônico, RITALINA, 2017. [Acesso 01 de maio de 2018] Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=17815802017&pIdAnexo=9041356

[23] MICROMEDEX 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2018. Methylphenidate Hydrochloride;. [Acesso 29 de abril de 2018] Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>

[24] Cesar ELR, Wagner GA, Castaldelli-Maia M, Silveira CM, Andrade AG, Oliveira LG. Uso prescrito de cloridrato de metilfenidato e correlatos entre estudantes universitários brasileiros. *Rev. psiquiatr. clín.* 2012; 39(6):183-8.

[25] Barros D, Ortega F. Metilfenidato e aprimoramento cognitivo farmacológico: representações sociais de universitários. *Saúde soc.* 2011; 20(2):350-62.

[26] Ortega F, Barros D, Caliman L, Itaborahy C, Junqueira L, Ferreira CP. A ritalina no Brasil: produções, discursos e práticas. *Interface Comunic. Saúde Educ.* 2010; 14(34): 499-512.

[27] Hora AF, Silva S, Ramos M, Pontes F, Nobre JP. A prevalência do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH): uma revisão de literatura. *Revista Psicologia.* 2015; 29(2):47-62.

[28] Caliman LV, Rodrigues PHP. A experiência do uso de metilfenidato em adultos diagnosticados com TDAH. *Psicol. estud.* 2014; 19(1):125-134.

[29] BRATS - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Ano VIII nº 23. Metilfenidato no tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Março de 2014. [Acesso 25 de out. de 2017] Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+%28BRATS%29+n%C2%BA+23/fd71b822-8c86-477a-9f9d-ac0c1d8b0187?version=1.1>

UTILIZAÇÃO DO *BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE* NA AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PACIENTES INICIANTES EM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Patrícia de Oliveira França

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo

Igor Magalhães Sales

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo

Mateus Fregona Pezzin

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória – Espírito Santo

RESUMO: A adesão é um processo dinâmico e multifatorial que abrange aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais. Para detectar as dificuldades de adesão, os profissionais precisam de ferramentas precisas, práticas e clinicamente relevantes. Diante da falta de um recurso padronizado e específico para o HIV verificou-se a necessidade de testar ferramentas para estimar a adesão de pacientes em uso da terapia antirretroviral (TARV). Os instrumentos de autorrelato em forma de questionários são comumente utilizados, dentre estes, o *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), é um questionário breve e fácil de usar, e tem capacidade de detectar diferentes tipos de não adesão, sendo dividido em três grupos de perguntas, denominados “regime”, “crença” e “recordação”. Avaliou-se a efetividade do instrumento BMQ, aplicando-o

em um grupo de pacientes recém-iniciados em TARV no ano de 2017, nos primeiros seis meses de tratamento, associando a retirada de medicamentos e a carga viral. Ao avaliar o desempenho do questionário BMQ associado à adesão pela retirada na farmácia, constatou-se que 56,5% dos pacientes foram classificados como prováveis aderentes, e 47,1% foram realmente aderentes levando em consideração a porcentagem de retirada de medicamentos. O BMQ mostra-se importante no monitoramento da adesão deste grupo de pacientes, contudo é necessário associá-lo a outras medidas para que seja realmente efetivo, uma vez que a adesão à TARV é uma questão complexa e não está ligada somente a efeitos indesejáveis, mas a dificuldade da introdução da terapêutica na vida individual e social do paciente, e o peso da representatividade do medicamento na vida do indivíduo.

PALAVRAS – CHAVE: Adesão ao tratamento, Terapia antirretroviral, Autorrelato.

UTILIZATION OF THE *BRIEF MEDICATION QUESTIONNAIRE* IN THE EVALUATION OF THE ADHERENCE OF INIATIANG PATIENTS IN ANTIRETROVIRAL THERAPY

ABSTRACT: Adherence is a dynamic and multifactorial process that encompasses

physical, psychological, social, and cultural aspects. In order to detect adherence problems, practitioners need accurate, practical and clinically relevant tools. Given the lack of a standardized and specific HIV resource, it was necessary to test tools to estimate the adherence of patients taking antiretroviral therapy (ART). The self-report instruments in the form of questionnaires are commonly used, among them the Brief Medication Questionnaire (BMQ), is a brief and easy-to-use questionnaire, and has the ability to detect different types of non-adherence, being divided into three groups of questions nominated “regimen”, “belief” and “recall”. The effectiveness of the BMQ instrument was evaluated, applying it to a naïve group of patients started on ART in 2017, during the first six months of treatment, associating drug withdrawal and viral load. When evaluating the performance of the BMQ questionnaire associated with adherence by withdrawal at the pharmacy, 56.5% of the patients were classified as likely adherent, and 47.1% were actually adherent, taking into account the percentage of drug withdrawal. BMQ is important in monitoring the adherence of this group of patients, but it is necessary to associate it with other measures to be truly effective, since adherence to ART is a complex issue and is not only related to undesirable effects, but also to the difficulty of introducing the therapy into the individual and social life of the patient, and the magnitude of the representativeness of the drug in the life of the individual.

KEYWORDS: Adherence to treatment, Antiretroviral therapy, Self-report.

1 | INTRODUÇÃO

No Brasil, desde o início da epidemia (1980) até 31 de dezembro de 2016, foram notificados mais de 300.000 óbitos tendo o HIV/AIDS como causa básica (BRASIL, 2017a). A AIDS é uma doença que tem como agente etiológico o vírus HIV, sendo o estágio mais avançado da infecção, podendo levar de 2 a 15 anos para se desenvolver. O HIV é um retrovírus, pertencente à subfamília *Lentiviridae* que tem como alvo o sistema imunológico, possuindo um tropismo seletivo para certas células do sistema imune, mais especificamente, os linfócitos T CD4+, que são responsáveis pela coordenação de respostas imunes mediadas por células, combatendo infecções virais, parasitárias e fúngicas (MANAVI, 2006). O Brasil foi um dos primeiros países em desenvolvimento a garantir o livre acesso universal aos medicamentos da Terapia Antirretroviral (TARV), através do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Programa Nacional de DST/AIDS (PN-DST/AIDS), que foi aprovado pela lei federal nº 9.313/96, que dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. A TARV foi disponibilizada aos portadores do vírus e pessoas em situações de risco, como acidentes ocupacionais, gestantes e recém-nascidos de mães contaminadas (DOURADO et al., 2006; GALVÃO, 2002).

Atualmente, existem 23 medicamentos, em 37 apresentações farmacêuticas disponíveis, distribuídos em cinco classes terapêuticas: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos-Nucleotídeos (ITRN/ITRNT), Inibidores da

Transcriptase Reversa não Nucleosídeos (ITRNN), Inibidores de Protease (IP), Inibidores de Integrase (INI), e os Inibidores de fusão (BRASIL,2017b; SICLOM GERENCIAL, 2018). O acesso à TARV, a partir deste período, revolucionou o tratamento da infecção pelo HIV, permitindo a melhoria na qualidade de vida e um melhor prognóstico dos portadores do vírus elevando a sobrevivência de pacientes soropositivos (KRAMER et al., 2009). Contudo, mesmo com uma grande disponibilidade de recursos terapêuticos, muitos pacientes não conseguem obter o sucesso no tratamento. Alguns autores atribuem essa falha de tratamento a uma adesão incorreta ou não adesão (DE LOURDES DRACHLER *et al.*, 2016; GARBIN *et al.*, 2017 PASCHOAL *et al.*, 2014; LEITE; VASCONCELLOS, 2003). A adesão é um processo dinâmico e multifatorial que abrange aspectos físicos, psicológicos, sociais, culturais e comportamentais e que requer decisões compartilhadas, sendo vista como uma corresponsabilidade do indivíduo e do serviço de saúde para que se tenha o objetivo alcançado: redução da carga viral e aumento dos níveis de linfócitos T CD4+ (BRASIL, 2017c; PINTO, 2018).

Os instrumentos de autorrelato em forma de questionários são comumente utilizados, dentre estes, o Brief Medication Questionnaire (BMQ), é um questionário breve e fácil de usar, e tem capacidade de detectar diferentes tipos de não adesão. Diante da falta de um recurso padronizado e específico para detectar a adesão ao tratamento para o HIV, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a efetividade do BMQ no monitoramento da adesão à TARV, diante da real necessidade de testar ferramentas para estimar a adesão à terapia medicamentosa neste grupo de pacientes.

