

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas



Iara Lúcia Tescarollo
(Organizadora)

Atena
Editora
Ano 2020

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas



Iara Lúcia Tescarollo
(Organizadora)

Atena
Editora
Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecário

Maurício Amormino Júnior

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Karine de Lima Wisniewski

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

A Atena Editora não se responsabiliza por eventuais mudanças ocorridas nos endereços convencionais ou eletrônicos citados nesta obra.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^a Dr^a Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
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. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof^a Dr^a Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^a Dr^a Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^a Dr^a Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves -Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília

Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior

Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão

Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo

Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana

Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí

Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo

Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências
farmacêuticas

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecário Maurício Amormino Júnior
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Iara Lúcia Tescarollo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

E96 Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no
campo das ciências farmacêuticas [recurso eletrônico]
/ Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa,
PR: Atena, 2020.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN 978-65-5706-406-1
DOI 10.22533/at.ed.061202109

1. Farmácia. 2. Inovações tecnológicas. I. Tescarollo,
Iara Lúcia.

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Ao expandir o conhecimento estamos criando uma atmosfera para a inovação. Esta obra representa uma grande oportunidade para o aprofundamento dos estudos no âmbito das Ciências Farmacêuticas pois reúne um material rico, interdisciplinar e diversificado que possibilita a ampliação do debate acadêmico, convidando professores, pesquisadores, estudantes e demais profissionais à reflexão sobre os diferentes temas que giram em torno das Ciências Farmacêuticas.

O livro “Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas”, reúne dezesseis capítulos que contribuem para a divulgação de estudos que abrangem: perspectivas de analgesia não farmacológica, marketing farmacêutico; análise de prescrições de anti-inflamatórios; perfil terapêutico da diabetes gestacional; doença de Creutzfeldt-Jakob; anemia hemolítica autoimune; atenção farmacêutica em pacientes com Alzheimer; nanoprecipitação na indústria farmacêutica; avanços na terapia com antibióticos; uso de anti-inflamatórios não esteroides; potencial terapêutico da *Cannabis sativa*; extratos fermentados cosméticos; óleos essenciais; ensino acadêmico e dismenorreia; benefícios do extrato de *Camellia sinensis*.

Com esta vasta contribuição, agradecemos todos os autores pelo empenho e dedicação, que possibilitaram a construção dessa obra de excelência. Esperamos que este livro possa ser útil àqueles que desejam expandir seus conhecimentos sobre os temas abordados e que estes possam abrir mentes para universos de inovação, afinal, como já dizia Albert Einstein: “A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original”.

Boa leitura a todos!

Iara Lúcia Tescarollo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

NUEVAS PERSPECTIVAS DE ANALGESIA NO FARMACOLÓGICA EN TRABAJO DE PARTO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Andres Felipe Mantilla Santamaria
Linnel Estefania Padilla Guerrero
Miriam Viviane Baron
Gabriela Di Lorenzo Garcia Scherer
Carolina Paz Mohamad Isa
Luis Manuel Ley Domínguez
Janine Koepp
Bartira Ercília Pinheiro da Costa

DOI 10.22533/at.ed.0612021091

CAPÍTULO 2..... 14

A IMPORTÂNCIA DO MARKETING FARMACÊUTICO PARA O VAREJO DE MEDICAMENTOS

Ana Beatriz Lira
Maykon Jhuly Martins de Paiva

DOI 10.22533/at.ed.0612021092

CAPÍTULO 3..... 25

ANÁLISE DE PRESCRIÇÕES DE ANTI-INFLAMATÓRIOS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL – BRASIL

Quezia dos Santos Belarmino
Alexandre Vaz Machado
Amanda Bastos Rocha
Dyana Lemes Radinz
Renata Garcia Carneiro
Rodrigo Fonseca Lima

DOI 10.22533/at.ed.0612021093

CAPÍTULO 4..... 39

PERFIL TERAPÊUTICO DA DIABETES GESTACIONAL

Karina da Silva Sousa
Camila Sousa Cunha
Dalila da Silva Sousa
Rayssa Gabrielle Pereira de Castro Bueno
Talita Pinho Marcelino
Caroline Amélia Gonçalves

DOI 10.22533/at.ed.0612021094

CAPÍTULO 5..... 48

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB (DCJ): UM ESTUDO SOBRE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

Rafaela da Silva Mendes
Mounike Rosa Santos

João Leonardo Rodrigues Mendonça Dias
Sérgio de Mendonça
Luana Guimarães da Silva
Paulo Celso Pardi
Lucas Alves de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.0612021095

CAPÍTULO 6..... 56

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: INTRODUÇÃO À FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA SÍNDROME E DIAGNÓSTICO IMUNO-HEMATOLÓGICO

Rafaela da Silva Mendes
João Leonardo Rodrigues Mendonça Dias
Sérgio de Mendonça
Lucas Alves de Freitas
Luana Guimarães da Silva
Paulo Celso Pardi

DOI 10.22533/at.ed.0612021096

CAPÍTULO 7..... 69

ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Gustavo Alves Andrade dos Santos
Deyse Gabriele de Souza Gomes
Flaviana Helena de Moraes dos Santos
Luana Guimarães da Silva
Paulo Celso Pardi

DOI 10.22533/at.ed.0612021097

CAPÍTULO 8..... 84

APLICAÇÃO DA NANOPRECIPITAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Pollyne Amorim Silva
Myla Lôbo de Souza
Taysa Renata Ribeiro Timóteo
Marco Aurélio Ribeiro
Stéfani Ferreira de Oliveira
Antônia Carla de Jesus Oliveira
Larissa Araújo Rolim
Pedro José Rolim Neto
Rosali Maria Ferreira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.0612021098

CAPÍTULO 9..... 93

RECENTES AVANÇOS NA TERAPIA COM ANTIBIÓTICOS: CONSEGUIREMOS ELIMINAR OS INIMIGOS INVISÍVEIS?

Douglas Siqueira de Almeida Chaves
Neide Mara de Menezes Epifanio
Douglas Siqueira de Almeida Chaves

DOI 10.22533/at.ed.0612021099

CAPÍTULO 10..... 104

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES INIBIDORES ESPECÍFICOS DA CICLOOXIGENASE 2

Alex Bisoffi
Luana Guimarães da Silva
Sérgio de Mendonça
Lucas Alves de Freitas
Paulo Celso Pardi

DOI 10.22533/at.ed.06120210910

CAPÍTULO 11..... 117

USO DE CANNABIS NO TRATAMENTO DA ACNE VULGAR

Larissa Pires de Campos
Maria Alejandra Vallejo Rua
Iara Lúcia Tescarollo

DOI 10.22533/at.ed.06120210911

CAPÍTULO 12..... 126

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA *Cannabis sativa* NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E BRUXISMO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Morgana Maria Souza Gâdelha de Carvalho
Annyelle Anastácio Cordeiro
Beatriz Simone Monteiro de Melo
Flávia Regina Galvão de Sousa
Lanna Lidia Monteiro Figueiredo
Larissa Alves Assunção de Deus
Maria Isabel Araújo André da Silva
Maria Ismaela Lima de Barros Dias
Matheus Andrade Rodrigues
Matheus Harllen Gonçalves Veríssimo
Mayara Medeiros Lima de Oliveira
Monara Henrique dos Santos
Yasmim Christynne Oliveira Reis de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.06120210912

CAPÍTULO 13..... 137

EXTRATOS FERMENTADOS COSMÉTICOS: SUBSTRATOS E MICRORGANISMOS UTILIZADOS NO PROCESSO BIOTECNOLÓGICO - UMA REVISÃO

Mariah Andressa Gomes da Silva
Débora Vanessa Bezerra da Silva
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.06120210913

CAPÍTULO 14..... 151

AÇÃO INIBITÓRIA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DE *ORIGANUM VULGAREE ROSMARINUS OFFICINALIS* CONTRA *ASPERGILLUS SPP*

Antonia Carolina Melo Monteiro

Aminata Doucoure Drame
Francisca Melo Nascimento
Ieler Ferreira Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.06120210914

CAPÍTULO 15..... 162

UTILIZAÇÃO DE FOLDER NO ENSINO ACADÊMICO SOBRE ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA DISMENORREIA PARA POPULAÇÃO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Nicole Araújo Martins
José Bruno Menezes Parente
Maria Clara Fontenele da Cunha Melo
Marília Melo Prado Cavalcante
Ana Kariny de Aguiar
Carla Isnara Menezes Vasconcelos
Clévia de Sousa Rodrigues
Maria Elenice Felício Pereira
Ana Valeska Costa Vasconcelos
Alana Sales Cavalcante
Ianna Vasconcelos Feijão
Ingrid Freire Silva

DOI 10.22533/at.ed.06120210915

CAPÍTULO 16..... 170

BENEFÍCIOS DO EXTRATO DE CAMELLIA SINENSIS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Tâmara Gabrielly Torres Silva
Tibério César Lima de Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.06120210916

SOBRE A ORGANIZADORA 176

ÍNDICE REMISSIVO..... 177

CAPÍTULO 1

NUEVAS PERSPECTIVAS DE ANALGESIA NO FARMACOLÓGICA EN TRABAJO DE PARTO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 10/06/2020

Andres Felipe Mantilla Santamaria

Universidad Industrial de Santander (UIS),
Escuela de Medicina
Bucaramanga - Santander - Colombia
<https://orcid.org/0000-0002-4692-2866>

Linnel Estefania Padilla Guerrero

Universidad Industrial de Santander (UIS),
Escuela de Medicina
Bucaramanga - Santander - Colombia
<https://orcid.org/0000-0001-8210-8864>

Miriam Viviane Baron

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Porto Alegre - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/1104236941308567>

Gabriela Di Lorenzo Garcia Scherer

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/8565556736838069>

Carolina Paz Mohamad Isa

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2532261381424344>

Luis Manuel Ley Domínguez

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Escola de Medicina
Porto Alegre - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/3752289232098284>

Janine Koeppe

Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC),
Curso de Graduação em Enfermagem
Santa Cruz do Sul – Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/7463378885451106>

Bartira Ercília Pinheiro da Costa

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Porto Alegre - Rio Grande do Sul
<http://lattes.cnpq.br/3553707735604418>

RESUMEN: Introducción: El parto es una experiencia altamente dolorosa que genera consecuencias tanto físicas como psicológicas en las pacientes. Se han desarrollado múltiples terapias analgésicas para su manejo, siendo el estándar de oro el bloqueo neuroaxial, sin embargo la disponibilidad de muchas de estas es limitada, por lo que la búsqueda de alternativas de fácil acceso es imperativa. El objetivo de esta revisión es exponer la evidencia actual alrededor las técnicas analgésicas no farmacológicas para mujeres en trabajo de parto. **Metodología:** Mediante la estrategia PICO se hizo una revisión de las bases de datos PubMed y SciELO usando términos MeSH y DeCS que permitieran encontrar los artículos de analgesia no farmacológica en el trabajo de parto publicados entre 2014 y 2019. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión y se realizó una revisión de la literatura encontrada. **Resultados:** Existen diversos tipos de analgesia no farmacológica, se clasifican según el mecanismo por el cual actúan. Pueden ser mediante técnicas de relajación (inmersión

en agua, acupuntura y acupresión, música y audioanalgesia, y aromaterapia), psicológicas (hipnosis), mecánicas (Estimulación Nerviosa Transcutánea (TENS), masajes lumbares, y cambios de posición) u otras (yoga, y la técnica de rebozo). **Conclusiones:** La acupuntura, y yoga han demostrado evidencia importante sobre su beneficio en la reducción del dolor en el trabajo de parto. La inmersión en agua, hipnosis, musicoterapia, aromaterapia, y masajes de espalda presentan evidencia débil sobre su efecto positivo sobre el dolor. La audioanalgesia, TENS, y cambios de posición presentan evidencia débil en contra de su uso en analgesia obstétrica. La técnica de rebozo y en general la analgesia no farmacológica son un tópico que necesita más investigaciones con mayor rigurosidad metodológica.

PALABRAS CLAVE: bloqueo neuroaxial, inmersión en agua, acupuntura, aromaterapia, hipnose.

NEW PERSPECTIVES OF NON-PHARMACOLOGICAL ANALGESIA IN LABOR: REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT: Introduction: Childbirth is a highly painful experience that generates both physical and psychological consequences for patients. Multiple analgesic therapies have been developed for its management, with neuraxial blockade being the gold standard, however the availability of many of these is limited, making the search for easily accessible alternatives imperative. The objective of this review is to present the current evidence around non-pharmacological analgesic techniques for women in labor. **Methodology:** A review of the PubMed and SciELO databases was made using the PICO question strategy, using MeSH and DeCS terms to find paper around non-pharmacological analgesia techniques in labor published between 2014 and 2019. Inclusion and exclusion criteria were applied and a review of the literature was made. **Results:** There are different types of non-pharmacological analgesia therapies, they are classified according to the mechanism by which they act. Relaxation techniques (water immersion, acupuncture and acupressure, music and audioanalgesia, and aromatherapy), psychological (hypnosis), mechanical (Transcutaneous Nerve Stimulation (TENS), lumbar massage, and position changes) or others (yoga, and the rebozo technique) were described. **Conclusions:** Acupuncture, and yoga have shown important evidence on its benefit in reducing pain in labor. Water immersion, hypnosis, music therapy, aromatherapy, and back massage present weak evidence of its positive effect on the pain management. Audioanalgesia, TENS, and position changes present weak evidence against its use in obstetric analgesia. The rebozo technique and, in general, non-pharmacological analgesia are topics that need more methodologically robust research.

KEYWORDS: neuraxial blockade, water immersion, acupuncture, aromatherapy, hypnosis.

1 | INTRODUCCIÓN

El parto es, en muchos casos, un momento memorable para la mayoría de mujeres, y a su vez, uno de los más dolorosos que el ser humano puede experimentar (WONG, 2009). La historia de la analgesia obstétrica se remonta a mediados del siglo XIX, cuando mundialmente se inició la expansión y aceptación del concepto de parto sin dolor, el cual había sido resistido, entre otras razones, por filosofías religiosas y temor a potenciales

efectos adversos en la madre y el bebé (COHEN, 1996). Es claro en la actualidad que algunos de los medicamentos administrados en el parto tienen efectos de diversa índole y severidad sobre el recién nacido y la madre (SODHA; REEVE; FERNANDO, 2017).

Existen múltiples factores que influyen en la percepción de dolor, los cuales se basan principalmente en la interacción de dos procesos, uno fisiológico y otro psicosocial (JONES et al., 2012; SHNOL; PAUL; BELFER, 2014). Los efectos fisiológicos de los dolores de parto son de importante impacto clínico; generan un incremento del estímulo respiratorio que lleva a una elevación en la ventilación por minuto y el consumo de oxígeno durante las contracciones, lo cual puede generar una alcalosis respiratoria que ocasiona una disminución de la transferencia de oxígeno a través del cordón umbilical; de igual forma, se activa el sistema nervioso simpático, el cual libera catecolaminas que disminuyen el flujo sanguíneo uterino, a la vez que aumentan el gasto cardíaco y la presión arterial (WONG, 2009). Un factor muchas veces pasado por alto es la ansiedad, la cual empeora con la percepción de dolor y se ha relacionado con un impacto negativo en el puerperio y el incremento de los dolores en este, así como con el aumento en la aparición de depresión posparto y el tiempo global de recuperación. Mientras en el neonato la evaluación de la respuesta estresora es medida a través de los niveles de cortisol, donde se ha encontrado que en partos vaginales sus niveles son mayores con respecto a las cesáreas (CARVALHO; ZHENG; AIONO-LE TAGALOA, 2014).

El estándar de oro del manejo analgésico en el trabajo de parto es el bloqueo neuroaxial, el cual puede ser espinal, epidural o combinado. Adicionalmente existen otros procedimientos y fármacos usados como terapia coadyuvante que incluyen los opioides, analgésicos no-opioides, óxido nítrico y analgesia controlada por el paciente (HEESEN; KLIMEK, 2017). Existen algunas terapias no farmacológicas que, en su mayoría, son consideradas en el entorno clínico occidental como poco convencionales o faltas de sustento científico, sin embargo, en nuestro medio poco se ha ahondado en su verdadera evidencia y en cómo estas terapias pueden representar una alternativa analgésica científicamente válida, como complemento, coadyuvante, y alternativa al manejo analgésico convencional. Tales terapias van desde técnicas de relajación como la inmersión en agua, la acupuntura o la aromaterapia, a técnicas ancestrales como la de rebozo (GOMEZESE; RIBERO, 2017). Estas terapias no-farmacológicas podrían tener un importante impacto en zonas donde es imperativo actuar de manera efectiva con recursos limitados, tal es el caso de la atención de trabajos de parto en centros de salud de baja complejidad en zonas apartadas, donde nuevas herramientas más versátiles y accesibles para los profesionales de la salud pueden traducirse en una disminución de las complicaciones en el trabajo de parto y de los costos de atención en salud.