2 | MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional descritivo, longitudinal e prospectivo. A pesquisa foi realizada na Unidade Dispensadora de Medicamentos (UDM) do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) localizado no Centro de Ciências da Saúde (CCS), da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). A população do estudo compreendeu pacientes HIV/AIDS que iniciaram o tratamento antirretroviral na UDM-HUCAM a partir do ano de 2017. Foram incluídos no estudo 85 pacientes que atendiam o critério de inclusão, ou seja, eram maiores de 18 anos, iniciantes em TARV a partir do ano de 2017 na UDM-HUCAM e que eram pacientes do HUCAM em regime ambulatorial. Foram estudadas as características sociodemográficas da população como: idade, sexo, cor, estado civil e grau de instrução; os valores de carga viral da população; o perfil de adesão à TARV com base na regularidade de retirada da medicação na UDM/HUCAM e o perfil de adesão obtido com a utilização da ferramenta BMQ. Para obtenção dos dados sociodemográficos realizaram-se entrevistas no início do tratamento.

Após seis meses do início do tratamento foi aplicado o instrumento de medição de adesão BMQ. O BMQ total é dividido em três domínios, sendo eles: Regime, Crenças e Recordação. Quando somados os scores dos três domínios obteve-se a seguinte classificação: aderentes, compreendendo todos os pacientes que não pontuaram em nenhum dos domínios; provável aderência, quando o paciente obtinha uma resposta positiva em um dos domínios; provável baixa aderência, caso tivesse resposta positiva em dois domínios distintos; baixa aderência quando todos os domínios pontuaram. Ao avaliar os domínios separadamente, pôde-se identificar as possíveis barreiras de não adesão ao tratamento. Quando o paciente pontuou em um dos campos do domínio regime, indicou-se potencial não adesão para este domínio. Ao pontuar nos domínios crenças e recordação, demonstrou-se rastreamento positivo para estas barreiras. Na análise dos dados dos pacientes utilizou-se o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM/Ministério da Saúde); do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral do HIV (SISCEL/Ministério da Saúde); e o prontuário eletrônico dos pacientes do ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias do HUCAM/UFES. Todo o acesso se deu por meio da UDM. Todos os pacientes inseridos na pesquisa aceitaram participar assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram avaliados os dados de cada paciente durante os primeiros seis meses de tratamento. A adesão foi medida através dos registros de retirada dos medicamentos na UDM/HUCAM no SICLOM logístico, sendo definida pela retirada regular de medicamentos na UDM/HUCAM, com base na sua última retirada registrada. A não adesão foi definida pela falta ou atraso do paciente em ir retirar o medicamento no período adequado, com base também na data de sua última dispensação registrada, o que caracterizou a ausência de medicação para seu tratamento.

Neste estudo, foram considerados aderentes àqueles que obtiveram 90% de regularidade ou mais na retirada da TARV em seis meses. Avaliou-se a carga viral a partir dos resultados dos exames clínicos laboratoriais extraídos do SISCEL. Para comprovação da eficácia farmacoterapêutica, o Ministério da Saúde determina que após seis meses de TARV, a carga viral seja indetectável. As variáveis foram organizadas e resumidas por métodos da estatística descritiva como: frequência, percentuais, mediana, média, desvio padrão. A associação entre variáveis de natureza categórica foi verificada por meio do teste Qui quadrado ou exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5). Na associação da variável quantitativa idade utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal –Wallis. Toda a análise foi realizada no programa estatístico SPSS VERSÃO 25 considerando o nível de significância de 5%.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra para o estudo consistiu em 85 pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão pré-determinados. Esses pacientes iniciaram a terapia em 2017 e desde então foram acompanhados na UDM/HUCAM para que fosse possível a coleta dos dados para o trabalho. Observou-se neste grupo de pacientes uma predominância quase três vezes maior de pacientes do sexo masculino em relação ao sexo feminino, e que mais de 40% dessas pessoas possuíam como nível de escolaridade o nível médio completo (Tabela 1). Essas características vão de encontro ao que foi descrito no boletim epidemiológico HIV/AIDS de 2017, que demonstra que até 30 de junho de 2017 aproximadamente 72% da população infectada em todo Brasil era composta por indivíduos do sexo masculino e que possuíam o ensino médio completo como nível de escolaridade. Além disso, os casos de HIV segundo a raça/ cor foram maiores entre aqueles que se declaram pardos, com 45,4% dos casos de notificação, valor muito próximo ao obtido do grupo deste estudo (43,5%).

Características	Contagem	%
Sexo		
Masculino	63	74,1
Feminino	22	25,9
Raça		
Branco	29	34,1
Preto	19	22,4
Pardo	37	43,5
Grau de Instrução		
Fundamental incompleto	24	28,2
Fundamental completo	5	5,9
Médio completo	39	45,9
Superior completo	15	17,6
Analfabeto	2	2,4
Estado Civil		
Solteiro	66	77,6
Casado/União estável	12	14,1
Divorciado	6	7,1
Viúvo	1	1,2
Idade		
18 a 25	23	27,1
26 a 35	26	30,6
36 a 50	28	32,9
Maior que 50	8	9,4
Idade (anos)	Mediana (Min - Máx)	Média (DP)
	34 (19 - 79)	35 (13)

Tabela 1 – Distribuição Avaliação sociodemográfica dos pacientes cadastrados na UDM/HUCAM (n=85).

O registro de retirada na farmácia tem sido o método mais utilizado para verificação de adesão à TARV em estudos no Brasil e se baseia na teoria que

os pacientes que buscam os medicamentos no tempo certo, estabelecidos pela prescrição médica, tendem a tomá-los de forma mais correta do que aqueles que atrasam ou até mesmo buscam o medicamento antes do prazo determinado (GARBIN, et al., 2017). Sendo assim, foi observado que entre os aderentes, 73,9% dos pacientes eram do sexo masculino e 26,1% do sexo feminino, enquanto entre os não aderentes esta percentagem foi 75% para o sexo masculino e 25% para o sexo feminino. De acordo com a raça, os que tiveram maior aderência foram os pacientes que se declararam pardos, com uma porcentagem de 42%. Aqueles que possuíam o ensino médio completo foram os que mais aderiram ao tratamento, representando 47,8%, e em relação ao estado civil, 75,4% dos aderentes afirmaram ser solteiros (Tabela 2). Quanto à faixa etária, o grupo com 36 a 50 anos foi o que apresentou maior porcentagem de adesão (33,3%). Demonstrou-se que a maioria dos prováveis aderentes foi do sexo masculino (41,2%), da cor parda (43,5%), 28,2% possuía ensino médio completo e 47,1% da população do estudo declarou-se solteira. Os indivíduos que possuíam em média 36 anos foram mais aderentes. Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis sociodemográficas e a adesão dos pacientes ($p > 0,05$), sugerindo então que essas variáveis não foram fatores que influenciaram diretamente na adesão de pacientes em uso de TARV no grupo em estudo. Existem trabalhos, como o de JACQUES *et al.* (2015) que também não encontraram associação estatística entre algumas variáveis sociodemográficas e o perfil de adesão da população estudada. Ao avaliar o desempenho do questionário BMQ total associado à adesão pela retirada da TARV (Tabela 3), constatou-se que 56,5% dos pacientes foram classificados como provável aderência pelo BMQ e 47,1% foram realmente aderentes levando em consideração a porcentagem de retirada de medicamentos.

Variáveis	Não aderente		Aderente		p
	Contagem	%	Contagem	%	
Sexo					
Masculino	12	75	51	73,9	1,00
Feminino	4	25	18	26,1	
Raça					
Branco	3	18,8	26	37,7	0,324
Preto	5	31,3	14	20,3	
Pardo	8	50	29	42	
Grau de Instrução					
Fundamental incompleto	7	43,8	17	24,6	0,318
Fundamental completo	1	6,3	4	5,8	
Médio completo	6	37,5	33	47,8	
Superior completo	1	6,3	14	20,3	
Analfabeto	1	6,3	1	1,4	
Estado Civil					

Solteiro	14	87,5	52	75,4	0,715
Casado/União estável	1	6,3	11	15,9	
Divorciado	1	6,3	5	7,2	
Viúvo	0	0	1	1,4	
Idade					
18 a 25	4	25	19	27,5	0,969
26 a 35	5	31,3	21	30,4	
36 a 50	5	31,3	23	33,3	
Maior que 50	2	12,5	6	8,7	

Tabela 2 - Características sociodemográficas dos pacientes associadas ao perfil de retirada dos medicamentos na UDM/HUCAM em seis meses de tratamento.

Testes utilizados: Qui quadrado ou exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5).