El propósito de esta revisión es proporcionar una visión global, crítica y sustentada de la literatura más relevante y reciente en materia de analgesia no farmacológica en el trabajo de parto, permitiendo al profesional de la salud especializado y no especializado

de todos los niveles de atención, conocer las alternativas a la analgesia tradicional y así brindar una herramienta clínica que permita mejorar la experiencia materna del dolor al momento del parto, disminuyendo la aparición de complicaciones físicas y psicológicas asociadas al dolor durante el trabajo de parto, lo que se traduce en una disminución de la carga para el sistema de salud.

Mediante la estrategia PICO se formuló la pregunta de investigación “¿en mujeres en trabajo de parto el uso de terapias no farmacológicas de analgesia genera una disminución en la percepción materna del dolor comparado con no realizar esta terapia?”. El objetivo de este estudio fue revisar la literatura más reciente al uso de terapias no farmacológicas para la analgesia en mujeres en trabajo de parto y presentar los principales hallazgos.

2 | MÉTODO

Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Public Medline* (PubMed) y *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). En la primera se usaron los términos MeSH *Labor Pain*, *Therapeutics* y *Complementary Therapies* como palabras clave, y para la búsqueda en la segunda los términos DeCS *Tratamiento Farmacológico*, *Terapéutica* y *Dolor de Parto* fueron las palabras clave. Los criterios de inclusión fueron artículos originales y revisiones de la literatura publicados en inglés y español entre 2014 y 2019, realizados con mujeres pertenecientes a cualquier grupo etario. Se excluyeron estudios realizados en animales.

La búsqueda en el entorno en línea resultó en 56 artículos en PubMed y un artículo en SciELO. Se realizó una revisión del título y resumen de cada uno de estos artículos; trece de estos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron incluidos en esta revisión. Los datos como autor, año de publicación, tipo de estudio y objetivo se presentaron en la Tabla 1 a continuación. Los principales resultados fueron presentados y discutidos de acuerdo con las técnicas señaladas en los estudios.

3 | PRINCIPALES RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Autores	Año	Tipo de Estudio	Objetivo del Estudio
KOYYALAMUDI, V., SIDHU, G., CORNETT, E. M., NGUYEN, V., LABRIE-BROWN, C., FOX, C. J., et al.	2016	Revisión narrativa	Revisar el manejo neuroaxial, la farmacoterapia y los métodos alternativos más nuevos para mitigar el dolor de parto.
MADDEN, K., MIDDLETON, P., CYNA, A. M., MATTHEWSON, M., JONES, L.	2016	Revisión sistemática	Examinar la efectividad y seguridad de la hipnosis para el manejo del dolor durante el trabajo de parto y el parto.

SCHLAEGER, J. M., GABZDYL, E. M., BUSSELL, J. L., TAKAKURA, N., YAJIMA, H., TAKAYAMA, M., et al.	2016	Revisión narrativa	Revisar efectos de la acupuntura y la acupresión en los eventos intraparto.
VIXNER, L., SCHYTT, E., MÅRTENSSON, L. B.	2017	Subanálisis de un ensayo clínico controlado aleatorizado	Examinar las asociaciones entre las características maternas y la respuesta a la acupuntura en términos de intensidad del dolor de parto y si es usada o no la analgesia epidural antes y después del ajuste para el estado obstétrico al ingresar a la sala de partos.
YILDIRIM, E., ALAN, S., GOKYILDIZ, S.	2018	Ensayo clínico controlado.	Identificar el efecto del masaje con hielo de corta duración (40 min) y larga duración (80 min) aplicado en el punto de acupresión del Intestinal 4 (LI4) en el proceso de parto y la percepción del dolor de parto.
SMITH, C. A., LEVETT, K. M., COLLINS, C. T., ARMOUR, M., DAHLEN, H. G., SUGANUMA, M.	2018	Revisión sistemática	Examinar los efectos de las técnicas de relajación de la mente y el cuerpo para el manejo del dolor en el trabajo de parto sobre el bienestar materno y neonatal durante y después del trabajo de parto.
HAMDAMIAN, S., NAZARPOUR, S., SIMBAR, M., HAJIAN, S., MOJAB, F., TALEBI, A.	2018	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Evaluar los efectos de la aromaterapia con Rosa Damascena sobre el dolor y la ansiedad en la primera etapa del parto en mujeres nulíparas.
BEEBE, K. R.	2014	Revisión narrativa de la literatura	Describir las características de la hipnosis y la hipnoterapia y la efectividad de esta técnica durante el parto.
FINLAYSON, K., DOWNE, S., HINDER, S., CARR, H., SPIBY, H., WHORWELL, P.	2015	Estudio cualitativo de entrevistas uno a uno, anidado en el brazo intervención de un ensayo clínico controlado aleatorizado.	Explorar el punto de vista de mujeres sobre sus experiencias con el uso de la autohipnosis durante el trabajo de parto y el parto.
ABDUL-SATTAR KHUDHUR, ALI, S. MIRKHAH AHMED, H.	2018	Ensayo clínico controlado	Identificar el impacto del cambio de posición o del masaje de espalda en la percepción del dolor durante la primera etapa del parto.
JAHDI, F., SHEIKHAN, F., HAGHANI, H., SHARIFI, B., GHASEMINEJAD, A., KHODARAHMIAN, M. et al.	2017	Ensayo clínico controlado aleatorizado.	Investigar los efectos de un programa de yoga prenatal en el dolor materno de parto percibido y los resultados del parto.
IVERSEN, M. L., MIDTGAARD, J., EKELIN, M., HEGAARD, H. K.	2017	Estudio cualitativo, explorativo, basado en entrevistas telefónicas individuales.	Explorar las experiencias de las mujeres con la técnica del rebozo durante el parto.

Tabla 1 - Síntesis metodológica de los estudios incluidos

3.1 Técnicas de relajación

3.1.1 Inmersión en agua

Es una técnica que consiste en sumergir el cuerpo de la gestante en agua, en una

posición cómoda y segura, durante algunas etapas del trabajo de parto o hasta la expulsión del producto. Existe poca literatura publicada sobre este método. Koyyalamudi et al. en una revisión en (2016) encontró que basados en cuatro ensayos clínicos se estableció que no existe diferencia en los puntajes en la escala numérica de dolor ni en el uso de narcóticos entre aquellas gestantes que practicaban esta técnica frente al grupo control que recibía tratamiento convencional; sin embargo, seis ensayos clínicos encontraron una reducción en la incidencia de uso de analgesia y/o anestesia epidural, espinal o paracervical entre el grupo de aquellas mujeres inmersas en agua durante el primer periodo del trabajo de parto comparado con el grupo control que no lo estuvo; sin embargo los investigadores concluyen que la información de los desenlaces relacionada con el uso de este método aún es limitada para dar una recomendaciones fuertes. Estudios como el de Madden et al. (2016) quien realizó una revisión sistemática, encontraron que la única intervención que evidenció un pequeño efecto positivo en la satisfacción del dolor a las dos semanas postparto medido a través de una escala de siete puntos, comparado con el cuidado estándar, fue la hipnosis combinada con inmersión en agua (MD 0,52; IC 95%: 0,04 - 1,00; p=0,03; un estudio, 174 mujeres).

En síntesis, la evidencia reciente sobre esta práctica ha sido favorable en cuanto a su efecto en la disminución del uso de intervención farmacológicas durante el parto; sin embargo su efecto frente a la disminución del dolor como factor independiente no ha sido tan claro. Ahora bien, para el manejo coadyuvante del dolor en la primera etapa del trabajo de parto es posible presentar este método como una herramienta sustentada en evidencia, pues ha demostrado reducir la necesidad de uso de analgesia neuroaxial y por ende las complicaciones de esta.

3.1.2 Acupuntura y acupresión

Son dos modalidades usadas en la medicina tradicional China que datan de más de 2000 años. El objetivo de esta terapia es la activación del *qi* (energía que fluye a través de 14 meridianos en el cuerpo) para restaurar el balance y salud del cuerpo. Estudio de Schlaeger et al. en 2017, documentó los efectos de la acupuntura, incluida la reducción del dolor mediante la activación de los receptores opioides de tipo miu y el aumento de los niveles séricos de beta-endorfinas; Además, la acupuntura y la acupresión mostraron efectos positivos en el parto, principalmente en términos de reducción del dolor y el uso de analgésicos farmacológicos. Sin embargo, Koyyalamudi et al. (2016) en su revisión de ya mencionada afirman que la literatura actual no soporta el uso primario de acupuntura como mecanismo único de alivio del dolor, pero no descartan el rol que pueden representar como terapia coadyuvante durante el trabajo de parto.

En el manejo crónico del dolor se han identificado determinadas características de pacientes tratados con acupuntura que juegan un papel como moduladores en la

experiencia del dolor, sin embargo, es desconocido en el caso del dolor por trabajo de parto si existen también estas relaciones con características maternas que actúen como moduladoras del dolor. Vixner et al. (2017) en un estudio de cohorte realizado en Suecia con 253 pacientes buscó asociaciones entre características maternas y respuesta a la acupuntura en términos de intensidad del dolor de trabajo de parto, encontrando que ninguna característica materna presentaba asociación alguna con la intensidad del dolor ni con el uso de analgesia epidural.

Una de las variantes de la acupresión es la acupresión con hielo. Los estudios en esta área son limitados, pero han demostrado que es una terapia segura, que no genera efectos adversos ni riesgos de reacción alérgica. En este campo Yildirim et al. (2018) realizaron un ensayo clínico controlado con 72 participantes donde buscaban identificar el efecto de la acupresión con hielo durante 40 y 80 minutos en el punto intestino delgado 4 (ID4) sobre el proceso del parto y la percepción de dolor durante el mismo, encontrando que esta terapia realizada tuvo un efecto positivo estadísticamente significativo en el alivio del dolor de forma progresiva a los 80 minutos de aplicación, e incluso mejorando la progresión del trabajo de parto al mejorar la intensidad y duración de las contracciones.

La acupresión con hielo parece ser una herramienta que podría presentarse al paciente como una alternativa para ayudar al manejo del dolor en el trabajo de parto, dada la claridad de los beneficios que ha demostrado en estudios, además de ser una terapia no farmacológica segura, de fácil acceso y alta practicidad. Sin embargo el número de estudios que la respaldan aún es pobre, por lo que amerita más investigación respecto a esta técnica.

3.1.3 Música y audioanalgesia

Corresponde a dos técnicas de relajación que deben ser realizadas por personal entrenado en la cuales se busca a través de sonidos con patrones específicos brindar a la materna un estado de relajación que disminuya su experiencia dolorosa. Smith et al. (2018) publicaron un metaanálisis donde incluyeron tres estudios con una muestra global de 217 mujeres, en los cuales se realizó intervención con musicoterapia y se compararon con un grupo control que no recibió esta terapia, encontrando una disminución percibida de la intensidad del dolor, medido de acuerdo a la escala visual análoga, en la fase latente del trabajo de parto en mujeres que recibieron la intervención respecto a aquellas en el grupo control (MD -0,73; IC 95%: -1,01 a -0,45; $p < 0,00001$; 192 mujeres); ninguna otra asociación significativa en las demás fases del trabajo de parto fue encontrada por los investigadores. En este mismo estudio, Smith et al. (2018) evalúan un único ensayo clínico con 24 mujeres, teniendo un grupo al cual se le realizó terapia con audioanalgesia y un grupo control de mujeres a quienes se les dió a escuchar ruido blanco, encontrando que no había diferencia significativa entre los grupos (RR: 2,00; IC 95%: 0,82 - 4,89).

Según la evidencia disponible, la musicoterapia puede ser una herramienta presentada al paciente para el tratamiento del dolor durante la fase latente del parto. Por su parte, la audioanalgesia, dada la evidencia de falta de beneficio, no se recomienda como técnica para el control del dolor durante el parto.

3.1.4 Aromaterapia

Este es un método que consiste en la impregnación del ambiente con cantidades pequeñas de esencias de determinadas plantas con el fin de generar una respuesta cerebral olfatoria que induzca a la relajación y la disminución de la percepción de dolor. En cuanto a este método Hamdamian et al. (2018), en un ensayo clínico controlado aleatorizado con 110 mujeres nulíparas en dos grupos, uno donde se practicó aromaterapia con esencia de *rosa damascena* cada 30 minutos mientras en el grupo placebo se usó solución salina normal cada 30 minutos y se midió con la escala numérica del dolor la percepción del mismo en tres momentos de la dilatación cervical (4-5 cm, 6-7 cm, y 8-10 cm) encontrando que aquellas en el grupo experimental tuvieron una disminución significativa en la severidad del dolor durante las tres medidas realizadas ($p < 0,05$).

Dada la poca evidencia respecto a esta técnica, aunque con un único estudio con metodología fuerte y resultados favorables, se considera necesario ampliar la literatura al respecto para lograr emitir una recomendación fuerte al respecto.

3.2 Técnicas psicológicas

3.2.1 Hipnosis

Es una técnica terapéutica integrativa del cuerpo y mente con potencial aplicación en diferentes campos de la atención en salud, entre los que se incluye el trabajo de parto (BEEBE, 2014). Madden et al. (2016) publican una revisión que incluye nueve ensayos clínicos controlados con un total de 2954 mujeres incluidas en los estudios, donde en ocho de ellos encontraron que mujeres que recibían esta terapia presentaban menos probabilidad de uso de analgesia farmacológica que el grupo control (RR: 0,73; IC 95%: 0,57 - 0,94, 2916 mujeres). Recientemente en un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en 680 mujeres nulíparas, no encontraron una reducción significativa en el requerimiento de analgesia epidural entre quienes recibieron esta terapia y el grupo control que no la recibía (KOYYALAMUDI et al., 2016).

Existe una variante de esta técnica, llama autohipnosis, la cual se basa en el entrenamiento de la paciente para que bajo técnicas de concentración específicas consiga mantener un estado de relajación y equilibrio de cuerpo y mente. En este tema Finlayson et al. (2015) como parte del estudio *Self-Hypnosis for Intra-partum Pain relief* (SHIP) realizaron entrevistas a 16 participantes durante 12 meses y aplicaron el método de análisis de redes temáticas, encontrando que el tema global expresado fue “consecuencias

inesperadas” basado este en cinco subtemas organizados “calma en un clima de miedo”, “de escéptica a creyente”, “encontrar mi espacio” y “retrasos y decepciones”, por lo que los investigadores concluyeron que en general las mujeres apreciaron el entrenamiento en autohipnosis antenatal y lo encontraron benéfico durante el trabajo de parto. Sin embargo otro ensayo clínico controlado aleatorizado con 1222 mujeres nulíparas donde se clasificaron en tres grupos según la terapia usada: autohipnosis, métodos de relajación y cuidado usual, no encontraron diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la necesidad de uso de analgesia epidural o el dolor auto reportado mediante escala numérica de dolor (KOYYALAMUDI et al., 2016).

Aunque el estudio de Koyyalamudi et al., (2016) muestra que, aunque, en general, las mujeres aprecian el entrenamiento prenatal de autohipnosis y encuentran que la técnica es beneficiosa durante el parto, los estudios sobre hipnosis y trabajo de parto han tenido resultados contradictorio, por lo que no es posible entregar un recomendación favorable o desfavorable respecto al uso de esta técnica, sugiriendo que aún son necesarios más estudios metodológicamente robustos al respecto.

3.3 Técnicas mecánicas

3.3.1 Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)

Este método consiste en el uso de corriente eléctrica a fin de estimular fibras nerviosas localizadas y generar un efecto que se ha propuesto podría reducir la percepción de dolor. Se han reportado en dos revisiones sistemáticas que no existe diferencia significativa en la percepción de dolor entre el TENS y los grupos de control. Sin embargo se encontró que las mujeres que recibieron TENS en los puntos de acupuntura tenían menos probabilidades de informar dolor intenso (KOYYALAMUDI et al., 2016). En términos generales esta técnica aún ha sido muy resistida, pues no posee evidencia fuerte respaldándola de forma rutinaria, sin embargo se subanálisis como el presentado anteriormente han mostrado que podrían presentar un potencial uso en combinación con otras técnicas.

3.3.2 Masajes de espalda y cambios de posición

En la literatura ha sido descrito que los cambios frecuentes de posición y los masajes en la espalda pueden ser efectivos en la reducción del dolor en el trabajo de parto; esta afirmación encuentra sustento en seis ensayos clínicos descritos en la revisión de Koyyalamudi et al. (2016) donde se reportó una menor percepción de dolor durante el parto en comparación con los cuidados usuales durante la primera etapa del trabajo de parto, por lo que los investigadores concluyeron que estos masajes podrían jugar un papel importante no solo en la analgesia sino también en la mejora de la experiencia emocional durante el parto, sin embargo, recalcan la necesidad de ampliar la investigación en el tema.

En cuanto a los cambio frecuentes de posición, Abdul-Sattar y Mirkkan (2018)

desarrollaron un estudio cuasiexperimental con 80 mujeres Iraníes divididas en tres grupos, uno recibía cambios frecuentes de posición, otras recibían masajes en la espalda y un grupo control al que no se le realizaba ninguna de estas prácticas, encontrando diferencias significativas entre los tres grupos respecto a que los masajes presentan una efectividad significativamente mayor que los cambios de posición y que el grupo control durante el trabajo de parto ($p_1=0,011$; $p_2=0,042$; $p_3=0,024$).

Los masajes en la espalda corresponden entonces a una práctica con sustento a favor, por lo que debe ser una terapéutica que se puede poner a consideración de la paciente, especialmente en medios difíciles, pues dada su costo-efectividad y su practicidad corresponde a una opción importante en entornos difíciles dada la carencia de recursos. Por su parte los cambios de posición no son recomendados en tanto existe un gran vacío de evidencia que la sustente.

3.4 Otras técnicas

3.4.1 Yoga

Esta es una práctica ampliamente conocida y realizada en el mundo occidental, la cual consiste en una serie de ejercicios y posiciones que favorecen el equilibrio y el desarrollo de un estado de bienestar físico y mental, por lo cual se le ha atribuido a su práctica durante el embarazo, beneficios en cuanto a desenlaces materno-perinatales, incluida una menor percepción de dolor. En una revisión de este tema se identificó un ensayo clínico controlado aleatorizado de 74 pacientes que evaluaba el efecto de esta práctica por una hora en seis sesiones durante el embarazo, sobre los requerimientos de analgesia y niveles de dolor experimentados durante el parto comparado con un grupo control que recibió la manejo estándar, encontrando que en el grupo experimental hubo una mayor sensación de confort en la madre durante el parto y las dos horas siguientes, así como una menor experiencia dolorosa que el grupo control, pero sin encontrar diferencia alguna entre los grupos en cuanto a la necesidad de analgesia convencional durante el parto (KOYYALAMUDI et al., 2016).

Por otra parte, Jahdi et al. (2017) realizaron otro ensayo clínico controlado aleatorizado con 60 primigestantes asignadas a dos grupos, un grupo que hizo parte de un programa antenatal de yoga y un grupo control que recibió atención convencional y evaluando la intensidad del dolor percibido durante el parto y a las dos y cuatro horas posteriores, encontrando que el grupo control reportaba una mayor intensidad del dolor tanto en el parto ($p=0,01$) como a las dos horas posteriores ($p=0,001$).

Dada la evidencia actual y la calidad de la misma, se recomienda dar la opción a la madre durante su control prenatal de asistir a la práctica de yoga como método de disminución del dolor durante el parto y posterior a este. Es necesario la ampliación de estudios a fin de determinar la intensidad y las características de la práctica de yoga

recomendadas y poder estandarizar de esta manera las recomendaciones respecto a esta técnica.

3.4.2 *Técnica de rebozo*

Es una antigua técnica mexicana que se practica con la materna en su posición de preferencia mientras se envuelve en una tela que sostiene su acompañante y le facilita la movilidad de la cadera durante el trabajo de parto. Acerca de este tema, Iversen et al. (2017) realizaron en Dinamarca un estudio cualitativo con 17 participantes donde buscaban explorar las experiencias de las mujeres frente al rebozo, encontrando que estas fueron en general positivas tanto en su naturaleza física como psicológica, por lo que concluyeron que los profesionales de la salud deberían ver el rebozo como una herramienta clínica de fácil acceso con una buena aceptación y posibles implicaciones clínicas y psicológicas positivas.

Basado en esto es importante la investigación más exhaustiva frente a un tema tan novedoso en la práctica clínica en tanto que es una técnica que muestra en sus estudios iniciales una potencial asociación favorable con desenlaces asociados a dolor en trabajo de parto; sin embargo, es muy temprano aún para entregar un juicio favorable ante la misma dada la falta de estudios metodológicamente rigurosos que la soporten.

4 | CONSIDERACIONES FINALES

En conclusión, existen técnicas como la acupuntura, acupresión y yoga que han demostrado a través de estudios fuertes metodológicamente los beneficios que tienen estas prácticas en la reducción de la percepción de dolor en diferentes etapas del trabajo de parto; otras conductas como la inmersión en agua, hipnosis, aromaterapia y masajes de espalda han mostrado, con evidencia aún pequeña, resultados prometedores aunque en ocasiones contradictorios, por lo que la entrega de información a las pacientes sobre estas técnicas y su beneficio en la reducción de dolor debe ser clara, prudente y veraz, de tal forma que sea una decisión basada en la mejor y más reciente información disponible; otras técnicas como el TENS, cambios de posición y audioanalgesia en la revisión realizada no demostraron beneficio significativo en la reducción de la percepción de dolor, por lo que no es pertinente entregar una recomendación frente a estas.

Finalmente existen algunas técnicas muy novedosas y poco convencionales como la de rebozo, las cuales aún permanecen muy prematuras en cuanto a investigación como para entregar un juicio de valor sobre el efecto de estas en la percepción de dolor, por lo que es imperativo explorarlas a fondo en el campo científico a fin de determinar su verdadero potencial. La mayoría de las técnicas no farmacológicas permanecen aún con muchos vacíos de conocimiento que merecen ser investigados mediante estudios con gran rigurosidad metodológica que permitan entregar recomendaciones de alta calidad respecto

a dichas técnicas. Del mismo modo, es importante eliminar barreras culturales y sensibilizar a los prestadores de salud respecto al potencial de estas alternativas no farmacológicas para la reducción de costos y desenlaces clínicos negativos en mujeres en trabajo de parto, especialmente en entornos hospitalarios donde los recursos son limitados.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses em relação a este artigo.

REFERENCIAS

ABDUL-SATTAR KHUDHUR ALI, S.; MIRKHAN AHMED, H. **Effect of Change in Position and Back Massage on Pain Perception during First Stage of Labor**. *Pain Management Nursing*, v. 19, n. 3, p. 288–294, 22 jan. 2018.

BEEBE, K. R. **Hypnotherapy for Labor and Birth**. *Nursing for Women's Health*, v. 18, n. 1, p. 48–59, 21 jan. 2014.

CARVALHO, B.; ZHENG, M.; AIONO-LE TAGALOA, L. **A Prospective Observational Study Evaluating the Ability of Prelabor Psychological Tests to Predict Labor Pain, Epidural Analgesic Consumption, and Maternal Satisfaction**. *Anesthesia & Analgesia*, v. 119, n. 3, p. 632–640, 18 jan. 2014.

COHEN, J. **After office hours**. *Obstetrics & Gynecology*, v. 88, n. 5, p. 895–898, 1996.

FINLAYSON, K. et al. **Unexpected consequences: women's experiences of a self-hypnosis intervention to help with pain relief during labour**. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 15, n. 1, 21 jan. 2015.

GOMEZESE, O. F.; RIBERO, B. E. **Analgesia obstétrica: situación actual y alternativas**. *Revista Colombiana de Anestesiología*, v. 45, n. 2, p. 132–135, 12 set. 2017.

HAMDAMIAN, S. et al. **Effects of aromatherapy with Rosa damascena on nulliparous women's pain and anxiety of labor during first stage of labor**. *Journal of Integrative Medicine*, v. 16, n. 2, p. 120–125, 20 jan. 2018.

HEESEN, M.; KLIMEK, M. **Obstetric analgesia – update 2016**. *Journal of Perinatal Medicine*, v. 45, n. 3, 13 set. 2017.

IVERSEN, M. L. et al. **Danish women's experiences of the rebozo technique during labour: A qualitative explorative study**. *Sexual & Reproductive Healthcare*, v. 11, p. 79–85, 22 jan. 2017.

JAHDI, F. et al. **Yoga during pregnancy: The effects on labor pain and delivery outcomes (A randomized controlled trial)**. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, v. 27, p. 1–4, 22 jan. 2017.

JONES, L. et al. **Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews**. p. 163, 2012.

KOYYALAMUDI, V. et al. **New Labor Pain Treatment Options**. Current Pain and Headache Reports, v. 20, n. 2, 13 set. 2016.

MADDEN, K. et al. **Hypnosis for pain management during labour and childbirth**. Cochrane Database of Systematic Reviews, 21 jan. 2016.

MELZACK, R. **The myth of painless childbirth (the John J. Bonica lecture) (Melzack - 1984).pdf**. Pain, v. 19, n. 4, p. 321–337, 1984.

SADO, M. et al. **Hypnosis during pregnancy, childbirth, and the postnatal period for preventing postnatal depression**. Cochrane Database of Systematic Reviews, 12 set. 2012.

SCHLAEGER, J. M. et al. **Acupuncture and Acupressure in Labor**. Journal of Midwifery & Women's Health, v. 62, n. 1, p. 12–28, 18 jan. 2017.

SHNOL, H.; PAUL, N.; BELFER, I. **Labor Pain Mechanisms**. International Anesthesiology Clinics, v. 52, n. 3, p. 1–17, 2014.

SMITH, C. A. et al. **Relaxation techniques for pain management in labour**. Cochrane Database of Systematic Reviews, 20 jan. 2018.

SODHA, S.; REEVE, A.; FERNANDO, R. **Central neuraxial analgesia for labor: an update of the literature**. Pain Management, v. 7, n. 5, p. 419–426, 13 set. 2017.

VIXNER, L.; SCHYTT, E.; MÅRTENSSON, L. B. **Associations between Maternal Characteristics and Women's Responses to Acupuncture during Labour: A Secondary Analysis from a Randomised Controlled Trial**. Acupuncture in Medicine, v. 35, n. 3, p. 180–188, 18 jan. 2017.

WONG, C. A. **Advances in labor analgesia**. International Journal of Women's Health, v. 2009, n. 1, p. 139–154, 2009.

YILDIRIM, E.; ALAN, S.; GOKYILDIZ, S. **The effect of ice pressure applied on large intestinal 4 on the labor pain and labor process**. Complementary Therapies in Clinical Practice, v. 32, p. 25–31, 18 jan. 2018.

A IMPORTÂNCIA DO MARKETING FARMACÊUTICO PARA O VAREJO DE MEDICAMENTOS

Data de aceite: 01/09/2020

Ana Beatriz Lira

Faculdade de Palmas
Palmas, Tocantins.

Maykon Jhuly Martins de Paiva

Faculdade de Palmas
Palmas, Tocantins.

RESUMO: O objetivo do artigo é realizar um estudo sobre a importância do Marketing Farmacêutico no ciclo de vida do produto, estratégias de divulgação e na consolidação da marca demonstrando as habilidades que o farmacêutico deve ter para divulgar os medicamentos no varejo e das publicidades farmacêuticas no Brasil. A metodologia utilizada foi um levantamento das informações através de revisão bibliográfica por meio de consultas a artigos científicos retirados das bases de dados eletrônicos da Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), entre os períodos nos anos de 2009 a 2019. Para tanto, os descritores utilizados nas buscas serão: marketing eletrônico, ética na publicidade, publicidade de medicamentos, legislação do marketing e mídia em todos os canais de comunicação. As propagandas de medicamentos ocupam um lugar de destaque na mídia, contudo com acompanhamento e maior fiscalização, lembrando que o propagandista age conforme os profissionais que conhecem termos técnicos do medicamento para garantir

o padrão da qualidade das informações que são destinados ou prescritos aos seus clientes.

PALAVRAS-CHAVE: Marketing Eletrônico, Medicamentos, Farmácia, Mídia.

THE IMPORTANCE OF PHARMACEUTICAL MARKETING FOR THE RETAIL OF MEDICINES

ABSTRACT: The aim of the article is to conduct a study on the importance of Pharmaceutical Marketing in the product life cycle, marketing strategies and brand consolidation, demonstrating the skills that the pharmacist must have to publicize medicines in retail and pharmaceutical advertising in Brazil. The methodology used was a survey of the information through bibliographic review through consultations to scientific articles taken from the electronic databases of the Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (BDTD), between the periods in the years. from 2009 to 2019. To do so, the descriptors used in the search will be: electronic marketing, advertising ethics, drug advertising, marketing legislation and media in all communication channels. Drug advertising occupies a prominent place in the media, however, with more monitoring and supervision, remembering that the advertiser acts according to professionals who know the technical terms of the drug to ensure the standard of the quality of the information that is intended or prescribed to its clients.

KEYWORDS: Electronic Marketing, Medicine, Drugstore, Media.

INTRODUÇÃO

Em uma sociedade capitalista e globalizada, onde as organizações empresariais são caracterizadas pela busca de um novo mercado, com lançamento de novos produtos e melhorias por meio de ações que visam aumentar o marketing das indústrias farmacêuticas é de sua importância a garantia de que os medicamentos cheguem ao mercado com qualidade e segurança necessária (SOUZA et al., 2011).

Um dos primeiros segmentos a receber atenção dos profissionais de marketing foi a indústria farmacêutica. Os autores ressaltam que os principais itens estudados para atuação do marketing no ramo farmacêutico foram a análise de mercado, os direcionamentos e planejamentos estratégicos e um estudo aprofundado sobre o comportamento do consumidor (ROSENBERG, et al., 2010)

A publicidade faz parte do ciclo de vida dos medicamentos no mercado desde 1825, moldada por leis, meios de divulgação e desenvolvimento de ações de marketing farmacêutico com foco nos negócios e não apenas no custo de produção, mas na visão do cliente que vai consumir o produto ou prescrever (ARAÚJO, 2010).

Diversos produtos, assim como os medicamentos necessitam de propaganda, ou seja, um trabalho promocional forte, com intuito de aumentar a aceitação e venda devido à concorrência e as poucas diferenças no ciclo de vida e nas características das drogas no mercado, sendo o marketing um dos meios na busca da fidelização dos clientes às marcas das indústrias farmacêuticas (PIRES, 2016).

Um dos principais desafios do marketing farmacêutico é identificar as ferramentas imprescindíveis para a conquista do cliente, como ainda, uma ação mais prolongada, o tamanho do comprimido, os melhores resultados operacionais e mais rentabilidade à empresa (COBRA, 2015).

Vale ressaltar que, na busca para entender a dor, a cura e também a relação saúde e doença, deve-se compreender o porquê dos medicamentos os altos investimentos da indústria farmacêutica com propaganda e marketing, e os atores utilizados para essa propaganda são televisão, o rádio, o jornal, o cinema, a revista, o outdoor, o cartaz e diversos tipos de meios de comunicação ao ar livre como a mala direta e por meio da internet (COELHO, 2012).

O grande desafio que se demonstra ao marketing farmacêutico está associado, invariavelmente, à condição e à agilidade que as organizações têm de reinventar seus modelos mentais à luz de uma “nova realidade” de mercado. A chegada de novos laboratórios proporciona direta e indiretamente a geração de novos postos de emprego, incluindo a área de marketing farmacêutico, e para os propagandistas vendedores de medicamentos, que são os profissionais responsáveis pela geração da demanda de medicamentos, através das visitas que fazem aos médicos (COELHO, 2012).

É importante ainda destacar, o aumento do nível de exigência das empresas,

buscando profissionais cada vez mais competentes e “identificados com este mercado” (Souza, Silva, Neto, 2008). Diante de tais fatores e para a organização acompanhar as mudanças do mundo do trabalho, Kobayashi (2010) afirmam que os profissionais devem ser cada vez mais qualificados, atualizados, de forma que os investimentos realizados revertam para manutenção da saúde e competitividade da organização.