Oito pacientes foram classificados como aderentes pelo BMQ e apenas um deles não apresentou mais de 90% de regularidade de retirada da TARV na farmácia. Houve neste caso associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$), demonstrando que o BMQ foi eficaz na avaliação do perfil de adesão das PVHA em uso de antirretroviral (ARV) envolvidas neste estudo. Em estudos, o BMQ apresentou ainda vantagens em relação a outros questionários, por exemplo, o teste de Morisky-Green, em relação a sensibilidade e especificidade (BEN et al., 2012; ISTILLI, 2014). Foi observado também que apesar de 23 pacientes serem apontados como provável baixa aderência pelo questionário, 20 deles foram aderentes quando avaliada a retirada. Isto pode estar relacionado ao fato de que na análise do BMQ total, quando o paciente apresentava resposta positiva em mais de um domínio, era considerado provável baixa aderente. Entretanto, verificou-se no estudo que nem sempre uma resposta positiva em um domínio tem associação direta com a aderência expressa pela retirada. Apesar do BMQ ter se mostrado um instrumento eficaz quando associado ao perfil de retirada dos ARV, ao ser avaliado frente à outra variável utilizada para analisar a adesão, exames de carga viral, verificou-se que dos oito pacientes aos quais o BMQ classificou como aderentes, sete obtiveram a carga viral indetectável, e 47,5% que obtiveram valores não detectáveis de carga viral foram classificados como provável aderência segundo o BMQ (Tabela 4).

Adesão por retirada							
	Não aderente		Aderente				
BMQ Total	Contagem	% do total	Contagem	% do total	Total	%	p
Abandono	3	3,5	0	0,0	3	3,5	0,007
Aderente	1	1,2	7	8,2	8	9,4	
Baixa Aderência	1	1,2	2	2,4	3	3,5	
Provável Aderência	8	9,4	40	47,1	48	56,5	
Provável Baixa Aderência	3	3,5	20	23,5	23	27,1	
Total	16	18,8	69	81,2	85	100	

Tabela 3 - Desempenho do BMQ associado à adesão dos pacientes medida pela retirada TARV.

Testes utilizados: Qui quadrado ou exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5).

Carga Viral após 6 meses de tratamento							
	Não detectável		Detectável				
BMQ Total	Contagem	% do total	Contagem	% do total	Total	%	p
Abandono	1	1,3	0	0,0	1	1,3	0,770
Aderente	7	8,8	1	1,3	8	10,0	
Baixa Aderência	2	2,5	1	1,3	3	3,8	
Provável Aderência	38	47,5	8	10,0	46	57,5	
Provável Baixa Aderência	20	25,0	2	2,5	22	27,5	
Total	68	85,0	12	15,0	80	100,0	

Tabela 4 - Desempenho do BMQ associado à carga viral dos pacientes medida após seis meses de tratamento.

Testes utilizados: Qui quadrado ou exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5).

A associação do BMQ estratificado com o perfil de retirada e com os exames de carga viral teve como objetivo avaliar se o BMQ era capaz de identificar prováveis barreiras de adesão aos ARV pelos pacientes em estudo, utilizando duas ferramentas distintas para tal. Constatou-se que 70 pacientes obtiveram resposta positiva no domínio regime indicando potencial não adesão, destes, 58 foram aderentes avaliando o padrão de retirada. Em relação ao domínio crenças, a maioria dos que apresentaram barreira neste domínio foram considerados aderentes segundo a retirada da TARV. Adicionalmente, 62,2% não apresentaram nenhuma barreira e foram classificados como aderentes. A maioria dos pacientes negativos para barreira de recordação foram também considerados aderentes segundo o perfil de retirada (70,4%). Dentre os positivos neste domínio, apenas três pacientes foram não aderentes (Tabela 5). Não podemos afirmar que as barreiras de adesão propostas pelo BMQ estão associadas a maior ou menor adesão da população em uso de TARV deste estudo ($p > 0,05$). Em meados da década de 1990, o tratamento para o HIV passou da monoterapia para a associação de várias drogas, o chamado “coquetel” anti-HIV, neste período a terapêutica envolvia a tomada diária em média de 15 a

20 comprimidos. Desde então, os medicamentos antirretrovirais ficaram conhecidos simplesmente como “coquetel”. O que se observou na pesquisa, é que este apelido dado à terapia influencia até hoje na correta nomeação dos antirretrovirais por parte dos pacientes. Além disso, em relação aos pacientes estudados, apenas 7,05% faziam uso de três comprimidos ou mais, a maioria deles (88,23%) fazem uso da terapia convencional, que consiste em apenas dois comprimidos fazendo com que a TARV se iguale ou seja até mesmo inferior, em relação a número de comprimidos, a outros tratamentos para doenças crônicas prevalentes na população brasileira (TAVARES et al., 2016).

Adesão por retirada							
BMQ por Domínios	Não aderente		Aderente				
	Contagem	%	Contagem	%	Total	%	P
Regime							
Potencial adesão	1	1,2	11	13,4	12	14,6	0,680
Potencial não adesão	12	14,6	58	70,7	70	85,4	
Crença							
Positivo para barreiras de crenças	3	3,7	18	22,0	21	25,6	0,700
Negativo para barreiras de crenças	10	12,2	51	62,2	61	74,4	
Recordação							
Positivo para barreiras de recordação	2	2,5	11	13,6	13	16,0	1,000
Negativo para barreiras de recordação	11	13,6	57	70,4	68	84,0	

Tabela 5 - BMQ por domínios associado à adesão dos pacientes medida pela retirada da TARV.

Testes utilizados: Qui quadrado ou exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5).

Além do mais, dados da literatura indicam que a falta de associação pode ser explicada pelo fato de que cada doença ou tratamento têm suas barreiras específicas de adesão, e como o BMQ não foi desenvolvido com foco no HIV, pode ter sido incapaz de apontar barreiras para este tipo de tratamento em específico. Adicionalmente, os fatores que se relacionam com a falta de adesão não estão ligados somente ao medicamento, mas também com as características individuais de cada paciente e à doença em si (PINTO, 2018; TAVARES et al., 2013). Evidências da própria pesquisa também servem como hipótese para explicar tal fato, pois dados apontam que algumas respostas positivas obtidas nos domínios, apesar de já classificarem o paciente como provável aderência/ provável baixa aderência, podem não se correlacionar diretamente com o fato do paciente tomar ou não o medicamento corretamente. Isso é exemplificado quando 75,3% dos pacientes da pesquisa falharam em listar o nome dos medicamentos espontaneamente, porém afirmaram conseguir identificar os

medicamentos pela cor e formato dos comprimidos. Associando o BMQ por domínios com a carga viral dos pacientes após seis meses de tratamento, foi observado que 74,68% dos pacientes foram classificados como potencial adesão pelo BMQ e os resultados de carga viral foram indetectáveis. 63,3% foram negativos para barreira de crença e também foram não detectáveis. Quanto ao domínio recordação, a maior parte dos pacientes foi negativa para essas barreiras e também apresentaram carga viral desejável (Tabela 6).

Carga Viral após 6 meses de tratamento							
BMQ por Domínios	Não detectável		Detectável		Total	%	p
	Contagem	%	Contagem	%			
Regime							
Potencial adesão	8	10,1	2	2,5	10	12,7	0,752
Potencial não adesão	59	74,68	10	12,7	69	87,3	
Crença							
Positivo para barreiras de crenças	17	21,5	3	3,8	20	25,3	1,000
Negativo para barreiras de crenças	50	63,3	9	11,4	59	74,7	
Recordação							
Positivo para barreiras de recordação	8	10,3	3	3,8	11	14,1	0,360
Negativo para barreiras de recordação	58	74,4	9	11,5	67	85,9	

Tabela 6 - BMQ por domínios associado à carga viral dos pacientes medida após seis meses de tratamento.

Testes utilizados: Qui quadrado ou exato de Fisher (no caso de valores esperados menores do que 5).

Não foi possível estabelecer relação entre as barreiras propostas pelo BMQ e os níveis de carga viral dos pacientes. Os domínios do BMQ abordam somente as dificuldades dos pacientes em relação ao tratamento medicamentoso e não do seu controle laboratorial. É importante ressaltar que autores relataram que nenhum método utilizado de forma isolada é adequado para avaliar a adesão de uma amostra populacional, sendo necessária a utilização de dois ou mais instrumentos, já que cada método apresenta vantagens e desvantagens, e é preciso considerar aspectos logísticos, conceituais e empíricos para utilizá-los de acordo com diferentes contextos socioculturais e econômicos (CRAMER et al., 1989; OIGMAN, 2006; POLEJACK; SEIDL, 2010). O tamanho da população estudada foi uma das limitações encontradas no nosso estudo, assim como a dificuldade para realização de exames laboratoriais também foi outro fator limitante e, além disso, deve-se lembrar de que a medida da adesão em si já é uma limitação, pois não há, ainda, métodos descritos como

“padrão ouro” para tal.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DST/AIDS/HV): Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais. **Boletim Epidemiológico 2017**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>>. Acesso em: 17 de maio de 2018a.

BRASIL: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>>. Acesso em: 17 de maio de 2018b.

BRASIL: MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, 2017**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-manejo-da-infeccao-pelo-hiv-em-adultos>>. Acesso em: 17 de maio de 2018c.