No entanto, a falta de estudos destacando como o profissional farmacêutico pode agir na área de marketing, visto que a profissão possui uma grande lista de atribuições e responsabilidades dentro da indústria em determinados setores, entre eles o marketing, onde o farmacêutico realiza pesquisa de mercado para entender e atender as necessidades do consumidor e propor produtos inovadores que valorizem a marca (Kobayashi, 2010).

O trabalho se justifica para buscar conhecimentos sobre o Marketing farmacêutico voltado para o varejo de medicamentos e das habilidades essenciais ao profissional na divulgação e comércio dos produtos farmacêuticos.

O objetivo geral é realizar um estudo sobre a importância do Marketing Farmacêutico no ciclo de vida do produto, estratégias de divulgação e na consolidação da marca demonstrando as habilidades que o farmacêutico deve ter para divulgar os medicamentos no varejo e das publicidades farmacêuticas no Brasil.

Segundo os dados do Conselho Regional de Farmácia (2018), no Tocantins existem 845 farmácias inscritas e 1684 farmacêuticos inscritos. Já estão incluídos no total de farmácias e drogarias privadas. De acordo com o Código Brasileiro de Auto-regulamentação Publicitária o marketing tem um papel essencial para alavancar os serviços farmacêuticos e as especializações, qualificando e motivando os farmacêuticos a empreenderem na procura do sucesso profissional e financeiro e incentivar a publicidade e propaganda em todos os canais de comunicação.

MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia utilizada foi um levantamento das informações através de revisão bibliográfica por meio de consultas a artigos científicos retirados das bases de dados eletrônicas da Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), entre os períodos nos anos de 2009 a 2019. Para tanto, os descritores utilizados nas buscas foram: marketing eletrônico, ética na publicidade, publicidade de medicamentos, legislação do marketing e mídia em todos os canais de comunicação. Não houve restrição de tempo de publicação.

Os critérios de inclusão foram os artigos disponíveis na íntegra *online*, publicados nos idiomas português e/ou inglês, com títulos e resumos indexados nas bases de dados mencionadas e com informações relacionadas a hipótese definida pelo estudo. Os critérios de exclusão foram artigos indisponíveis na íntegra *online*, artigos com título e resumo fora da hipótese definida pelo estudo e artigos com informações muito similares.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca de dados, Fazem parte ainda, publicações de órgãos de regulamentação, decretos, leis e portarias. Foram analisados 20 (vinte) artigos tendo como critério de inclusão os descritores acima mencionados e como exclusão que não compreendam o período estabelecido e que não estejam associados a marketing das propagandas de medicamentos e ainda que fizerem menção a legislação pertinente e em vigor.

Marketing

Uma das metodologias de gestão na lógica empresarial é de que elas não podem ser efetuadas sem integrar uma relevante abordagem comercial. Marketing é um relevante complemento como estratégia competitiva para o seu negócio (AGUIAR, 2009).

Aguiar (2009) relata que o marketing está relacionado mercado alvo e captação, manutenção e fidelização de clientes. Lindon (2014) define marketing como um conjunto de métodos e meios que uma empresa dispõe para vender aos seus produtos aos seus clientes, com rentabilidade.

Evolução do Marketing

A evolução do marketing é um fenômeno que beneficiou diversas empresas, trazendo novas estratégias para divulgar e aumentar a visibilidade das empresas. O marketing visa sempre suprir as necessidades do cliente. Conforme o tempo passa essas necessidades se alteram, com isso nasce o surgimento de novas estratégias de marketing. As fases da evolução do marketing são representações dessas mudanças.

Segundo Kotler, Kartajaya e Setiawan (2010) o marketing evoluciona no decorrer dos anos, incidindo por três etapas que eles titulam de marketing 1.0, 2.0 e 3.0. Gracioso (2007) traz detalhes mostrando que as transformações no marketing são decorrências de três períodos vividos pela sociedade, devido a revolução industrial e tecnológica onde destacou-se a influência nas empresas de incrementarem o marketing.

Logo Boone e Kurtz (2011) analisam que a evolução do marketing se deve a quatro fatores, que são relacionado as vendas, da produção, do relacionamento e do marketing em si onde, o marketing 1.0 era relacionado a era da produção, o marketing 2.0 as eras do marketing e das vendas e o marketing 3.0 a era do relacionamento.

De acordo com Kotler, Kartajaya e Setiawan (2010) no marketing 1.0 o foco é o produto, ou seja, vender os produtos da fábrica para todos os que o desejassem. Para tanto era necessário uma comunicação vertical, sem a troca de informações e assim minimizar os custos e conseqüentemente, os preços. Para melhor exemplificar essa fase destaca-se a frase de Henry Ford “O carro pode ser de qualquer cor, desde que seja preto”.

Cobra (2015, p.26), relata que a atenção dos fabricantes era voltada, especificamente, para a qualidade de seus produtos. Gracioso (2007) assegura que a fase do marketing onde

leva-se em conta apenas a teoria da oferta e procura, não distinguindo como a demanda deve ser criada, corrigindo as diferenças entre a oferta e a procura somente com o ajuste dos preços.

Essa reflexão se devia muito ao exemplo de vida que a população da época tinha, porquanto, a grande pluralidade das pessoas nas cidades não apresentava boas condições financeiras, logo, não tinham dinheiro sobejando para sugerir adquirir o que mais lhe agradava. As compras eram essencialmente por precisão e as empresas se atentavam, fundamentalmente, em aprimorar seus métodos de produção, com o fim de obter custos e, por conseguinte, reduzir seus preços (BOONE; KURTZ, 2011)

O panorama citado principia a transformar ao redor do mundo a partir da década de 1920, incentivado por uma elite em desenvolvimento, que começava a estabelecer produtos e serviços de melhor qualidade. A segunda revolução industrial, chamada por Gracioso (2007, p. 19) de “revolução da alta tecnologia justaposta à produção”, aprimorou o modelo de vida da população.

Com mais dinheiro no bolso os compradores incidiram a comprar mais e, logo, demandar mais das empresas. “Graças a uma renda arbitrária mais alta, as pessoas advieram a comprar mais bens e serviços desnecessários. Contudo, especialmente, calharam a desempenhar mais domínio de opção das marcas e dos fornecedores” (GRACIOSO, 2007, p. 19).

Com o período, as empresas principiam a entender que tem diversos fatores que entusiasma na deliberação de compra do cliente, dentre eles investidas e motivações psicológicas que não estão ligados à lei da oferta e da procura (COBRA, 2015)

As campanhas de marketing tendem um lado mais impulsivo, apostando abordar o coração e pensamento dos consumidores, instituindo neles, anseios de compra, mesmo sem ter a indigência. Isto faz com que os profissionais de marketing incluam uma obrigação de reconhecer melhor seu público alvo. As campanhas de marketing procuram personificar as marcas, arriscando instituir uma relação mais pessoal entre cliente e empresa.

As redes sociais aparecem como fundamentais instrumentos empregadas para abranger este objetivo. O cliente não recebe mais a analogia vertical, ele quer fazer parte do processo. (KOTLER, KARTAJAYA, SETIAWAN, 2010).

Essa terceira fase de revolução da conhecimento, mas dá máxima acuidade para o aumento da probabilidade de apreensão e explicação dos dados, majorando a divisão em segmentos de mercado de uma configuração nunca vista, versando esta nova fase como “a era do indivíduo” (GRACIOSO, 2007).

Essa etapa de era do relacionamento e destacam a indigência de as empresas instituírem relacionamentos intensos e duradouros, não só com os consumidores, mas com todos os stakeholders da empresa, essa nova era põe os consumidores no cerne das atenções da empresa, com o fim de que eles se tornem clientes fixos, porquanto se compreendeu que conquistar novos clientes é mais dispendioso para a empresa do que

sustentar os mesmos (BOONE & KURTZ, 2011)

Medicamentos: aspectos históricos

Embasado nos marcos da evolução terapêutica, fundamentada em fármacos e medicamentos pode-se facilmente afirmar que diversos remédios já existiam desde 1500 a.C segundo quadro a seguir (Quadro 1):

1500 a.C – Papiro de Ebers	Os primeiros registros da medicina egípcia com fórmulas e procedimentos cirúrgicos, combinando conhecimentos de remédios e 700 fórmulas mágicas.
1500 a.C – Papiro de Edwin Smith	Contem conhecimentos da medicina egípcia e é considerado o mais antigo tratado de cirurgia traumática
De 1500 a.C a 1.700	Num período de mais de três milênios, constam poucos registros de conhecimentos inovadores. Prevaleceu nesse longo período, a combinação de conhecimentos de medicina, religião e bruxaria para o tratamento de enfermidades.
1700	A partir desse século, prevaleceu na Europa a medicina com base em produtos naturais. São desta época o resgate organizado das plantas medicinais e a descrição de seus efeitos terapêuticos.
1786	Edward Jenner realiza o primeiro processo de imunização contra a varíola, estabelecendo as bases da terapia preventiva para outras enfermidades, por meio da técnica de vacinação.
1850	Marca a era das patentes nos EUA e a criação dos primeiros laboratórios farmacêuticos com a produção em escala industrial de medicamentos.
1906	Promulgação nos EUA da lei que criou a FDA (Food and Drug Administration) disciplinando o registro e determinando critérios de qualidade de medicamentos disponibilizados à população. Em 1938, foi promulgada a 2ª Lei que reformulou o FDA introduzindo aperfeiçoamentos.
1945 a 1965	Período conhecido como “idade dourada das descobertas” quando inúmeros fármacos foram obtidos por diferentes processos tecnológicos (síntese química, extração, fermentação, etc) colocando à disposição da população uma extensa gama de medicamentos tais como sulfas, antibióticos, esteroides, antiespasmódicos, cardiológicos, etc.
1960 a 1970	Novos regulamentos para disciplinar a produção de medicamentos. Aparecimento dos primeiros fármacos contra o câncer, surgimento dos primeiros dispositivos de entrega dos medicamentos no organismo humano.
1977	Surge na América do Norte e Europa a farmacovigilância imediatamente assimilada pela Organização Mundial de Saúde para avaliar as reações adversas dos medicamentos.

1980	Novos avanços farmacêuticos, incorporando os conhecimentos da farmacocinética para determinar a biodisponibilidade e bioequivalência dos medicamentos
1980	Início da era da Biotecnologia, com base na obtenção de compostos por meio de tecnologia de DNA recombinante.

Quadro 1 - Evolução histórica dos medicamentos

Fonte: Adaptado de Moretto (2016)

Propaganda e publicidade de medicamentos

De acordo com Coelho (2012), a função primordial da propaganda é difundir informações e ideias que possibilitem aos consumidores se informar sobre os produtos e serviços existentes e a sua disposição e, ainda, através da conquista de mais consumidores possibilitar aos anunciantes que os negócios aumentassem.

A definição de propaganda feita pela ANVISA, através da RDC/ANVISA nº 102/00 que diz ser “um conjunto de metodologias empregadas com o objetivo de divulgar informações e promoverem adesão a princípios, ideias visando exercer influência sobre o público por meio de ações que promovam determinado medicamento com fins comerciais” (Brasil, 2000).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde - OMS (2016), o país vendeu 20% de medicamentos essenciais para atendimento à saúde e 35% dos medicamentos comercializados são adquiridos sem receita médica, considerando um problema de saúde pública (DAL PIZZOL et al., 2016).

Por mais que as empresas desejam passar a imagem de que o alvo de suas atividades é a saúde e o bem-estar da sociedade, a prática, particularmente nos países em desenvolvimento, evidencia uma orientação marcadamente dirigida ao retorno econômico e a mídia é a principal ferramenta para motivar a comercialização e formar opinião entre os farmacêuticos e ainda, exercer uma pressão sobre as políticas públicas. Por essas razões, a propaganda de medicamentos é indicada como um dos principais problemas relacionados ao mercado farmacêutico no Brasil (PIRES, 2016).

Um marco fundamental na história da propaganda de medicamentos foi à regulamentação, através da Lei da Vigilância Sanitária de nº 6.360 de setembro de 1976, de vários aspectos acerca dos medicamentos, inclusive a propaganda. Segundo Souza, Silva e Neto (2008), os medicamentos podem ocasionar sérios riscos ao organismo, com intoxicações, seleção de bactérias resistentes, reações de hipersensibilidade, elevar os riscos de neoplasias e outros malefícios.

Jesus (2012) relata que as principais alterações no marketing farmacêutico no Brasil estão intimamente relacionadas à competição, suas formas e modelos. Segundo o autor

muitas dessas transformações estão relacionadas aos tamanhos das equipes de promoção médica, à relevância dos pontos de vendas, às propostas de valor oferecidas e à influência de outras partes interessadas na demanda dos medicamentos.

Pires (2016) destaca que atualmente, as propagandas de medicamentos ocupam um lugar de destaque na mídia, contudo com acompanhamento e maior fiscalização, lembrando que o propagandista age conforme os profissionais que conhecem termos técnicos do medicamento para garantir o padrão da qualidade das informações que são destinados ou prescritos aos seus clientes.

Legislação, Normas e Fiscalização de Medicamentos

Conforme preconizado pela ANVISA (2016) para que ocorra a propaganda de medicamentos na televisão ocorrem regras e informações compulsórias como “ao persistirem os sintomas o médico deverá ser consultado”.

Segundo o Código de Defesa do Consumidor, no artigo 37 que trata de propaganda enganosa que pode levar ao consumidor uma informação errônea e omissa (Pires, 2016). O autor sugere como informação falsa ou omissa, quando os dados relevantes para os produtos afirmam algo que não condiz com a realidade, dando qualidades ao produto diverso do que realmente possui e ainda, caracterizando o anúncio com mais de uma interpretação, portanto, ilícito.

A Constituição Federal do Brasil (Brasil, 1988), em seu artigo 220, relata que a lei deve preconizar os meios legais que afiançam à pessoa e à família a probabilidade de se defenderem da publicidade de produtos, serviços e práticas nocivas à saúde e ao meio ambiente. Ressalta-se que, as modalidades publicitárias possuem restrições de horários para sua veiculação.

No art. 37, do Código de Defesa do Consumidor, a publicidade discriminatória é aquela que incita à violência, se aproveita da deficiência de julgamento e experiência ou que seja capaz de induzir o consumidor a se comportar de maneira perigosa ou ofensiva à saúde ou à segurança (COELHO, 2012)

Os arts. 63 ao 69 do CDC mostra que as sanções penais que são atribuídas a casos de omissão de sinais ostensivos sobre a periculosidade de produtos nas embalagens, invólucros ou publicidade. As penas podem ser detenção e multa e ainda são passíveis de ação pública incondicionada. Já nas sanções administrativas, pode ocorrer a suspensão liminar da publicidade e a cominação de multa, além do meio cautelar de controle que é a contrapropaganda (ROSENBERG, et al., 2010)

A Lei n. 9782/99 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária reforça o que já foi preconizado na Constituição Federal de 1988 em relação de monitoração e a fiscalização da publicidade de medicamentos (Anvisa, 2004).

Pires (2016) ressaltam que uma das exigências para ingressar nesse mercado, deve possuir nível superior completo e alguns laboratórios exigem que tal formação seja na área

de saúde, como farmácia e biomedicina. O conhecimento técnico e prático por parte do profissional é básico para convencer os médicos sobre os benefícios e as propriedades dos medicamentos, por isso a informação passada com credibilidade promove maiores prescrições quando o profissional está aprimorado.

Alguns laboratórios possuem indicadores objetivos e mensuráveis para avaliar o quanto investem em treinamento e desenvolvimento e o quanto faturam com o aumento das vendas, de modo a analisar e avaliar os resultados qualitativos e quantitativos (JESUS, 2012)

CONCLUSÃO

Neste trabalho verificou-se que o Marketing demonstrou sua importância das empresas e sua participação no mercado. Isso é um excelente sinal de que um cada vez maior número de clientes tem deixado de comprar nas farmácias concorrentes e tem se rendido ao melhor atendimento somado ao melhor preço.

Utilização das ferramentas disponíveis para manter o controle financeiro para aplicar investimentos nas ações de marketing interno e externo para que junto uma boa gestão de pessoas, ao lado de um eficiente controle na armazenagem dos produtos e uma justa e correta precificação dos produtos, a farmácia tenha sucesso no seu crescimento. A pesquisa demonstrou que a organização tem obtido êxito ao se utilizar do controle alcançado por estas ferramentas e que tem possibilitado um planejamento estratégico para a implementação de ações para conquistar ainda mais mercado.

REFERÊNCIAS

AGUIAR A, **A Gestão da Farmácia – Ultrapassar os novos desafios**. Lisboa, Hollyfar, 2009.

ARAÚJO, L. U. **Medicamentos genéricos no Brasil: panorama histórico e legislação**. Rev Panam Salud Publica. 2010; 480–492.

ANVISA; **Agência Nacional de Vigilância**; 2016. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br> Acesso em 01 abr.2019: 21h45.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Propagandas de Medicamentos no Brasil**. 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/propaganda/apresenta_projeto_monitora.pdf>. Acesso em: 01 abr.2019: 21h45.

BOONE, L. E.; KURTZ, D. L. **Marketing Contemporâneo**.8. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2011.

BRASIL. **Lei nº. 9782, de 26 de janeiro de 1999**. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, v. 1, n. 18, 27 de janeiro de 1999.

Ministério da Saúde. Agência Nacional de **Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 102, de 30 de novembro de 2000**. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=11079>>. Acesso

em: 01 abr 2019

Constituição da República Federativa do Brasil: Organização de Alexandre de Moraes. 16.ed. São Paulo: Atlas, 1988

Conselho Federal de Farmácia. A Assistência Farmacêutica no SUS. CFF, Brasília, 2016, 60p.

COBRA, M. **Marketing Básico:** uma abordagem brasileira, 4. ed. São Paulo: Atlas, 2015

COELHO, C. S. Publicidade enganosa e abusiva frente ao Código de Defesa do Consumidor. **Jus Navigandi**, Teresina, v. 6, 2012.

CRF **Conselho Regional de Farmácia do Tocantins.** 2018 Disponível em: <http://www.crfto.gov.br> acesso em 27 nov 2019

CRUZ, P. S; CARAMONA, Margarida; GUERREIRO, Mara Pereira. Uma reflexão sobre a automedicação e medicamentos não sujeitos a receita médica em Portugal. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 7, n. 2, p. 83-90, 2015.

DAL PIZZOL, T.da S, DAVIES, I. A.; RYALS, L. J.; HOLT, S. Adesão a lista de medicamentos essenciais em municípios de três estados brasileiros. **Cadernos de saúde pública.** Rio de Janeiro. Vol. 26, no. 4 (abr. 2016), p. 827-836, 2016.

GRACIOSO, Francisco. **Marketing, uma Experiência Brasileira.** São Paulo: Cultrix, 2007

JESUS, R. A. **Marketing Farmacêutico, o Propagandista e o Medicamento Genérico no Composto de Produtos da Indústria Farmacêutica no Rio de Janeiro e São Paulo.** In: Simpósio de Excelência em Gestão e Tecnologia, 2012, Rio de Janeiro.

KOBAYASHI, R. M. Desenvolvendo competências profissionais dos enfermeiros em serviço. **Revista Brasileira de Enfermagem**, vol. 63, n. 2, abril, 2010.

KOTLER, P.; **Princípios de marketing.** 9ª ed. São Paulo: Pearson/Pearson/Prentice Hall, 2010

KOTLER, Philip. KARTAJAYA, Hermawan; SETIAWAN, Iwan. **Marketing 3.0:** As forças que estão definindo o novo marketing centrado no ser humano. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LINDON, M. **A Importância da Comunicação no Marketing Farmacêutico.** Faculdade de Economia da Universidade do Porto, 2014.

MORETTO, LD. A história dos medicamentos: a fantástica evolução. **Ciências Farmacêuticas.** UPPharma, v. 1 Jul/Ago, 2016.

PIRES, C V. **As mais diversas formas de propaganda enganosa.** 2016. Disponível em: <<https://www.jusbrasil.com.br/artigos/?ref=navbar>> Acesso em: 18 de maio de 2019.

ROSENBERG, G.; FONSECA, M. G. D.; AVILA, L. A. **Análise comparativa da concentração industrial e de turnover da indústria farmacêutica no Brasil para os segmentos de medicamentos de marca e genéricos.** Editora Economia e Sociedade, Campinas, v. 19, n. 1 (38), p. 107-134, abr. 2010.

SOUSA, H W.O; SILVA, J L.; NETO, M S. A importância do profissional farmacêutico no combate à automedicação no Brasil. **Revista eletrônica de farmácia**, v. 5, n. 1, 2008.

SOUZA, PMJ, ZHOU, K. Z., BROWN, J. R., e DEV, C. S. Market orientation, competitive advantage, and performance: A demand-based perspective. **Journal of business research**, 62(11), 1063-1070, 2011.

CAPÍTULO 3

ANÁLISE DE PRESCRIÇÕES DE ANTI-INFLAMATÓRIOS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL – BRASIL

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 04/06/2020

Quezia dos Santos Belarmino

Universidade de Brasília
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/0921768353837905>

Alexandre Vaz Machado

Secretaria de Saúde do Distrito Federal
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/2291665071028328>

Amanda Bastos Rocha

Universidade de Brasília
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/4101194240879604>

Dyana Lemes Radinz

Universidade de Brasília
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/0532132454850284>

Renata Garcia Carneiro

Secretaria de Saúde do Distrito Federal
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/3491372908755740>

Rodrigo Fonseca Lima

Secretaria de Saúde do Distrito Federal/
Universidade de Brasília
Brasília – DF
<http://lattes.cnpq.br/5375500536905450>

RESUMO: Objetivo: Analisar prescrições de anti-inflamatórios em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) do Distrito Federal (Brasil). **Metodologia:** Pesquisa de cunho transversal em que foram

analisadas as prescrições de anti-inflamatórios dentre 431 prescrições referentes ao período de fevereiro a julho de 2019 (quantidade definida a partir da média local de demanda de atendimento). **Resultados:** Foram analisadas 68 prescrições contendo pelo menos um anti-inflamatório. A maior parte dos pacientes cujas prescrições foram analisadas era de mulheres (n=50; 73,5%) e de adultos jovens entre 20 a 59 anos (n=33; 48,6%). A maioria das prescrições foi elaborada por médico (n=54; 79,4%) e era manual (n=48; 70,6%). Um total de 71 anti-inflamatórios foram prescritos, sendo que, deles, 55 (77,5%) foram efetivamente dispensados. Dos anti-inflamatórios prescritos, menos da metade (n=34; 47,9%) continha as informações completas de concentração, dose, forma farmacêutica, posologia, tempo de tratamento e via de administração. Quase metade (n=35; 49,3%) dos anti-inflamatórios prescritos continha alguma abreviatura, siglas e/ou símbolos considerados inadequados do ponto de vista de segurança do paciente. Mais de um quarto dos anti-inflamatórios prescritos continham expressões vagas e foram prescritos com pelo menos uma medida não métrica. Pouco mais de um terço dos anti-inflamatórios foram prescritos com alguma orientação para uso (n=24; 33,8%). O anti-inflamatório mais prescrito foi o ibuprofeno (n=40; 56,3%) e pouco mais de um terço dos anti-inflamatórios prescritos eram esteroidais, com destaque à prednisona (n=8; 11,3%). Foram evidenciadas 23 interações medicamentosas potenciais em 16 prescrições (23,5%), sendo 10 delas consideradas como de severidade importante. **Conclusões:** Tais dados permitem

concluir que há problemas importantes relacionados à prescrição de anti-inflamatórios na UBS em questão na perspectiva de gestão de risco, clínica e logística, chamando atenção para a necessidade de reorganização dos serviços relacionados ao processo de utilização de medicamentos visando seu uso racional e seguro.

PALAVRAS-CHAVE: Atenção Primária à Saúde; Assistência Farmacêutica; Prescrições de Medicamentos; Anti-inflamatórios.

ANALYSIS OF ANTI-INFLAMMATORY PRESCRIPTIONS IN A BASIC HEALTH UNIT OF DISTRITO FEDERAL – BRAZIL

ABSTRACT: Objective: The aim of this study was to analyze anti-inflammatory prescriptions in a Basic Health Unit (UBS) in Distrito Federal (Brazil). **Methodology:** Cross-sectional research in which anti-inflammatory prescriptions were analyzed among 431 prescriptions for the period from February to July 2019 (quantity defined based on the local average of demand for care). **Results:** There were analyzed 68 prescriptions containing at least one anti-inflammatory. Most of the patients whose prescriptions were analyzed were women (n = 50; 73.5%) and young adults between 20 and 59 years old (n = 33; 48.6%). Most of the prescriptions were made by a physician (n = 54; 79.4%) and were manual (n = 48; 70.6%). A total of 71 anti-inflammatory drugs were prescribed, of which 55 (77.5%) were effectively dispensed. Of the anti-inflammatory drugs prescribed, less than half (n = 34; 47.9%) contained complete information on concentration, dose, pharmaceutical form, dosage, treatment time and route of administration. Almost half (n = 35; 49.3%) of the prescribed anti-inflammatories contained some abbreviation, acronyms and / or symbols considered inappropriate from the point of view of patient safety. More than a quarter of the prescribed anti-inflammatory drugs contained vague expressions and were prescribed with at least one non-metric measure. Just over a third of the anti-inflammatory drugs were prescribed with some guidance for use (n = 24; 33.8%). The most prescribed anti-inflammatory was ibuprofen (n = 40; 56.3%) and just over a third of the prescribed anti-inflammatory drugs were steroidal, with emphasis on prednisone (n = 8; 11.3%). There were 23 potential drug interactions in 16 prescriptions (23.5%), 10 of which were considered to be severe. **Conclusions:** Such data allow the conclusion that there are important problems related to the prescription of anti-inflammatory drugs in the UBS in question from the perspective of risk management, clinic and logistics, calling attention to the need to reorganize the services related to the process of using medicines in order to rational and safe use.

KEYWORDS: Primary Health Care; Pharmaceutical Services; Drug Prescriptions; Anti-Inflammatory Agents.

INTRODUÇÃO

No contexto da Atenção Primária à Saúde (APS), as Unidades Básicas de Saúde (UBS) constituem a principal porta de entrada do sistema de assistência à saúde em nosso país e visam, assim, ofertar um serviço de boa qualidade para a população, buscando cumprir os seus papéis de resolutividade, coordenação e responsabilização (FACCHINI; TOMASI; DILÉLIO, 2018).

A APS enquanto conjunto de serviços de saúde que envolvem ações integradas de promoção, prevenção, proteção, diagnóstico e tratamento, além de cuidados paliativos e atividades de vigilância em saúde (BRASIL, 2017) remete necessariamente a uma assistência integral que envolve uma equipe multiprofissional.

Desse modo, cabe ressaltar que a presença do farmacêutico nos serviços de atenção primária é essencial para garantir a comunicação efetiva e o estabelecimento de relações interpessoais de forma a aumentar a probabilidade de sucesso nas intervenções em um contexto interdisciplinar. Além disso, é importante destacar o papel do farmacêutico na prevenção de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), os quais são comuns e classificados como a principal causa de eventos adversos (MELO; CASTRO, 2017).

Independentemente do contexto assistencial, os medicamentos tem uma ampla importância do ponto de vista econômico e sanitário, com necessidade de discussão sobre seu acesso (COSTA *et al.*, 2017). No entanto, para além disso, é importante discutir sobre a racionalidade associada ao uso desses medicamentos, especialmente aqueles cujo contexto normativo e cultural favorece o uso irracional como, por exemplo, os anti-inflamatórios (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012), dentre os quais, há destaque para os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e para os corticoides.

No Brasil, vários anti-inflamatórios, principalmente os AINE, são usados frequentemente de maneira irracional mediante automedicação, desconsiderando restrições de indicação, efeitos adversos e interações medicamentosas potenciais (IMP) com outros fármacos (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012).

São múltiplos os riscos da utilização exacerbada de anti-inflamatórios: riscos cardiovasculares, renais, hepáticos, trombóticos, gastrointestinais, gestacionais e fetais (PINHEIRO; WANNMACHER, 2012). Além disso, devem ser considerados os efeitos de IMP com os anti-inflamatórios incluindo medicamentos comumente usados na APS, como anti-hipertensivos e antidiabéticos (KATZUNG, 2003).

Considerando o grupo de anti-inflamatórios e seus efeitos adversos associados, é imprescindível o conhecimento acerca da utilização e racionalidade no processo de utilização desses medicamentos, iniciando pela prescrição e passando pelo serviço farmacêutico de dispensação, processos importantes e que se configuram como barreiras de segurança. A prescrição, enquanto processo inicial, configura-se como um fator importante para o sucesso terapêutico sendo essencial ser avaliada na perspectiva de legal, de gestão de riscos, gestão da clínica e da gestão logística considerando a importância de garantia do seu acesso (FARIAS *et al.*, 2007).

Nesse contexto, o objetivo dessa pesquisa foi analisar prescrições de anti-inflamatórios em uma Unidade Básica de Saúde do Distrito Federal quanto a aspectos técnicos e legais e do ponto de vista de gestão de risco na perspectiva de segurança do paciente.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa transversal de cunho avaliativo envolvendo análise documental (de prescrição) realizada em uma Unidade Básica de Saúde (UBS) do Distrito Federal. A UBS onde a pesquisa foi realizada conta com atividades de dispensação de medicamentos pela farmácia, desde que apresentados os documentos necessários. Os medicamentos dispensados correspondem àqueles previstos na lista de medicamentos essenciais para a APS do Distrito Federal.

A amostra analisada foi proveniente de prescrições de medicamentos arquivadas pela farmácia da UBS em questão no período de fevereiro a julho de 2019. Para definição da quantidade de prescrições, foi realizado cálculo partindo da média local de demanda de atendimento (média de 5000 receitas apresentadas no serviço por mês), considerando nível de confiança de 95% (margem de erro de 5%). A esse quantitativo foi acrescentado 10% para antecipar eventuais perdas, o que resultou em 431 prescrições, as quais foram definidas de forma aleatória considerando o total de prescrições arquivadas por mês de maneira proporcional.

Foram incluídas somente as prescrições com segundas vias arquivadas e separadas por mês e ano em que foram atendidas e, para atendimento dos objetivos desse estudo, foram analisadas somente as prescrições contendo anti-inflamatórios.

Foi realizada uma coleta inicial de dados (teste-piloto) para adequação de um instrumento informatizado de coleta de dados disponibilizado via *Google Drive*[®]. Cada prescrição recebeu uma identificação através de um código único e os dados coletados foram os previstos no formulário envolvendo variáveis relacionadas aos pacientes (idade e sexo), às prescrições (origem da prescrição – público e privado, tipo de prescritor, adequação legal, legibilidade e adequação quanto a aspectos relacionados à segurança do paciente), aos medicamentos prescritos (medicamento, concentração, forma farmacêutica, dose, posologia, duração de tratamento e orientações de uso, bem como sua disponibilidade no serviço (desabastecimento ou medicamento não previsto na lista de medicamentos essenciais do Distrito Federal)).

Para análise da adequação legal e dos aspectos relacionados à segurança do paciente foram considerados os parâmetros obrigatórios previstos na portaria de âmbito local (DISTRITO FEDERAL, 2014), no Protocolo de Segurança do Paciente quanto à prescrição, uso e administração de medicamentos da Secretaria de Saúde do Distrito Federal e nos boletins do Instituto de Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (do inglês, *ISMP*) sobre indicadores para avaliação da prescrição, do uso e da administração de medicamentos e sobre erros de medicação associados a abreviaturas, siglas e símbolos (INSTITUTO DE PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS, 2014; 2015; 2016).

As IMP foram analisadas a partir da base de dados *Micromedex* e foram caracterizadas conforme severidade, possível consequência clínica, documentação, tipo de

interação e sugestão de manejo. Para tal, foram considerados somente os medicamentos de uso sistêmico. Os anti-inflamatórios foram agrupados de acordo com as categorias terapêuticas, conforme seu princípio ativo, de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)* (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2019).

O formulário informatizado permitiu a construção de um banco de dados no Excel® para armazenamento e análise dos dados após pré-teste. O banco de dados foi validado pelos pesquisadores no sentido de verificação de informações inconsistentes e/ou dúbias antes da análise dos dados. A descrição das variáveis categóricas foi realizada por meio do cálculo das frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas foram reportadas pela média (\pm desvio padrão).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília enquanto instituição proponente (parecer número 3.557.751) e pelo CEP da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (FEPECS/SES/DF) enquanto coparticipante (parecer número 3.667.198).