BEN, Angela Jornada; NEUMANN, Cristina Rolim; MENGUE, Sotero Serrate. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, p. 279-289, 2012.

CRAMER, Joyce A. et al. How often is medication taken as prescribed?: a novel assessment technique. **Jama**, v. 261, n. 22, p. 3273-3277, 1989.

DE LOURDES DRACHLER, Maria et al. The scale of self-efficacy expectations of adherence to antiretroviral treatment: a tool for identifying risk for non-adherence to treatment for HIV. **PloS one**, v. 11, n. 2, p. e0147443, 2016.

DOURADO, Inês et al. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, p. 9-17, 2006.

GALVÃO, Jane. Brazilian policy for the distribution and production of antiretroviral drugs: a privilege or a right?. **Cadernos de saude publica**, v. 18, n. 1, p. 213-219, 2002.

GARBIN, Cléa Adas Saliba; GATTO, Renata Colturato Joaquim; GARBIN, Artênio José Isper. Adesão à terapia antirretroviral em pacientes HIV soropositivos no Brasil: uma revisão da literatura. **Archives of Health Investigation**, v. 6, n. 2, 2017.

ISTILLI, Plínio Tadeu. **Adesão ao agente antidiabético oral de pessoas com Diabetes mellitus: uso do Brief Medication Questionnaire**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

JACQUES, Iracema de Jesus Almeida Alves et al. Avaliação da Adesão à Terapia Antirretroviral entre Pacientes em Atendimento Ambulatorial. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 18, n. 4, p. 303-308, 2015.

KRAMER, Andréa Sebben et al. Alterações metabólicas, terapia antirretroviral e doença cardiovascular em idosos portadores de HIV. **Arquivos brasileiros de cardiologia. São Paulo. Vol. 93, n. 5 (nov. 2009), p. 561-568**, 2009.

LEITE, Silvana Nair; VASCONCELLOS, Maria da Penha Costa. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, p. 775-782, 2003.

MANAVI, Kaveh. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 20, n. 6, p. 923-940, 2006.

OIGMAN, Wille. Métodos de avaliação da adesão ao tratamento anti-hipertensivo. **Rev Bras Hipertens**, v. 13, n. 1, p. 30-4, 2006.

PASCHOAL, Eduardo Pereira et al. Adherence to antiretroviral therapy and its representations for people living with HIV/AIDS. **Escola Anna Nery**, v. 18, n. 1, p. 32-40, 2014.

PINTO, Isaac; FIGUEIREDO, Alessandra. Fatores que Influenciam na Adesão e Não-Adesão ao Tratamento Antiretroviral por Pessoas Vivendo com HIV/AIDS: uma Revisão da Literatura Científica Produzida no Brasil entre 2010-2017. In: **Cuba Salud 2018**. 2018.

POLEJACK, Larissa; SEIDL, Eliane Maria Fleury. Monitoramento e avaliação da adesão ao tratamento antirretroviral para HIV/aids: desafios e possibilidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1201-1208, 2010.

SICLOM GERENCIAL. Disponível em: < <http://azt.aids.gov.br/>>. Acesso em: 11 nov. 2018

TAVARES, Noemia Urruth Leão et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 50, n. suppl 2, p. -, 2016.

TAVARES, Noemia Urruth Leao et al. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p.1092-1101, 2013.

PERFIL DOS PACIENTES DIABÉTICOS CADASTRADOS NO PROGRAMA FARMÁCIA POPULAR DO BRASIL NO MUNICÍPIO DE TEÓFILO OTONI- MG

Ellen Colen de Carvalho

Graduando em Farmácia Generalista pela Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. E-mail: ellencpp@yahoo.com.br

Wilke Salomão de Carvalho

Graduando em Farmácia Generalista pela Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. E-mail: wilkelider@hotmail.com

Luciano Evangelista Moreira

Mestre em imunopatologia das doenças parasitárias e infecciosas; Professor da disciplina de Parasitologia e Bioquímica da Universidade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. E-mail: lulaemoreira@hotmail.com

PFPB possuem grau de instrução de ensino médio, 52,11% recebe salário básico nacional, 66,19% são compostas por aposentados, 64% são casados e dependem do genograma familiar para adesão farmacológica, e 90% busca seus medicamentos no PFPB, 92,8% dos usuários que receberam orientações e/ou acompanhamento do farmacêutico relataram o atendimento como bom ou ótimo.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus; Programa Farmácia Popular; Assistência Farmacêutica.

PROFILE OF DIABETIC PATIENTS

REGISTERED IN THE POPULAR

PHARMACY PROGRAM OF BRAZIL IN THE MUNICIPALITY OF THEOFILO OTONI- MG.

ABSTRACT: The main purpose of this article is to demonstrate the profile of diabetic users enrolled in the Brazilian Popular Pharmacy Program in the municipality of Teófilo Otoni, MG and the quantitative improvement of the pharmacological adherence of users with Diabetes Mellitus, a chronic disease of high prevalence in several countries and with a consubstantial increase in Brazil due to the increase in urbanization, industrialization, sedentarism, obesity and hypercaloric diets. Due to its chronicity, it generates temporary or

RESUMO: O presente artigo tem por escopo principal demonstrar o perfil dos usuários diabéticos cadastrados no Programa Farmácia Popular do Brasil no município de Teófilo Otoni, MG e a melhoria quantitativa da adesão farmacológica dos usuários portadores de Diabetes Mellitus, doença crônica de alta prevalência em diversos países e com aumento consubstancial no Brasil em virtude do aumento da urbanização, industrialização, sedentarismo, obesidade e alimentação hipercalóricas. Em virtude da sua cronicidade gera incapacidade temporária ou permanente, sendo responsável por cerca de 40% das aposentadorias precoces. Mostra-se também que 98% dos usuários do

permanent incapacity, accounting for about 40% of early retirements. It is also shown that 98% of PFPB users have high school education, 52.11% receive national basic salary, 66.19% are retired, 64% are married and depend on the family genogram for pharmacological adherence, and 90% sought their medications in the PFPB. 92.8%, of the users who received guidelines and / or follow-up of the pharmacist reported the care as good or great.

KEYWORDS: Diabetes Mellitus; Popular Pharmacy Program; Pharmaceutical care.

1 | INTRODUÇÃO

O Diabetes mellitus e a sinonímia dada aos distúrbios metabólicos que proporcionam elevado aumento de monossacarídeos na corrente sanguínea, conhecido popularmente como açúcar alto no sangue. Sendo esta patologia, uma das doenças mais comuns no mundo e sua incidência aumenta ao longo dos anos.

Prevalendo no Brasil como uma das doenças silenciosas ou Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DNCT), vem produzindo consequências desastrosas na vida dos portadores de diabetes mellitus e em conjunto na organização do sistema previdenciário do país (BRASIL 2011). No Brasil o Ministério da Saúde promove várias ações em articulação tripartite e com setores não governamentais na busca de promover a qualidade de vida e prevenir e controlar as DCNT (BRASIL 2011), por trata-se de patologia de alta prevalência cujos fatores de risco e complicações representam hoje a maior carga de doenças no mundo.

A preponderância mundial do diabetes mellitus em adultos foi estimada em 4,0% em 1995 e pode aumentar para 5,4% até o ano 2025, o que equivalerá a aproximadamente 300 milhões de diabéticos (BRASIL, 2018). O Brasil em 2000 ocupou o 8º lugar com 4,6 milhões de pessoas diagnosticadas com diabetes mellitus, estando entre os dez países com maior número de casos de diabetes mellitus, podendo este número chegar a 11,3 milhões em 2030 ocupando a sexta posição. Em 2005, a estimativa foi de que 11,0% da população brasileira com idade igual ou superior a 40 anos apresentariam diabetes mellitus, o que representa cerca de 5 milhões de indivíduos. Estudos do Instituto Nacional de Câncer (INCA) em diversas cidades do Brasil mostram que a prevalência de Diabetes Mellitus auto referido em idosos com 60 anos de idade ou mais e da ordem de 15,4% (BRASIL, 2018). Os altos índices de morbidade e mortalidade estão associados ao diabetes mellitus, quando o tratamento não é adequado (controle glicêmico), possibilitando complicações agudas e crônicas, principalmente quando associadas à comorbidades: obesidade, hipertensão e dislipidemia (ORTIZ, 2001).

O diabetes Mellitus determinou a morte de 406.452 pessoas no Brasil entre os anos de 2010 e 2016. No ano de 2016, foram 61.398 brasileiros vítimas fatais da diabetes mellitus. Este quantitativo é 11,8% em comparação ao ano de 2010, quando se registrou 54.877 mortes (BRASIL/2002). Em virtude de seu caráter crônico

está patologia muitas vezes pode gerar incapacidade temporária ou permanente ou deixar graves sequelas. Em sua pesquisa Climente (CLIMENTE M et al /2001) aponta as quatro principais causas de ingresso hospitalar de pacientes portadores de Diabetes Mellitus, verificando que um dos fatores determinantes da internação hospitalar (56,3%) se deve a não adesão farmacológica.