RESULTADOS

Foram analisadas 68 prescrições contendo pelo menos um anti-inflamatório. A maioria dos pacientes cujas prescrições foram analisadas era de mulheres ($n=50$; 73,5%) e de adultos jovens na faixa etária de 20 a 59 anos ($n=33$; 48,6%).

A maior parte das prescrições foi elaborada por médico ($n=54$; 79,4%) e era do tipo manual ($n=48$; 70,6%). Pouco mais da metade das prescrições contendo anti-inflamatório foi atendida na íntegra ($n=38$; 55,9%) e a média de medicamentos por prescrição foi de três. Dos 190 medicamentos prescritos nos documentos analisados, 71 eram anti-inflamatórios sendo 55 (77,5%) efetivamente dispensados (nove não dispensados por não estarem na REME-DF e sete por desabastecimento).

A maior parte das prescrições era legível ($n=64$; 94,1%) e nenhuma prescrição continha rasura. Das 68 prescrições, 45 (66,2%) continham todos os itens considerados obrigatórios (data, identificação/ nome do paciente, carimbo/ identificação do prescritor e identificação da instituição).

Dos 71 anti-inflamatórios prescritos, menos da metade ($n=34$; 47,9%) continha as informações completas de concentração, dose, forma farmacêutica, posologia, tempo de tratamento e via de administração. Aproximadamente metade dos anti-inflamatórios prescritos continha alguma abreviatura, siglas e/ou símbolos considerados inadequados do ponto de vista de segurança do paciente ($n=35$; 49,3%), sendo a maioria deles relacionados à forma farmacêutica e à frequência de doses. Mais de um quarto dos anti-inflamatórios prescritos continham expressões vagas e foram prescritos com pelo menos uma medida não métrica (a mais comum foi frasco). Pouco mais de um terço dos anti-inflamatórios

foram prescritos com alguma orientação para uso (n=24; 33,8%) e as especificações por tipo de orientação estão apresentadas na tabela 1.

Todas as expressões vagas eram relacionadas a não especificação da condição clínica determinante para o uso de medicamento. Dos 71 anti-inflamatórios prescritos, 13 (18,3%; quatro corticoides sistêmicos, um corticoide tópico, um corticoide inalatório e sete AINE) continham em sua prescrição a expressão “uso contínuo”.

Variáveis	N (%)
Anti-inflamatórios prescritos com informação de	
Concentração	68 (95,8)
Dose	62 (87,3)
Forma farmacêutica	69 (97,2)
Posologia	69 (97,2)
Tempo de tratamento	40 (56,3)
Via de administração	66 (92,3)
Anti-inflamatórios prescritos com abreviaturas, siglas e/ou símbolos relacionados à	35 (49,3)
Forma farmacêutica	12 (16,9)
Frequência de doses	9 (12,7)
Frequência de doses e à forma farmacêutica	8 (11,3)
Unidade	4 (5,6)
Unidade e à frequência de doses	1 (1,4)
Anti-inflamatórios prescritos contendo expressões vagas	19 (26,8)
Anti-inflamatórios prescritos com medidas não métricas	19 (26,8)
Bisnaga	1 (1,4)
Frasco	5 (7,0)
Frasco e gotas	4 (5,6)
Frasco e jato	1 (1,4)
Gotas	2 (2,8)
Jato	5 (7,0)
Tube	1 (1,4)
Anti-inflamatórios prescritos com alguma orientação	24 (33,8)
Condição clínica definida para uso	1 (1,4)
Condição clínica indefinida para uso	7 (9,9)
Modo de usar o medicamento	8 (11,3)
Período/ horário de administração	7 (9,9)
Período/ horário de administração e sinalização de interferência de alimento	1 (1,4)

Tabela 1 – Caracterização das prescrições contendo anti-inflamatório quanto a aspectos relacionados à segurança do paciente. Distrito Federal, 2019.

Fonte: Autoria própria.

Amostra relacionada ao total de anti-inflamatórios prescritos (71).

Dentre os AINE, o mais prescrito foi o ibuprofeno (n=40; 56,3%). Pouco mais de um terço dos anti-inflamatórios prescritos eram esteroidais, com destaque à prednisona (n=8; 11,3%). A distribuição dos anti-inflamatórios por faixa etária pode ser observada na tabela 2.

Anti-inflamatórios	Classificação ATC 0 – 9 N	Faixa etária (anos)				Total N (%)
		10 – 19 N	20 – 59 N	60 ou mais N		
Esteroidais						26 (36,6)
Uso inalatório						7 (9,9)
Beclometasona	R01AD01	0	0	3	0	3 (4,2)
Budesonida	R01AD05	0	0	2	1	3 (4,2)
Fluticasona	R01AD08	1	0	0	0	1 (1,4)
Uso tópico						8 (11,3)
Betametasona	D07CC04	0	0	1	1	2 (2,8)
Dexametasona	D07AB19	1	0	2	1	4 (5,6)
Hidrocortisona	D07AA02	0	0	1	1	2 (2,8)
Uso sistêmico						11 (15,5)
Dexametasona	H02AB02	0	0	0	1	1 (1,4)
Prednisona	H02AB07	0	2	4	2	8 (11,3)
Prednisolona	H02AB06	2	0	0	0	2 (2,8)
Não esteroidais						45 (63,4)
Ibuprofeno	M01AE01	5	8	16	11	40 (56,3)
Naproxeno	M01AE02	0	0	0	1	1 (1,4)
Nimesulida	M01AX17	0	0	3	0	3 (4,2)
Tenoxicam	M01AC02	0	0	1	0	1 (1,4)
TOTAL (N (%))	-	9 (12,6)	10 (14,1)	33 (46,5)	19 (26,8)	71 (100,0)

Tabela 2 – Anti-inflamatórios prescritos por faixa etária. Distrito Federal, 2019

Fonte: autoria própria.

ATC: do inglês, *Anatomical Therapeutic Chemical Classification*.

Amostra relacionada ao total de anti-inflamatórios prescritos (71).

Foram evidenciadas 23 IMP em 16 prescrições (23,5% das prescrições), sendo 10 delas consideradas como de severidade importante. Os medicamentos envolvidos, caracterização dos pacientes com IMP, as possíveis consequências clínicas, documentação,

classificação e manejo das IMP estão apresentadas na

IMP/ caracterização do(s) paciente(s)	Possível consequência clínica	Documentação	Classificação
Severidade moderada (n=13)			
Ibuprofeno + Losartana (n=2) Idoso (61 anos); indicação de uso contínuo do AINE Idoso (66 anos); indicação de uso contínuo do AINE	Pode haver disfunção renal por → da produção de prostaglandinas renais e/ou → da PA	Excelente	Dinâmica
Tenoxicam + Losartana (n=1) Adulto jovem (37 anos)	Pode haver disfunção renal por → da produção de prostaglandinas renais e/ou → da PA	Excelente	Dinâmica
Prednisona + AAS (n=4) Adulto jovem (50 anos); Adulto jovem (56 anos); Idoso (61 anos); indicação de uso contínuo do corticoide; Idoso (62 anos); indicação de uso contínuo do corticoide	→ do risco de efeitos sobre sistema gastrointestinal (como úlcera gástrica)	Boa	Dinâmica
Prednisona + AAS (n=4) Adulto jovem (50 anos); Adulto jovem (56 anos); Idoso (61 anos); indicação de uso contínuo do corticoide; Idoso (62 anos); indicação de uso contínuo do corticoide	Prednisona pode → o <i>clearance</i> do AAS e → sua concentração sérica	Boa	Cinética
Prednisona + Propranolol (n=1) Adulto jovem (50 anos)	Prednisona pode → o metabolismo hepático do propranolol e → seu efeito	Fraca	Cinética
Ibuprofeno + Norfloxacino (n=1) Adulto jovem (32 anos)	→ o risco de estimulação do SNC e de tontura	Fraca	Dinâmica
Severidade importante (n=10)			

Dexametasona + Naproxeno (n=1) Idoso (68 anos) em quimioterapia	→ do risco de efeitos sobre sistema gastrointestinal (como úlcera gástrica)	Fraca	Dinâmica
Ibuprofeno + AAS (n=1) Idoso (61 anos); indicação de uso contínuo do AINE	Pode haver → do efeito do AAS, → do risco de sangramento e → do risco de eventos cardiovasculares	Boa	Dinâmica
Ibuprofeno + Dipirona (n=3) Criança (três anos); Adulto jovem (44 anos); Idoso (80 anos)	→ risco de toxicidade gastrointestinal, incluindo sangramento grave	Fraca	Dinâmica
Ibuprofeno + Furosemida (n=1) Idoso (84 anos); indicação de uso contínuo do AINE	Possível → do efeito da furosemida e nefrotoxicidade por → da síntese de prostaglandinas renais	Boa	Dinâmica
Ibuprofeno + Indapamida (n=2) Idoso (61 anos); indicação de uso contínuo do AINE Idoso (66 anos); indicação de uso contínuo do AINE	Possível → do efeito da indapamida e possível nefrotoxicidade por → da síntese de prostaglandinas renais	Boa	Dinâmica
Prednisona + Dipirona (n=1) Adulto jovem (44 anos); indicação de uso contínuo do corticoide	→ risco de úlcera gastrointestinal ou sangramento	Fraca	Dinâmica
Tenoxicam + Indapamida (n=1) Adulto jovem (37 anos)	Possível → do efeito diurético da indapamida e possível nefrotoxicidade por → da síntese de prostaglandinas renais	Boa	Dinâmica

Tabela 3 – Descrição das IMP envolvendo anti-inflamatórios evidenciadas. Distrito Federal, 2019.

Fonte: Autoria própria.

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: anti-inflamatório não esteroidal; IMP: Interação Medicamentosa Potencial; PA: pressão arterial; → : aumento; → : redução.

DISCUSSÃO

No SUS o acesso da população aos medicamentos se dá através da prescrição emitida por profissional habilitado (LOFHOLM, KATZUNGK; 2003), constituindo-se em um documento legal através do qual os profissionais que prescrevem e dispensam o medicamento (PEPE, CASTRO; 2000). Diante disso, as prescrições devem seguir alguns critérios para garantir a adequada compreensão das informações que contêm.

Ao verificar os aspectos legais da prescrição, o nome do usuário foi a variável mais presente, semelhante ao evidenciado por Bontempo *et al.* (2003) no estudo realizado em Contagem/MG em três farmácias comunitárias do SUS. Valadão *et al.* (2009) encontraram o nome do usuário em todas as prescrições de uma UBS de Coronel Fabriciano/MG, demonstrando que esse item geralmente encontra-se presente, o que facilita a oferta de informações ao usuário. No que se refere às informações relacionadas ao médico prescritor, Bontempo *et al.* (2003) verificaram que a assinatura estava presente em 99,6% das prescrições, semelhante ao evidenciado no presente estudo. A presença do carimbo e número de inscrição no conselho estiveram presentes na maioria das prescrições, com muita semelhança ao estudo de Mastroianni (2009), realizado em Araraquara/ SP.

A ausência significativa de informações relacionadas à concentração do medicamento, tempo de tratamento, ausência de orientação de uso, e uso de abreviaturas observadas, sugerem a necessidade urgente de implantação de um sistema eficaz que garanta uma prescrição segura.

Os dados encontrados em relação ao perfil de utilização de anti-inflamatórios foram semelhantes aos resultados obtidos por Ev, Guimarães & Castro (2008), que evidenciaram que o ibuprofeno foi o anti-inflamatório mais prescrito na UBS do Município de Ouro Preto, Minas Gerais.

Preocupa o fato da maioria das prescrições analisadas não possuírem orientação ao modo de uso e a duração do tratamento, e traz a necessidade de uma maior atenção por parte do serviço farmacêutico relacionado à dispensação desses medicamentos. Segundo Mota *et al.* (2010) o uso indiscriminado desses medicamentos pode representar riscos à saúde dos usuários, pois os mesmos podem resultar em interações medicamentosas e causar efeitos adversos (KRAVCHETE; 2002). De acordo com Centro de Informação Tecnológica do Rio Grande do Sul, por exemplo, os AINE foram responsáveis por 440 intoxicações no Estado em 2010 destas 220 foram causadas pelo uso de ibuprofeno.

Dos anti-inflamatórios esteroidais prescritos, a prednisona foi a que teve maior destaque e, uma das possíveis justificativas se refere ao fato de ser um corticoide de ação intermediária para o tratamento de asma, por prevenir casos de nova crise em curto prazo e hospitalizações e sua ampla disponibilidade na farmácia básica do SUS (ROWE *et al.*, 2007).

Os anti-inflamatórios destacam-se como uma das classes mais prescritas e fatores

como sexo e idade são amplamente discutidos nos estudos relacionados ao consumo dessa classe terapêutica. A maior utilização de medicamentos por mulheres pode estar ligada a questões de ordem biológica, psicológica e sociocultural (LOYOLA FILHO *et al.*, 2005). Os dados encontrados nessa pesquisa são concordantes com tais descrições, visto que uma prevalência de anti-inflamatórios foi verificada entre as mulheres, as quais tendem a procurar mais os serviços de saúde, como evidenciado em outros estudos (PINHEIRO *et al.*, 2002).

Os anti-inflamatórios esteroidais tem efeitos adversos relacionados com o tipo de preparação, horário, dose, duração, via e esquema de administração, idade e sexo, doença de base, associação com medicamentos que interferem na sua ação e o perfil individual de sensibilidade (FAIÇAL; UEHARA, 1998). Dos 50 anti-inflamatórios prescritos, nove continham em sua prescrição a expressão “uso contínuo”. O uso contínuo desses medicamentos pode prejudicar a saúde dos pacientes pela sua ação intensa no organismo, podendo ocasionar outros problemas de saúde. O recomendável é a utilização por um curto período de tempo, sendo que a retirada dos corticoides deve ser gradualmente para evitar efeitos adversos graves (FAIÇAL; UEHARA, 1998), mas, especificidades do paciente devem ser consideradas, o que remete à necessidade de um acompanhamento farmacoterapêutico.

Das prescrições analisadas, metade continha abreviações, siglas e/ou símbolos. Além disso, mais de um quarto continham expressões vagas. De uso comum, simplificam a redação, mas, podem gerar dúvidas e interpretações equivocadas, podendo comprometer a comunicação entre os profissionais que prestam assistência ao paciente e causar graves erros de medicação. A escrita pouco legível e a existência de abreviaturas semelhantes com diferentes significados, ou de significados distintos para uma única abreviatura aumentam a possibilidade de ocorrência de erro (LÓPEZ; MUÑOZ; HURLÉ, 2004).

Outro fator importante do ponto de vista de segurança no uso de medicamentos é o risco de interações medicamentosas (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002). Foram evidenciadas 23 IMP, sendo 10 delas consideradas de severidade importante. As interações medicamentosas, quando causam danos, estão entre os eventos adversos evitáveis (MELO, 2010).

A orientação farmacêutica aos pacientes sobre o uso correto dos medicamentos e a participação ativa no processo de utilização de medicamentos no contexto da equipe interdisciplinar são peças fundamentais para diminuição da prescrição inadequada de medicamentos, impactando positivamente em IMP além de melhorar da qualidade de vida dos pacientes (OENNING; OLIVEIRA; BLATT, 2011).

Este trabalho teve algumas limitações. Além das inerentes a estudos transversais de base documental, houve limitação quanto à amostra. Apesar do desenho amostral ter permitido uma coleta de dados de prescrições em quantidade representativa em termos estatísticos, não houve adequação da amostra quanto às prescrições que envolviam anti-

inflamatórios, de modo que a amostra analisada no presente estudo não é representativa de prescrições contendo anti-inflamatórios considerando o período do estudo, muito embora os resultados já apontem contextos importantes de intervenção no serviço.

CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos através da análise das prescrições de anti-inflamatórios, observou-se uma boa proporção de atendimento ao preconizado quanto às exigências legais. Porém, a falta de informações importantes do ponto de vista clínico somada à presença de abreviaturas, siglas e/ou símbolos considerados inadequados do ponto de vista de segurança do paciente, além de expressões vagas e medidas não métricas e baixa proporção de anti-inflamatórios prescritos com alguma orientação para uso deve ser considerada na perspectiva de gestão de risco no contexto da UBS em questão. Somado a isso, foram evidenciadas IMP importantes do ponto de vista clínico.