O aumento da expectativa de vida da população, o histórico familiar, a urbanização, a industrialização, a diminuição da atividade física, a obesidade e o acréscimo da ingestão calórica são alguns fatores que contribuem para o crescimento da incidência do Diabetes Mellitus tipo 2 (ADA, 2006). Embora possa ser diagnosticado em qualquer idade, o Diabetes Mellitus tipo 2 aumenta sua prevalência, significativamente, com o envelhecimento, particularmente, após os 40 anos. Podendo atingir o índice de 20% da população com mais de 60 anos. Isso ocorre devido, principalmente, ao estilo de vida seguido por esses indivíduos (CRUZ FILHO, 2002).

No Brasil, fragilidades no acesso e uso de medicamentos têm sido apontadas. Muitas vezes, medicamentos essenciais não estão disponíveis nos serviços de saúde, penalizando cidadãos que dependem e necessitam destes insumos. Os Medicamentos representam a principal categoria que compromete os orçamentos familiares em seus gastos com saúde, principalmente naquelas de menor renda. Na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008-2009 (GUIDONE, 2009), considerando famílias que tiveram registro de gastos com medicamentos, aquelas pertencentes ao extrato mais pobre comprometeram 8,5% de sua renda na compra desses produtos, em contraposição a menos de 2% naquelas que fazem parte do último décimo de renda. As Políticas Nacionais de Medicamentos e de Assistência Farmacêutica, estabelecidas a partir do final dos anos 90, instituíram diretrizes que visaram melhorar o acesso e uso racional de medicamentos, dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), em destaque o Programa Farmácia Popular do Brasil.

Mesmo existindo programas específicos, com objetivo de garantir acesso a um elenco de medicamentos essenciais a serem ofertados à população, no âmbito das farmácias públicas, dificuldades na provisão pública somados ao padrão desigual de gasto das famílias brasileiras, levaram o governo brasileiro a implantar, a partir de 2004, ação até então inédita no cenário nacional: a disponibilização de medicamentos mediante sistema de copagamento pelos usuários. Inicialmente instituído por meio de uma rede própria de farmácias estatais, o Programa Farmácia Popular do Brasil foi expandido posteriormente através de parcerias com o setor privado varejista farmacêutico. Novas mudanças ocorreram em 2011, com isenção de copagamento de um conjunto de medicamentos específicos. Esse Programa tem sido uma das políticas priorizadas na agenda de saúde do governo federal. É considerada alternativa relevante de acesso a medicamentos e um dos principais vértices da Política de Assistência Farmacêutica vigente no país. A lista de medicamentos para

o tratamento do DM utilizados pelo programa “1Aqui Tem Farmácia Popular” não engloba todos os medicamentos presentes na RENAME.

Objetivando-se verificar o grau da importância da assistência farmacêutica na adesão farmacológica dos usuários diabéticos do programa Farmácia Popular do Brasil que utilizam a rede conveniada de farmácias privada do município de Teófilo Otoni/MG, proporcionando identificar os problemas de adesão farmacológica, sugerir mudanças e adequações quanto à assistência prestada aos usuários do Programa Farmácia Popular Brasil- PFPB.

2 | METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo descritivo, de abordagem quantitativa e qualitativa, na busca de observar e descrever os pacientes, que adquirem medicamentos para o controle da diabetes através do Programa Farmácia Popular do Brasil em drogarias privadas do município de Teófilo Otoni/MG, baseado em referencial teórico e pesquisa de campo.

Foram utilizados como instrumento para coleta de dados, dois questionários estruturados em duas etapas: a primeira durante a execução de entrevistas individuais, estruturadas com intenção de aprofundar a compreensão do processo do viver com o diabetes e a adesão farmacológica advindas da inserção do Programa Farmácia Popular do Brasil na rede privada do município de Teófilo Otoni, a segunda parte através de análise do papel do farmacêutico da rede privada do município de Teófilo Otoni na assistência farmacêutica do portador do Diabetes Mellitus.

Foram aplicados 230 questionários, sendo 200 para os usuários que adquirem medicamentos para o controle do diabetes mellitus através do Programa Farmácia Popular do Brasil e 30 questionários para os farmacêuticos de drogarias privadas do município de Teófilo Otoni/MG.

2.1 População de estudo

Usuários da demanda espontânea nas drogarias privadas participantes do Programa Farmácia Populares do Brasil - PFPB do município de Teófilo Otoni/MG.

2.2 Cenário do estudo

A pesquisa ocorreu na cidade de Teófilo Otoni-MG, localizada no nordeste de Minas Gerais a 450 km da capital do Estado, mais precisamente no Vale do Mucuri. Possui 141.934 habitantes, (IBGE 2018), entretanto os serviços de saúde

1 Os medicamentos disponibilizados nas Farmácias Populares são adquiridos pela FIOCRUZ junto aos laboratórios públicos e privados, através de processos de licitação, os quais são destinados à população através do ressarcimento do custo de dispensação. Foram eleitos os medicamentos mais eficazes e seguros indicados para tratar tais doenças, ou seja, aqueles que apresentam o melhor resultado e o menor risco para os pacientes. (Lei 10.858/2004 M.S).

no município abrangem uma população de 915.068 pessoas, referenciando quase 1 milhão de usuários que compõem os Vales do Mucuri, São Mateus e Jequitinhonha.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Perfil socioeconômico das pacientes

No que refere a atividade econômica, a maioria (66,19%) é composta por aposentados, pensionistas ou recebem benefícios do governo. Em relação à renda, 52,11% recebe salário básico nacional. Em relação ao grau de instrução, 2,82% são analfabetos, 35,21% possuem o ensino fundamental completo, 41% tinham até o ensino médio completo e 21,5% tinham ensino superior. Foi também observado que 38,03% possuem união estável e 28,17% revelaram ser viúvos/viúvas ser observado na Tabela 1.

Variável	N %	
Idade (anos) Profissão	61,23 [*] (dp ^{**} 9,41)	
Salário Base nacional	102,22	52,11% ^{***}
Aposentado/pensionista	133	66,20 %
Analfabeto	4	2,82%
Ensino fundamental completo	71	35,21 %
Ensino médio completo	82	41 %
Ensino superior	43	21,5%

Tabela 1 -Perfil socioeconômico das pacientes diabéticas usuários do PFPB em estudo (n=200)

^{*}média. ^{**}desvio-padrão. ^{***} Salário mínimo. Fonte: Dados da própria pesquisa

3.2 Idade e sexo

A análise das variáveis socioeconômicas demonstra, a idade média dos usuários que utilizam o Programa Farmácia Popular do Brasil no município de Teófilo Otoni em 54 anos (desvio-padrão:9,41 anos), sendo a idade mínima de 20 anos e a máxima de 79 anos.

Em virtude de não proceder a entrevistas junto aos usuários menores de 18 anos sem a autorização legal, fora realizado entrevistas apenas aos usuários diabéticos do PFPB maiores que 20 anos.

Em relação ao sexo evidencia-se que o usuário do sexo feminino foi predominante, semelhante ao estudo de Santos (SANTOS-PINTO, 2011), no qual 62% eram mulheres em virtude das mulheres proverem desde cedo maior às unidades de assistência à saúde do que os homens, maior adesão ao tratamento prescrito.

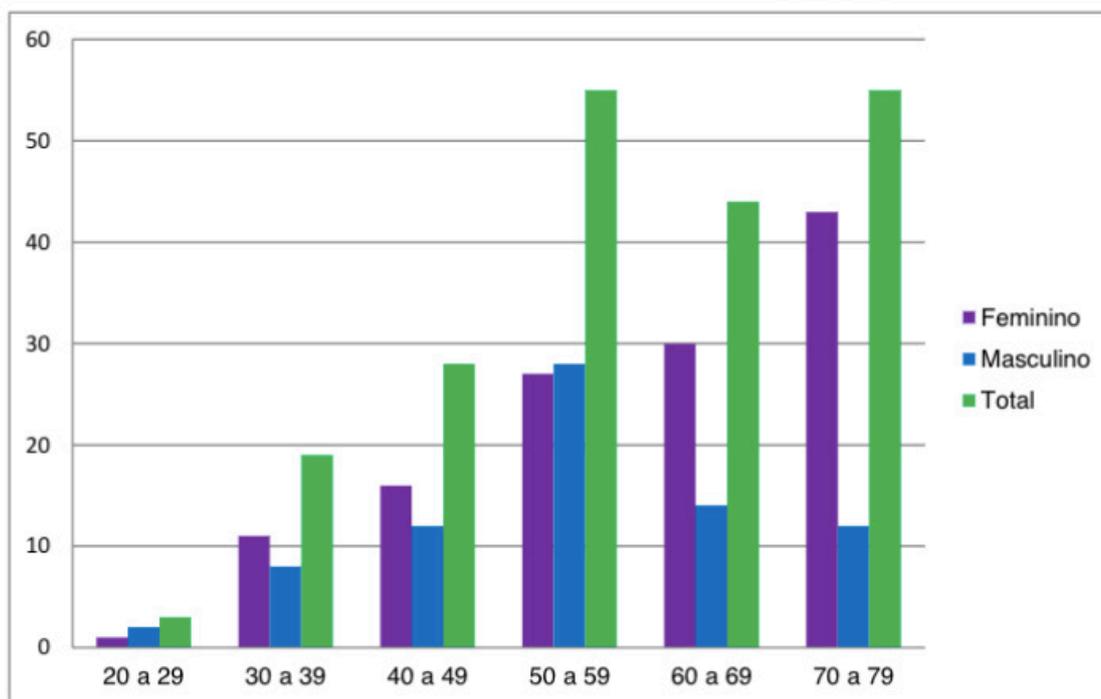


Gráfico 1: Distribuição dos usuários diabéticos que utilizam do PFPB, por sexo e idade. N=200 Fonte: Dados da própria pesquisa

Outra explicação para essa diferença, principalmente nas faixas etárias mais jovens, são as consultas relacionadas à saúde reprodutiva e a participação nas consultas dos filhos.

Sendo assim, a atenção e os cuidados com os homens devem ser mais criteriosos, buscando conscientizá-los dos problemas do Diabetes Mellitus, ofertando o conhecimento dos fatores de risco e de cumprimento das metas do tratamento medicamentoso e não medicamentoso. Para tanto, prover formas de atender a essa necessidade é saber desenvolver a competência na comunicação. É por meio desta que o profissional farmacêutico poderá contribuir junto ao usuário a conceituar seus problemas em relação aos fármacos e saúde, adquirir experiência e criar alternativas de soluções, além de auxiliá-lo a encontrar novos padrões de comportamento.

3.3 Faixa etária

Quanta a faixa etária é importante salientar que a presença do Diabetes Mellitus em idosos e crianças merece maior atenção devido à vulnerabilidade frente às complicações, como também por outros fatores de risco que se acumulam com o passar do tempo. Por estarem credenciados muitas vezes a politerapia, conseqüentemente estão sujeitos a interações medicamentosas, levando a uma ineficácia no tratamento, como também a diminuição nas funções metabólicas e excretoras dos medicamentos. Os idosos devem ser alertados para a adesão farmacológica, uma vez que estudos mostram que os mesmos acreditam na possibilidade de cura, assim interrompem o tratamento, suprimem ou diminuem as doses por conta própria, dificultando o controle do Diabetes Mellitus (ALENCAR et

al., 2011).

Sendo assim, as devidas intervenções farmacêuticas devem ser tomadas para corrigir os PRMs quando necessário nessa faixa etária: sempre que possível deve-se recomendar medidas não farmacológicas, avaliar as interações medicamentosas, priorizar medicamentos com perfil de segurança e eficácia comprovados, evitar tratar efeitos colaterais de um medicamento com outro medicamento, simplificar ao máximo os esquemas terapêuticos adequando ao cotidiano do idoso, orientar o uso de comprimidos e cápsulas com bastante água ou alimentos pastosos em virtude do estreitamento esofágico observado no envelhecimento, caso não haja interação medicamentosa.

3.4 Dados Sociodemográficos

3.4.1 Escolaridade

Em relação à escolaridade constatou-se que a grande maioria era alfabetizada (98%), o nível de escolaridade influenciou diretamente na assimilação das orientações acerca da patologia, portanto, quanto mais baixa a escolaridade, mais difícil se torna compreender o diagnóstico, a necessidade da mudança de hábitos e os esquemas posológicos, tornando-se um elemento impeditivo na adesão ao tratamento do Diabetes Mellitus. Desta forma, tornou-se necessário que as orientações tenham que ser claras e objetivas e certificar-se se houve a compreensão das informações passadas.

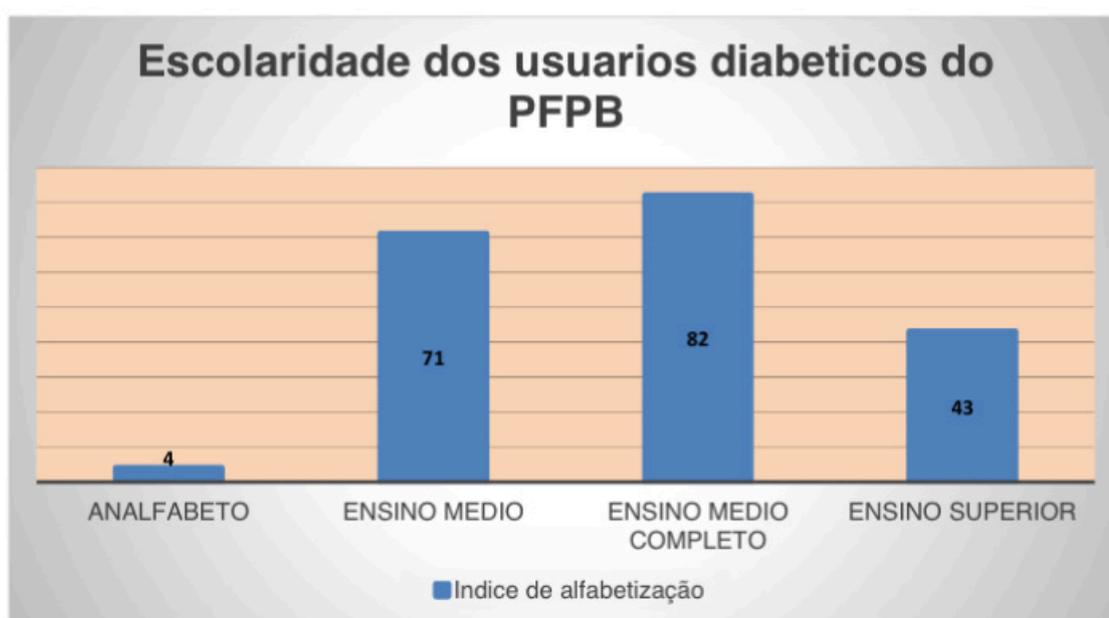


Gráfico 2: Distribuição dos usuários diabéticos que utilizam do PFPB, por índice de alfabetização. N=200

Fonte: Dados da própria pesquisa

3.4.2 Estado civil

No que tange ao estado civil, 64% dos diabéticos são casados. No presente estudo observou-se uma concordância deste dado com o incentivo dos parceiros para o cumprimento do tratamento onde a maioria (58,2%) referiu receber apoio. Na prática do atendimento farmacêutico, verificou-se que a família pode ser um campo de atuação do farmacêutico para resolver de forma mais eficaz os problemas com a medicação de determinados pacientes, possibilitando que a família tenha um papel determinante no processo de cuidar/curar, não podendo ser excluída no momento da determinação das causas e da realização das intervenções para a resolução de PRMs. Assim, o farmacêutico atuará de forma mais coerente (FOPPA et al., 2008).

A participação da família é altamente relevante na aquisição de hábitos e mudanças no estilo de vida, sendo o conjugue o maior responsável pelo tratamento, sobretudo se a vida em comum for intensa, assim como no seguimento do tratamento farmacológico, demonstrando que é de extrema importância estar em contato com a família na busca pela adesão ao tratamento (KNUTH, 2009). Sendo assim, o farmacêutico deve procurar incluir a família/cuidador buscando uma maior adesão dos pacientes ao tratamento, possibilitando um maior controle no diabetes mellitus. O genograma familiar tem função valiosa na identificação de recursos familiares que possam apoiar as intervenções sobre os problemas do paciente.

3.4.3 Renda familiar

Observou-se que a renda familiar de um salário e menos que um salário mínimo foi de (52,11%), a baixa renda interfere na aquisição de medicamentos, seja quando estes não estão disponíveis na unidade de saúde ou devido ao acesso precário ao serviço, visto que este se encontra distante dos domicílios, bem como os altos custos com medidas dietéticas que envolvem o tratamento (VERAS; OLIVEIRA, 2009).

3.4.4 Acompanhamento Farmacoterapêutico

Concernente ao acompanhamento e as orientações prestadas pelo farmacêutico contactou-se, que 30% relataram que não faz ou não possuem local para proceder atendimento diferenciado aos usuários diabéticos do PFPB, usuários estes que estão sujeitos interações medicamentosas e intoxicações, fato que contribui para a não adesão a terapia, resultando em um grave problema de saúde pública, pois as complicações relacionadas ao descontrole dessas enfermidades podem ocasionar aumento do número de internações hospitalares e da taxa de mortalidade.