Tais dados permitem concluir que há necessidade de reorganização dos serviços farmacêuticos com vistas a executarem atividades de cunho assistencial para além de atividades gerenciais e de cunho estritamente normativo de forma complementar à equipe, favorecendo, dessa forma maior racionalidade, segurança e qualidade no processo de utilização do medicamento.

Assim, o farmacêutico se configura como um profissional que pode contribuir em todas as etapas do processo para a promoção de uma terapia medicamentosa adequada, desde a seleção dos medicamentos mais utilizados para a inclusão nas listas padronizadas, respeitando os critérios de segurança e qualidade, no armazenamento até a oferta de orientações sobre os medicamentos aos usuários, principalmente quando inserido em uma equipe interdisciplinar que busca desenvolver suas atividades de forma adequada para obter os resultados desejados.

REFERÊNCIAS

BRASIL. **Portaria nº 2436 de 21 de setembro de 2017.** Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, 2017.

BONTEMPO, V. L.; COELHO, M. C.; CHAVER, J. G.; PEREIRA, L. A. M.; BRACCINI, C. M. **Análise das prescrições geradas pelas equipes do PSF e das Unidades de Atendimento Imediato, em dois distritos sanitários do município de Contagem/MG.** Bol Pneumol Sanit 2003; 11(2): 17-24.

COSTA, C. M. F.N.; SILVEIRA, M. R.; GUERRA JUNIOR, A. A.; COSTA, E. A.; ACURCIO, F. A.; GUIBU, I. A. *et al.* **Utilização de medicamento pelos usuários da atenção primária do Sistema Único de Saúde.** Rev Saude Publica. 2017;51 Supl 2:18s.

DISTRITO FEDERAL. **Portaria nº 250 de 17 de dezembro de 2014.** Dispõe sobre normas técnicas e administrativas relacionadas à prescrição e fornecimento de medicamentos e produtos para a saúde da Assistência Farmacêutica Básica, no âmbito da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

Diário Oficial do Distrito Federal, Brasília, 2014.

EV, L. S.; GUIMARÃES, A. G.; CASTRO, V. S. **Avaliação das prescrições dispensadas em uma unidade básica de saúde do município de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil.** Latin American Journal of Pharmacy. 2008; 27(4):543-547.

FACCHINI, L.A.; TOMASI, E.; DILÉLIO, A. S. **Qualidade da Atenção Primária à Saúde no Brasil: avanços, desafios e perspectivas.** Saúde Debate: Rio de Janeiro, v. 42, n 1, p. 208-223, 2018.

FAIÇAL, S.; UEHARA, M. H. **Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides.** Rev Ass Med Bras. 1998; 44:69-74.

FARIAS, A. D.; CARDOSO, M. A. A.; MEDEIROS, A. C. D.; BELÉM, L. F.; SIMÕES, M. O. S. **Indicadores de prescrição médica nas unidades básicas de Saúde da Família no município de Campina Grande, PB. Campina Grande – PB.** Revista Brasileira Epidemiologia. 2007; 10 (2): 149-15.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. **Medicamentos Potencialmente Perigosos de uso hospitalar e ambulatorial – Listas atualizadas 2015.** Boletim ISMP-Brasil v. 4, n. 3, p. 1–8, 2015.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. **Nomes De Medicamentos Com Grafia Ou Som Semelhantes: Como Evitar Os Erros?** Boletim ISMP Brasil v. 3, n. 6, p. 3–7, 2014.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. **Programa Nacional de Segurança do Paciente: indicadores para avaliação da prescrição, do uso e da administração de medicamentos – Parte II.** Boletim ISPM Brasil v. 5, n. 2, p. 1–8, 2016.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica.** 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, S.A, 2003, p. 518-542.

KRAVCHETE D. **Antiinflamatórios não-hormonais.** In: SILVA P. Farmacologia. 6ªed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A; 2002. p.556-565.

LOFHOLM, P. W.; KATZUNG, B. G. **Prescrição Racional & Elaboração da Prescrição.** In: KATZUNG, B. G. Farmacologia Básica e Aplicada. 8ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A; 2003. p. 957-964.

LOYOLA FILHO, A. I.; UCHOA, E; FIRMO, J. O. A.; LIMA-COSTA, M. F. **A population-based study on use of medications by elderly Brazilians: the Bambuí Health and Aging Study (BHAS).** Cad Saúde Pública. 2005;21(2): 545-553.

LÓPEZ, M. J. O.; MUÑOZ, R. M.; HURLÉ, A. D. **Seguridad de medicamentos. Abreviaturas, símbolos y expresiones de dosis asociados a errores de medicación.** Farm Hosp. 2004; 28(2):141-144.

MASTROIANNI, P. C. **Análise dos aspectos legais das prescrições de medicamentos.** Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2009; 30(2):173-176.

MELO, D. O. **Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para**

identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2010.

MELO, D. O.; CASTRO, L. L. C. **A contribuição do farmacêutico para a promoção do acesso e uso racional de medicamentos essenciais no SUS.** *Ciência & Saúde Coletiva*. 2017; 22 (1): 235–244.

MOTA, P. M.; LIMA, A. L. Z.; COELHO, E.; PAULA, E. M. X.; FURINI, A. A. C. **Estudo sobre a utilização de antiinflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista.** *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2010; 31(2):157-163.

OENNING, D.; OLIVEIRA, B. V.; BLATT, C. R. **Conhecimento dos pacientes sobre os medicamentos prescritos após consulta médica e dispensação.** *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16(7):3277-3283.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO, M. A. **Guia Zanini-Oga de Interações Medicamentosas.** 1ª ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification - ATC Code.** Oslo; 2019. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

PEPE, V. L. E.; CASTRO, C. G. S. O. **A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico.** *Cad Saúde Pública* 2000; 16(3):815-822.

PINHEIRO, R. S.; VIACAVA, F.; TRAVASSOS, C.; BRITO, A. S. **Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil.** *Cien Saude Colet*. 2002; 7(4):687-707.

PINHEIRO, R. M.; WANNMACHER, L. **Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides.** In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Uso Racional de Medicamentos Temas Relacionados*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. p. 41-50.

ROWE, B. H.; SPOONER, C.; DUCHARME, F.; BRETZLAFF, J.; BOTA, G. **Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma.** *The Cochrane Library*; 2007. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD000195>. Acesso em nov. 2019.

VALADÃO, A. F.; MOREIRA, A. L. P.; ANDRADE, L. C.; PIRES, C. A.; FIRMINO K. F.; BRUM, C. A. **Prescrição médica: um foco nos erros de prescrição.** *Rev Bras Farm* 2009; 90(4):340-343.

CAPÍTULO 4

PERFIL TERAPÊUTICO DA DIABETES GESTACIONAL

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 05/06/2020

Imperatriz – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1330856701471879>

Karina da Silva Sousa

Instituição: Discente pela Faculdade de
Imperatriz – FACIMPWYDEN.
Imperatriz – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/5354798871500226>

Camila Sousa Cunha

Instituição: Discente pela Faculdade de
Imperatriz – FACIMPWYDEN.
Imperatriz – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/1325028753843289>

Dalila da Silva Sousa

Instituto de Ensino Superior do Sul do
Maranhão – IESMA
Imperatriz – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/1676672639776546>

Rayssa Gabrielle Pereira de Castro Bueno

Universidade de Taubaté (UNITAU)
Conselho Regional de Farmácia do Estado do
Maranhão (CRF-MA)
Faculdade de Imperatriz (FACIMP/WYDEN)
Imperatriz – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/1182685720684213>

Talita Pinho Marcelino

Instituto Nordeste de Ensino Superior e Pós-
Graduação (INESPO). Faculdade de Imperatriz
Imperatriz – Maranhão
<http://lattes.cnpq.br/7670676520052663>

Caroline Amélia Gonçalves

Universidade de São Paulo (USP)
Faculdade de Imperatriz (FACIMP/WYDEN)

RESUMO: A Diabetes é um distúrbio metabólico caracterizado pelo aumento da glicose, devido um problema na insulina por motivos de problemas na ação ou na produção, ou até mesmo em ambas. Esse estudo tem como objetivo investigar uma das doenças que mais crescem no Brasil, a Diabetes Gestacional, também conhecida como Diabetes Mellitus Gestacional ou apenas pela sigla (DMG), estudos apontam um grande crescimento no número de casos registrados no período gestacional. Essa pesquisa trata-se de um estudo descritivo e explorativo, com caráter de revisão bibliográfica e de abordagem qualitativa, a qual utilizou as seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO). A Diabetes Mellitus Gestacional apresentam duas formas de tratamento o tratamento não farmacológico, que abordam dieta e exercícios físicos; e o farmacológico, que utiliza como medicamentos a metformina e glibenclamida como medicamentos seguros para serem utilizados durante a gravidez. Concluímos que, a DMG traz consigo grandes riscos para a saúde, que pode e deve ser tratada com auxílio de profissionais com o intuito de precaver as complicações que podem ocorrer tanto mãe como no feto.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes gestacional. Tratamento não farmacológico. Tratamento farmacológico.

Therapeutic Profile of Gestational Diabetes

ABSTRACT: Diabetes is a metabolic disorder characterized by an increase in glucose, due to a problem with insulin due to problems in action or production, or even both. This study aims to investigate one of the fastest growing diseases in Brazil, Gestational Diabetes, also known as Gestational Diabetes Mellitus or just by the acronym (DMG), studies point to a great increase in the number of cases registered in the gestational period. This research is a descriptive and exploratory study, with a bibliographic review and a qualitative approach, which used the following databases: Virtual Health Library (VHL), Scientific Electronic Library Online (SciELO). Gestational Diabetes Mellitus presents two forms of treatment, non-pharmacological treatment, which address diet and physical exercises; and pharmacological, which uses metformin and glibenclamide as safe drugs to be used during pregnancy. We conclude that DMG brings with it great health risks, which can and should be treated with the help of professionals in order to prevent complications that may occur both in mother and fetus.

KEYWORDS: Gestational diabetes. Non-pharmacological treatment. Pharmacological treatment.

1 | INTRODUÇÃO

A Diabetes tornou-se uma doença comum atualmente, devido o aumento dos casos, sendo um distúrbio metabólico que se demonstra pelo aumento da glicemia sanguínea, por defeitos na ação da insulina, na produção ou em ambas. A Diabetes possui diversas classificações com diferentes etiologias: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), e outros tipos específicos de Diabetes Mellitus (DM) e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) (POSSA; OLIVEIRA, 2019).

A DMG também pode ser definida como qualquer intolerância à glicose, de valor variável, com diagnóstico e reconhecimento primordialmente durante a gravidez. Tornando-se um dos distúrbios metabólicos mais recorrente durante a gestação, com percentual de 3 a 13% das gestações. E no Brasil, têm predominância de DMG de 7,6% nas gestantes com idade acima de 20 anos (MORAIS *et al.*, 2019).

Semelhante a DM2, a DMG está associada tanto a resistência insulínica quando a redução da função das células beta. Como as demais DM, a fisiopatologia da doença não foi completamente elucidada, mas se pressupõe que a mesma surja por predisposição genética, idade da mãe avançada, fatores ambientais, como o ganho de peso excessivo no período da gravidez, estresse, e elevação de hormônios antagonistas da insulina (POSSA; OLIVEIRA, 2019).

Portanto a DMG é tida como um risco para complicações na gestação como parto prematuro, pré-eclâmpsia, recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) e macrossômicos (peso superior a 4 kg na gestação a termo) ou restrição de crescimento intrauterino, lesão durante o parto, hipoglicemia neonatal e eventualmente maior incidência de partos cesarianos (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Atualmente o diagnóstico para a DMG baseia-se no estudo do Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome que correlacionou os valores de glicemia materna e a morbidade materna, fetal e neonatal. O diagnóstico é estabelecido em dois momentos temporais distintos. Durante o primeiro trimestre, se recomenda a avaliação da glicemia plasmática em jejum e, se o resultado for inferior a 92 mg/dL, deve-se realizar o teste de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose, entre as 24 e 28 semanas de gestação. Após o diagnóstico de DMG a grávida deve ser encaminhada a um hospital de apoio perinatal (MIRANDA *et al.*, 2017).

Portanto de acordo com o panorama citado, vimos a necessidade de explanar sobre o tratamento utilizado para o controle glicêmico de maneira a prevenir as complicações no recém-nascido decorrentes do descontrole insulínico da gestante. Segundo as literaturas disponíveis desde 2016 a 2019, enfatizando a importância do farmacêutico na assistência a gestante.

2 | MÉTODO

A presente pesquisa trata-se de estudo descritivo e exploratório, com característica de revisão bibliográfica, com abordagem qualitativa. A pesquisa de artigos se sucedeu nas seguintes bases de dados, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e dados da Sociedade Brasileira de Diabetes. Utilizaram-se as palavras chaves: Tratamento, Diabetes Mellitus Gestacional, Farmacêutico na Diabetes, Insulinoterapia, Tratamento não farmacológico, Tratamento farmacológico, Metformina, Glibenclamida, Diagnóstico, para proceder a pesquisa e filtragem de trabalhos nessas bases de dados supracitadas, onde buscaram-se artigos com a faixa de publicação de 2016 a 2019, buscando demonstrar as publicações que aconteceram nestes últimos anos. Artigos em português, publicados em revistas e jornais nacionais, usando como critério de avaliação artigos completos e que contemplasse o tema norteador dessa pesquisa.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento da DMG preza pela diminuição do aparecimento de complicações maternas e fetais, principalmente a macrosomia, a pré-eclâmpsia, parto cesáreo e depósitos de gorduras no neonato. Atualmente o tratamento consiste em medidas não farmacológicas que incluem dieta e atividade física; e medidas farmacológicas com hipoglicemiantes orais e insulina (HOFF *et al.*, 2018).

3.1 Tratamento não farmacológico da Diabetes

O acompanhamento nutricional deve ocorrer durante todo o tratamento da DMG. A primeira etapa do tratamento não farmacológico consiste na dieta, a qual é personalizada de acordo com o estado nutricional, histórico clínico, hábitos alimentares e socioeconômico

da grávida. A dieta deve ser elaborada por um nutricionista. E a mesma deve ter equilíbrio de nutrientes necessários para a saúde de mãe e filho (SCMALFUSS; BANILHA, 2015). O valor calórico total deverá ser dividido ao longo do dia em 3 refeições principais, 2-3 lanches ao longo do dia. E a dieta deve ser equilibrada em: 50-55% de carboidratos, 30% de gorduras e 15-20% de proteínas. E a segunda etapa consiste na prática de atividade física, preferindo a marcha, por pelo menos 30 minutos diários se possível no período pós-prandial (MAYER, 2017; HOFF *et al.*, 2018; OLIVEIRA, 2016; SOUSA *et al.*, 2017; SBD, 2017-2018).

Desse modo, se torna visível a importância do profissional da saúde em orientar a gestante sobre sua alimentação, reconhecendo suas queixas e apreensões, além de facilitar as adaptações da dieta aos alimentos indicados, pois assim facilita o alcance do êxito no tratamento e evitando a necessidade da terapia com insulina (SCHMALFUSS; BANILHA, 2015).

De acordo com um estudo realizado com gestantes avaliando o perfil alimentar, notou-se um maior percentual de gestantes no padrão “saudável” ao contrário do proposto pelas literaturas. Na literatura, há discordância de resultados. Segundo este estudo, sugere-se que uma alimentação rica em frutas e vegetais promovam um efeito protetor ao aparecimento da DMG, por meio da baixa densidade energética e carga glicêmica e elevado teor de antioxidante desses alimentos. No entanto hábitos alimentares são característicos de cada população, etnia e predisposição genética (ZUCCOLOTTO *et al.*, 2019).

A atividade física age reduzindo a intolerância à glicose por meio da restrição cardiovascular, induzindo o aumento da ligação e afinidade da insulina ao seu receptor através da redução da circunferência abdominal, elevação dos transportadores de glicose sensíveis à insulina no músculo, diminuição dos níveis de ácidos graxos livres e elevação do fluxo sanguíneo nos tecidos sensíveis a insulina. E com a prática frequente de atividade física há uma maior quantidade de transportadores de glicose no músculo (OLIVEIRA, 2016).