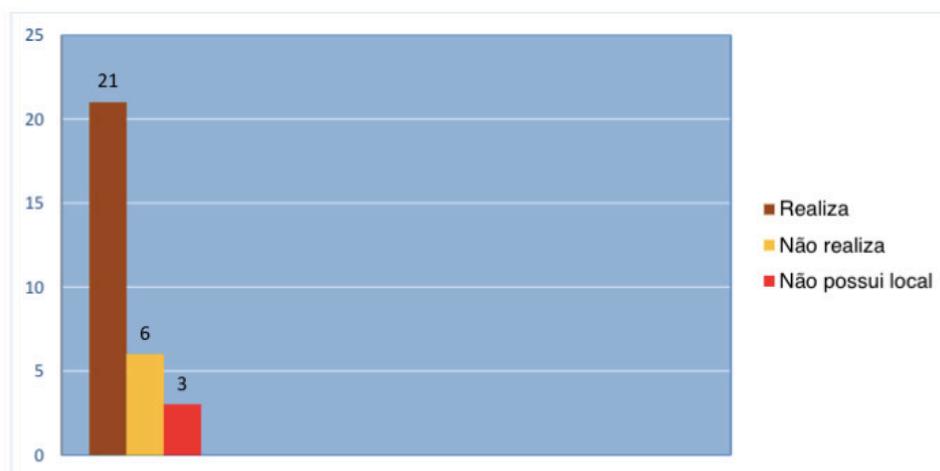


Gráfico 3: Distribuição dos farmacêuticos das unidades privadas que prestam orientação aos usuários diabéticos que utilizam do PFPB. N=30

Fonte: Dados da própria pesquisa

Para que a farmácia retome a atividade de estabelecimento de saúde, desempenhando importante função social e tendo o farmacêutico como líder, faz-se necessário investir na formação que resulte na melhoria do atendimento e, conseqüentemente, na conscientização da população para o uso correto dos medicamentos. No estudo de Amarante et al. (2010), observou-se uma melhora na adesão dos pacientes do grupo acompanhado.

O acompanhamento farmacoterapêutico contribui para a obtenção de resultados favoráveis com o uso de medicamentos, especialmente nos usuários portadores de doenças crônicas não transmissíveis como a hipertensão, onde na maioria dos casos é necessária a utilização de medicamentos por toda a vida. No estudo evidenciou que dos 30 farmacêuticos entrevistados, sobre o acompanhamento do usuário diabético do PFPB, 06 (20%) disseram que não desenvolviam essa prática, 03 (10%) não desenvolvem por não possuírem local próprio, dentro do estabelecimento para desenvolver ATF, mas 21 (70%) referiram já estar desenvolvendo, muito similar ao estudo de Palhano; Diefenthal (2010).

Demonstra-se que o profissional está distante das necessidades relacionadas ao portador da diabetes mellitus e qual sua contribuição para adesão farmacológica. No Brasil, são poucas as iniciativas privadas para ofertar serviços aos diabéticos usuários do PFPB como um serviço de saúde integrado à realidade da saúde. De acordo com o estudo de Amarante (AMARANTE 2010), observou-se a necessidade de maior atuação dos farmacêuticos da rede privada dentro dos programas de saúde pública.

No presente estudo evidenciou-se que aqueles usuários que receberam orientações e/ou acompanhamento do farmacêutico 92,8% relataram como bom a ótimo. Sendo assim, pode-se sugerir que o farmacêutico é sinônimo de adesão, no entanto a confiança é fundamental no desenvolvimento da prática como também é obrigatória a clareza e a objetividade da linguagem, que deve ir de encontro ao nível

cultural e cognitivo do doente e ser de fácil memorização, assim o usuário sentirá segurança em expor suas queixas e sintomas.

3.4.5 Local de Aquisição do medicamento

Quanto ao local onde consegue os medicamentos observa-se que a farmácia privada foi a mais citada pelos entrevistados, isso pode ser explicado pelo programa do governo federal “aqui tem farmácia popular do Brasil” e/ou por não encontrar os medicamentos no posto de saúde.

Observou-se que mesmo com implantação do Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) a maioria dos diabéticos continua gastando com os medicamentos. O PFPB foi lançado pelo governo federal no ano de 2004, como estratégia de ampliação do acesso, destinado ao atendimento aos usuários que têm dificuldades em adquirir medicamentos de que necessitam em estabelecimentos farmacêuticos comerciais, diminuindo assim, o impacto desses custos no orçamento familiar e possibilitando uma maior adesão ao tratamento (SANTOS-PINTO; COSTA; OSORIO-DE-CASTRO, 2011).

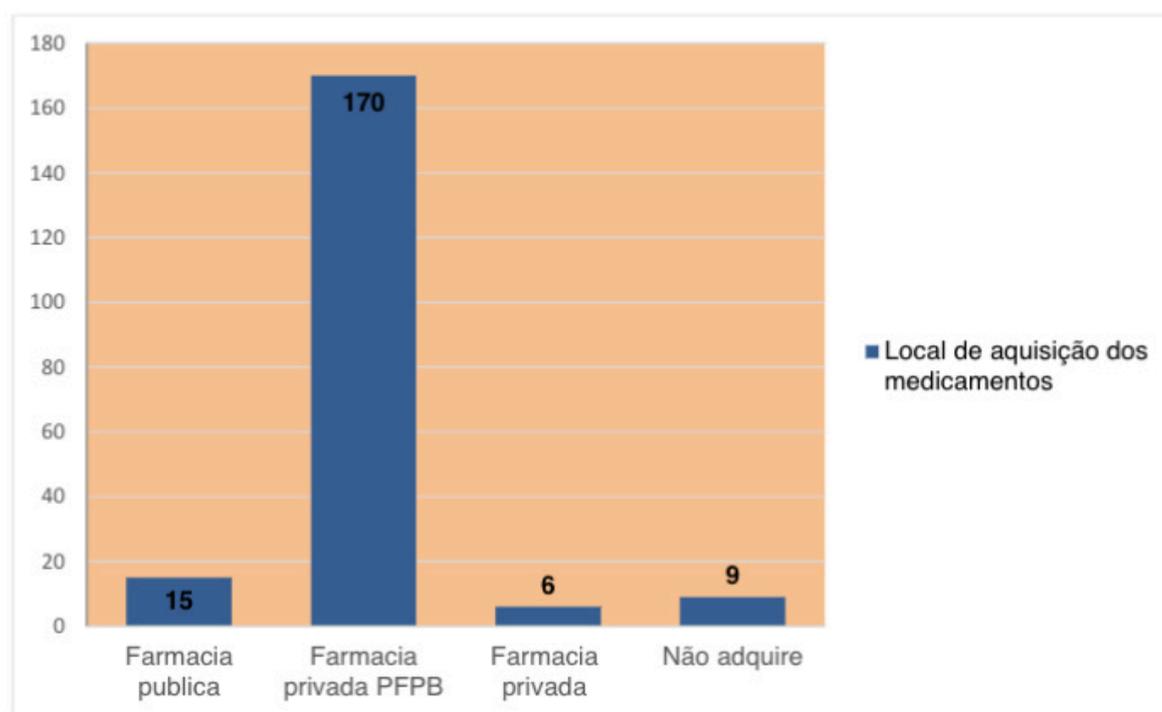


Gráfico 4: Distribuição dos locais de aquisição dos medicamentos pelos usuários diabéticos do PFPB. N=200

Fonte: Dados da própria pesquisa

4 | CONCLUSÕES

Neste trabalho analisou-se a possibilidade da positivação dos pacientes diabéticos usuários do Programa Farmácia Popular do Brasil - PFPB na melhoria da

adesão farmacológica em consequência melhoria da qualidade de vida.

No desenvolver da pesquisa, observou-se que a distribuição gratuita da medicação pelo Programa Farmácia Popular do Brasil-PFPB não é elemento suficiente para garantir a adesão ao tratamento pelo paciente diabético usuário do Programa Farmácia Popular do Brasil - PFPB.

Verificou-se que o custo e o acesso precisam estar organizados de modo a favorecer a garantia da assistência à saúde

Buscou-se, ainda, estabelecer o real motivo do distanciamento do profissional farmacêutico em atender as necessidades dos diabéticos no que tange aos problemas relacionados aos medicamentos.

Verificou-se que existe aceitação dos usuários diabéticos que utilizam o Programa Farmácia Popular do Brasil – PFPB, aos serviços ofertados pelos farmacêuticos da rede privada que oferta medicamentos para diabéticos usuários Programa Farmácia Populares do Brasil – PFPB.

Verificou-se a necessidade de mais iniciativas pelos farmacêuticos da rede privada na busca de ofertar um tratamento mais individualizado e sistematizado, par os usuários Programa Farmácia Popular do Brasil – PFPB, possibilitando tornar o tratamento mais eficaz e seguro e conseqüentemente uma maior adesão ao tratamento.

Verificou-se que faz necessário propiciar investimentos nos profissional farmacêuticos das farmácias e unidades de saúde privados para assegurar o acompanhamento do paciente diabético, contribuindo para um tratamento mais humanizado e individualizado.

REFERÊNCIAS

ALANO, G.M; CORRÊA, T.S; GALATO, D, ALANO. Indicadores do Serviço de Atenção Farmacêutica (SAF) da Universidade do Sul de Santa Catarina. **Ciência e saúde coletiva**. Florianópolis, v. 3, p. 757-764, 2012.

ALENCAR, B.R. et al. Não adesão de Idosos à Terapêutica Anti-hipertensiva: Um Desafio a ser Enfrentado pela Equipe Multiprofissional. **Revista Saúde. Com**, v. 7, n. 2, p.143-156, 2011.

AMARANTE, L.C. et al. A Influência do acompanhamento farmacoterapêutico na adesão à terapia anti-hipertensiva e no grau de satisfação do paciente. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 209-215, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, ADA. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 29, n. 1, 2006.

BARONE, B.; RODACKI, M.; CENCI, M. C. P.; ZAJDENVERG, L.; MILECH, A.; OLIVEIRA, J.E.P. **Cetoacidose diabética em adultos – atuação de uma complicação antiga**. 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus. **Manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus**. Brasília, 2002.

BRASIL, Ministério da Saúde. Estudo inédito do Ministério da Saúde mostra que a diabetes cresceu 54% na população masculina, nos últimos 11 anos. **Ministério da Saúde 2018**. Disponível em <<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/43717-numero-dehomens-com-diabetes-cresce-no-brasil>>. Acesso em: 14 set. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Diabetes Mellitus. **Departamento de Atenção Básica**: Brasília, p.64, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doenças crônicas – Diabetes Mellitus**. Brasília: Caderno de Atenção Básica, 2013.

CINTRA, F.A.; GUARIENTO, M.E; MIYASAKI, L.A. Adesão medicamentosa em idosos em seguimento ambulatorial. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 3, p. 3507-3515, 2010.

CLIMENTE M, Quintana I, Martinez G, Atienza A, Jiménez NV. Prevalencia y características de lamorbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingresos hospitalario. **Atenção Farmacêutica**, v. 3, p. 9-22, 2001.

CORRER, Cassyano Januário et al. Avaliação econômica do seguimento farmacoterapêutico em pacientes com diabetes melito tipo 2 em farmácias comunitárias. **Arq. Bras Endocrinol. Metab**, v. 53, n. 7, 2009.

CRUZ FILHO, R. A.; CORRÊA, L. L.; EHRHARDT, A. O.; CARDOSO, G. P.; BARBOSA, G. M. O papel da glicemia capilar de jejum no diagnóstico precoce do Diabetes Mellitus: correlação com fatores de risco cardiovascular. **Arq. Bras. Endocrinologia Metabólica**, v. 46, n. 3, p. 9-255, 2002.

FOPPA, A.A, et al. Atenção farmacêutica no contexto da estratégia de saúde da família. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, Out/Dez 2008.

GUIDONE, Camilo Molino. **Estudo da utilização de medicamentos em usuários portadores de diabetes mellitus atendidos pelo sistema único de saúde**. Ribeirão Preto, v. 1, f. 53. Dissertação (ciências farmacêuticas) - Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. **Nova-Rename**. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro, 2017>>. Acesso em: 14 set. 2018.

ORTIZ, M. C. A.; ZANETTI, M. L. Levantamento dos fatores de risco para Diabetes Mellitus tipo 2 em uma instituição de ensino superior. **Rev. Latino-Americana de Enf**, v. 9, n. 3, p. 58 - 63, 2001.

PALHANO, A.T; DIEFENTHAELE, R.H. Avaliação da Atenção Farmacêutica em Farmácias e Drogarias da Cidade de Erechim/RS. **PERSPECTIVA**. Erechim, v. 34, n. 125, p.159-164, 2010.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Farmacologia. 5.ed: Tradução de Patrícia Lydie Voeux, Antonio Jose Magalhães da Silva Moreira. **Rio de Janeiro**. Elsevier, v. 5, 2003.

SANTOS-PINTO, et al. Quem acessa o Programa Farmácia Popular do Brasil? Aspectos do fornecimento público de medicamentos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 6, p. 2963-2973, 2011.

SBD, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Metodologia e critérios para o diagnóstico do Diabetes Mellitus. **Diretrizes da SBD**, 2014.

SBD, SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus. **Diretrizes da SBD**, 2007.

SHMIDT, Maria Inês; DUNCAN, Bruce Bartholow, SILVA, Gulnar Azevedo, MENEZES, Ana Maria, MONTEIRO, Carlos Augusto, BARRETO, Sandhi Maria, CHOR, Dora, MENEZES, Paulo Rossi. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **Saúde no Brasil 4**. Series - www.thelancet.com - Publicado Online 9 de maio de 2011.

TOSCANO CM, CM. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. **Ciência SaudeColetiva**. v. 9, n. 4, p.885, 2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232004000400010>>. Acesso em: 14 set. 2018.

VERAS, R.F.S; OLIVEIRA, J.S. Aspectos Sócio-demográficos que Influenciam na Adesão ao Tratamento Anti-hipertensivo. **Revista Rene**, Fortaleza, v. 10, n. 3, p. 132-138, jul./set.2009

KNUTH, A.G et al. Conhecimento de adultos sobre o papel da atividade física na prevenção e tratamento de diabetes e hipertensão: estudo de base populacional no Sul do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 3, p. 513-520, 2009.

SOBRE OS ORGANIZADORES

NAYARA ARAÚJO CARDOSO Graduada com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada – INTA. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia – ESAMAZ. Mestre em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral. Membro do Laboratório de Fisiologia e Neurociência, da Universidade Federal do Ceará – *Campus* Sobral, no qual desenvolve pesquisas na área de neurofarmacologia, com ênfase em modelos animais de depressão, ansiedade e convulsão. Atualmente é Farmacêutica Assistente Técnica na empresa Farmácia São João, Sobral – Ceará e Farmacêutica Supervisora no Hospital Regional Norte, Sobral – Ceará.

RENAN RHONALTY ROCHA Graduado com titulação de Bacharel em Farmácia com formação generalista pelo Instituto Superior de Teologia Aplicada - INTA. Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica e Gestão de Farmácia Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes. Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas pela Faculdade Farias Brito. Especialista em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos pela Escola Superior da Amazônia - ESAMAZ. Especialista em Micropolítica da Gestão e Trabalho em Saúde do Sistema Único de Saúde pela Universidade Federal Fluminense. Farmacêutico da Farmácia Satélite da Emergência da Santa Casa de Sobral, possuindo experiência também em Farmácia Satélite do Centro Cirúrgico. Membro integrante da Comissão de Farmacovigilância da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. Farmacêutico proprietário da Farmácia Unifarma em Morrinhos. Foi coordenador da assistência farmacêutica de Morrinhos por dois anos. Mestrando em Biotecnologia pela Universidade Federal do Ceará.

MARIA VITÓRIA LAURINDO Graduada com titulação de Bacharel em Enfermagem pelo Centro Universitário INTA – UNINTA. Foi bolsista no hospital da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS) no setor de Quimioterapia, participei do programa de monitoria na disciplina de Patologia Humana e fui integrante do Projeto de Extensão Humanização Hospitalar. Assim como, desenvolvi ações em educação e saúde como extensionista para pacientes parturientes no hospital Santa Casa de Sobral (SCMS). Pós-Graduada em Urgência e Emergência pela Universidade Cândido Mendes – UCAM.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adesão 67, 74, 75, 77, 78, 90, 91

Antirretroviral 68, 77

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

B

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

Brief Medication Questionnaire 67, 68, 69, 77

C

Consumo 65, 66

D

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

E

Ensino superior 83

Estudos 18, 23, 42, 65, 80

F

Farmacêutico 92

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

H

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

I

Infarto Agudo 53

Influença 19, 89

Insulina 24

M

Magnésio 43, 44, 45, 53

Metilfenidato 54, 60, 66

Miocárdio 53

O

Obesos 27

Osteoporose 53

P

Pacientes 21, 77

Perfil 83

Pesquisa e Desenvolvimento 41

R

Resistência 21, 22

S

Saúde Pública 42, 77, 78, 91

T

Terapia 67, 68, 77

Tratamento 78, 90, 91

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



9 788572 475099