3.2 Tratamento farmacológico da Diabetes

A indicação de fármacos por médicos durante o período gestacional precisa de cautela, pois alguns medicamentos podem atravessar a barreira placentária ocasionando danos ao feto. Prefere-se a não prescrição de fármacos até o fim do primeiro trimestre afim de evitar efeitos teratogênicos. Justificado pelo fato de que, durante esse período há uma intensa divisão celular para a formação de tecidos e órgãos, sendo capaz de aparecer má formações no feto ou até mesmo interromper a gestação. Para o início da terapia com fármacos a DMG é determinada por glicemia de jejum maior ou igual a 105 mg/dL, a pós-prandial de uma hora maior ou igual a 140 mg/dL e valor de duas horas, maior ou igual a 120 mg/dL (OLIVEIRA, 2016).

3.3 Insulinoterapia

Quando o índice glicêmico não é alcançado com as medidas não farmacológicas, a insulina é vista como o padrão-ouro da DMG. Porque ela consegue normalizar os níveis glicêmicos e reduzindo assim o aparecimento de complicações da DMG. A barreira placentária quase não é cruzada pela insulina, com isso o feto fica protegido das complicações mediada pela interação da droga. Originalmente as insulinas NPH e Regular são as de escolha para o uso durante a gestação. No entanto, os análogos de ação ultrarrápida como Lispro e Aspart demonstram ser seguros e facilitam o controle pós-prandial e diminui os episódios de hipoglicemia, o oposto da insulina Regular. Os análogos de ação prolongada como Glargina e a Detemir também podem ser usados, apesar de não serem utilizados amplamente durante a gestação (HOFF *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2016; SBD, 2017-2018).

Sabe-se, que existem diversos fatores que reduzem a adesão das pacientes e também a efetividade do tratamento. A exemplo medo da aplicação das injeções, episódios de hipoglicemia, custo terapêutico elevado e a baixa capacidade cognitiva da paciente. Mesmo que a insulina seja a preferida no manejo da DMG na maioria das gestantes, nem sempre é o manejo adequado (HOFF *et al.*, 2016).

A utilização da insulina só é feita quando a dieta e exercícios físicos não resultam nos seguintes valores de glicemia: jejum inferior a 95 mg/dL e pós-prandial de uma hora menor que 140 mg/dL ou pós-prandial de duas horas inferior a 120 mg/dL. A recomendação da dose inicial no tratamento da DMG é de 0,5 U/kg, que podem ser utilizadas em 9 uma ou mais doses por dia. Além da monitorização da glicemia materna, o tratamento com insulina é recomendado quando a circunferência abdominal do feto é maior ou igual ao percentil 75. Quando a hiperglicemia for prandial ou de jejum, é indicada a insulina de longa ação (NPH), se for pós-prandial, é indicada a de ação rápida (regular) é aconselhada (KUNZENDORFF *et al.*, 2017).

Teles *et al.* (2018), sugere diferentes doses de insulina para o início do tratamento da DMG segundo as taxas de obesidade, raça, grau de hiperglicemia e de outros critérios demográfico. As doses terapêuticas variam de 0,7 a 2,0 U/kg/dia. Já em pacientes consideradas extremamente obesas, a dose inicial de insulina pode variar de 1,5 a 2 U/kg/dia, as maiores doses de insulina são administradas em pacientes obesas (TELES *et al.*, 2018).

3.4 Hipoglicemiantes

Mesmo com a comprovação da eficácia e segurança da insulina durante a gestação, há ainda os inconvenientes da administração parenteral, manuseio para administração da droga e a necessidade de refrigeração para o armazenamento. Além do custo relativamente maior do que os hipoglicemiantes orais. E como resultado, têm avido um aumento no

número de estudos sobre a eficácia e a segurança dos agentes hipoglicemiantes orais, principalmente a glibenclamida e a metformina, na gestação (ALMEIDA *et al.*, 2016).

Mediante o número crescente de estudos sobre a metformina, não consta efeitos nocivos materno-fetais durante a gestação. Sendo que a bula, por determinação da ANVISA, classifica a metformina como categoria B, significando que os estudos feitos em animais não demonstraram risco fetal, necessita realizar trabalhos controlados em mulheres ou animais grávidos, de acordo com um estudo randomizado controlado observou que a utilização da metformina a partir do segundo trimestre foi seguro para binômio mãe-filho em mulheres com DMG (SBD, 2017-2018).

A metformina é vista como um medicamento seguro e eficaz para utilização durante toda a gravidez, com efeito análogo ao da insulina na gestação. Sendo bem tolerada na gestação e o reajuste da dose é quase inexistente, como também a suspensão da droga por conta dos efeitos adversos. É indicado principalmente para gestantes na faixa etária de 18 a 45 anos, com gestação de 20 e 33 semanas e glicemia de jejum <140 mg/dL (ALMEIDA *et al.*, 2016).

A utilização da metformina tem sido feita em vários países do mundo: na gestação, no controle da diabetes, no tratamento da resistência periférica à insulina na síndrome de ovários policísticos pré-gestacional, resultando em gestações em uso do medicamento e exposição do feto a metformina. No entanto, não foram descritos efeitos teratogênicos (CALIXTO, 2017).

Há um histórico da metformina no tratamento da infertilidade em mulheres com a síndrome de ovários policísticos, também foi testada contra a insulina no tratamento da DMG, e demonstrou segurança e eficácia parecidos ao da insulina. Porém, cerca de 46% das gestantes em terapia com metformina precisam associar a insulina para alcançar os níveis glicêmicos esperados. Ao contrário da glibenclamida, a metformina não ocasiona hipoglicemia e poder até reduzir o ganho de peso materno. Observou-se também a redução no período gestacional de nascimento no grupo de metformina, sendo em torno de 37 semanas (GUTTIER, 2017).

Já a glibenclamida também é considerada como a melhor alternativa entre as sulfonilureias para uso em gestantes, pois apresenta uma passagem mínima através da placenta humana e não há episódios de hipoglicemia neonatal em estudos clínicos. Sua segurança é garantida quando tomada a partir do segundo trimestre de gestação. Mediante a isso, entende-se o número crescente em estudos que preconizam sua indicação com alternativa ao uso da insulina no tratamento do DMG. As gestantes indicadas para utilizarem este medicamento devem ter uma gestação única, glicemia de jejum de <140 mg/dL e idade gestacional entre 11 e 33 semanas. Quando os índices glicêmicos não são alcançados em duas semanas com a dose máxima de glibenclamida, se recomenda a substituição pela insulina (ALMEIDA *et al.*, 2016).

Estudos recentes sobre a glibenclamida demonstram que ela está associada com

elevação do risco de hipoglicemia neo-natal, maior ganho de peso materno, macrossomia (aumento de peso neonatal), enfatizando a necessidade de precauções quando indicada. Ambos os medicamentos, metformina e glibenclamida, atravessam a barreira placentária. Um estudo avaliou crianças expostas a metformina na fase intrauterina, mas, não caracterizou riscos de complicações. Outros hipoglicemiantes orais são contraindicados (SBD, 2017-2018; GUTTIER, 2017).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A diabetes mellitus gestacional tornou-se uma doença que afeta diversas mulheres com suscetibilidade genética e exposição a fatores de risco. Mediada por defeitos na ação da insulina, na sua produção ou em ambas. Essa comorbidade atinge diretamente o binómio mãe-feto por suas complicações quando os níveis glicêmicos não são atingidos. Levando ao acometimento de complicações na gestação tais como: nascimento pré-termo, pré-eclâmpsia, recém-nascidos grandes para idade gestacional, macrossomia, restrição de crescimento intrauterino, lesão durante o parto, hipoglicemia neonatal e eventualmente prevalência de partos cesáreos. Este estudo teve como foco a avaliação do tratamento utilizado na DMG, consistindo em dois tipos: medidas não farmacológicas e medidas farmacológicas.

Sobre as medidas não farmacológicas foi perceptível o manejo das gestantes com a dieta e exercícios físicos. O qual as gestantes são acompanhadas pelo nutricionista para a confecção da dieta de acordo o perfil socioeconômico da gestante e hábitos alimentares. E a prática de exercícios físicos, pois reduz intolerância à glicose, pois induz a afinidade da insulina ao seu receptor elevando o transporte de glicose. Já o tratamento farmacológico consiste na insulino terapia e os hipoglicemiantes orais. A insulino terapia é iniciada quando as medidas não farmacológicas não atingem os níveis glicêmicos desejados, além de que a insulina é segura para o feto pois praticamente não atravessa a barreira placentária. No entanto, há uma dificuldade para a adesão desse tratamento devido ao incomodo das diversas doses por via parenteral, episódios de hipoglicemia e o elevado custo de tratamento.

Os hipoglicemiantes temos dois representantes: a metformina e a glibenclamida. A metformina é vista como uma medicação segura e eficaz para o uso na gravidez, não representa risco de má formação no feto e também não causa complicações na gestante. A glibenclamida também é conhecida pela sua segurança e efetividade para o controle glicêmico, mas de acordo com estudos recentes tem sido associada com risco de hipoglicemia neo-natal, ganho de peso da gestante, macrossomia, e é enfatizado a necessidade precauções quando o seu se torna recomendado.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Matheus Macêdo *et al.* **TRATAMENTOS E CUIDADOS NA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA.** 2016.

CALIXTO, Aline Costa. **METFORMINA NA GESTAÇÃO: REFLEXÃO À LUZ DA LITERATURA E SEU USO NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG.** 2017. 61 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Perinatologia., Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018. São Paulo: Editora Científica Cannad, 2017. Mensal. Isbn: 978-85-93746-02-4.

GUTTIER, Laís Trevisan de Andrade. **Diabetes mellitus gestacional: perfis glicêmicos e desfechos da gestação.** 2017. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

HOFF, Laerson *et al.* **Diabetes mellitus gestacional – diagnóstico e manejo.** 2018.

KUNZENDORFF, Bruna Aurich *et al.* **A INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NO PERÍODO GESTACIONAL COMO FATOR DE RISCO.** 2017. Disponível em: <<http://www.pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/406/338>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

MARTINS, Andressa Gomes. **DIABETES GESTACIONAL E SUAS REPERCUSSÕES NO RECÉM-NASCIDO.** 2018. 22 f. TCC (Graduação) - Curso de Enfermagem, Faculdade Anhanguera, Santa Bárbara D'oeste, 2018.

MAYER, Gabriel Ernesto. **Diabetes Mellitus Gestacional: O PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO COMO TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO.** 2017. 35 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Educação Física, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Rio Claro, 2017.

MIRANDA, Alexandra *et al.* Diabetes Gestacional: Avaliação dos Desfechos Maternos, Fetais e Neonatais. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Braga-Portugal, v. 12, n. 1, p.36-44, jul. 2017.

MORAIS, Amanda Moreira de *et al.* Perfil e conhecimento de gestantes sobre o diabetes mellitus gestacional. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 9, n. 2, maio 2019. ISSN 2238-3360.

OLIVEIRA, Larissa Cano de *et al.* AUDITORIA DE UM SERVIÇO DE ATENDIMENTO DE GESTANTES PORTADORAS DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL. **Saúde e Pesquisa**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.513-520, 21 out. 2019. Centro Universitario de Maringa. <http://dx.doi.org/10.17765/2176-9206.2019v12n3p513-520>.

OLIVEIRA, Thiago Souza. **DIABETES GESTACIONAL.** 2016. 33 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, 2016.

POSSA, Gisele de Oliveira Krubniki; OLIVEIRA, Thais Latansio de. OCORRÊNCIA DO DIABETE MELLITUS GESTACIONAL EM USUÁRIAS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE PONTA GROSSA/PR. **Visão Acadêmica**, [S.l.], v. 20, n. 1, maio 2019. ISSN 1518-8361.

SCHMALFUSS, Joice Moreira; BONILHA, Ana Lucia de Lourenzi. Implicações das restrições alimentares na vida diária de mulheres com diabetes melito gestacional. **Revista Enfermagem Uerj**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 1, p.39-44, 13 mar. 2015. Semestral. Universidade de Estado do Rio de Janeiro. <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2015.5712>.

SOUSA, Alessandra Lima de *et al.* Hábitos alimentares saudáveis na prevenção da diabetes gestacional. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s.l.], v. , n. 10, p.1005-1012, 2018. Revista Eletronica Acervo Saude. http://dx.doi.org/10.25248/reas135_2018.

TELES, Aline Eneida Lima *et al.* **RELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E A DOSE DE MEDICAÇÃO HIPOGLICEMIANTE (INSULINA OU METFORMINA) EM PACIENTES COM DIABETES GESTACIONAL**. 2018. 29 f. TCC (Graduação) - Curso de Medicina, Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, 2018.

ZUCCOLOTTO, Daniela Cristina Candelas *et al.* Dietary patterns of pregnant women, maternal excessive body weight and gestational diabetes. **Revista de Saúde Pública**, Ribeirão Preto, v. 53, n. 52, p.1-11, 26 jun. 2019. Universidade de Sao Paulo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBiUSP. <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053000909>.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB (DCJ): UM ESTUDO SOBRE ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 12/08/2020

Rafaela da Silva Mendes

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/8105721989819123>

Mounike Rosa Santos

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/4046190932212760>

João Leonardo Rodrigues Mendonça Dias

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1573025187078527>

Sérgio de Mendonça

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9482625774233084>

Luana Guimarães da Silva

Faculdade Mauá de Brasília
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3029834683554415>

Paulo Celso Pardi

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3312867103739083>

Lucas Alves de Freitas

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6805139465700015>

RESUMO: A DCJ, uma doença neurodegenerativa, rara e fatal. Causada por uma glicoproteína chamada Príon (proteinaceous Infectious Particles – PrPSc). A doença de Creutzfeldt-Jakob obtém de três formas de ser portador: Esporádica, Genética e adquirida ou infecciosa (Iatrogênica). No caso da genética, não se sabia explicar como uma proteína que é desprovida de material genético pudesse se replicar. O príon é codificado no genoma do hospedeiro, no braço curto do cromossomo 20, onde a ocorrência de uma mutação poderá dar origem à proteína modificada. Localizada em redor das células do SNC, os príons mutantes utilizavam dos príons normais para poder fazer a replicação, assim crescendo o número dessa proteína infectante ao redor das células e acometendo a lise da parede celular, acarretando a vácuos e espongiiformes. A doença acomete ao paciente uma certeza de morte em 90%, logo que o não existe um diagnóstico pré-mortem, pois é feito ao decorrer dos sintomas observados. Já adquirida a doença, o paciente passa por três fases: Prodrômica, Estado e Terminal, durando em média de 6 meses a 1 ano e 5 meses. Assim como DCJ, existem também outras variações de encefalopatias espongiiformes, como a Kuru, EEB, Gerstmann-Straussler-Scheinker.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Creutzfeldt-Jakob; Príon; Encefalopatia espongiiforme.

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE
(CJD): A STUDY ON TRANSMISSIBLE
SPONGIFORM ENCEPHALOPATHIES

ABSTRACT: CJD (Creutzfeldt-Jakob diseases),

a rare and fatal neurodegenerative disease. This disorder is caused by a glycoprotein called Prion (proteinaceous Infectious Particles - PrPSc). The Creutzfeldt-Jakob disease gets from three forms of being a carrier: Sporadic, Genetic and acquired or infectious (Iatrogenic). In the case of genetics, knew how to explain how a protein that is devoid of genetic material could replicate itself. The prion is encoded in the host's genome, in the short arm of the chromosome 20, where the occurrence of a mutation may give rise to the protein modified. Located around the CNS cells, the mutant prions used the normal prions to be able to replicate, thus increasing the number of this infective protein around the cells and affecting the lysis of cell wall, causing voids and spongiforms. The disease affects the certainty of death in 90%, as soon as there is no diagnosis pre-mortem, because it is done during the observed symptoms. Already acquired disease, the patient goes through three phases: Prodromic, State and Terminal, lasting on average from 6 months to 1 year and 5 months. Like CJD, there are also other variations of spongiform encephalopathies, such as Kuru, BSE, Gerstmann-Straussler-Scheinker.

KEYWORDS: Creutzfeldt-Jakob disease; Prion; Spongiform encephalopathy.

1 | INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob, é uma variação das encefalopatias espongiformes (vácuos e placas floridas) neuropatologia causada pelo Prion mutante (PrPSc). A proteína Príon celular (PrPc) é a isoforma normal da proteína infecciosa denominada Príon ou PrPSc (PEREDA, 2007).

Os primeiros casos apareceram em 1996 no Reino Unido, em 1998 a OMS decidiu elaborar uma vigilância em torno de produtos e gados importados (KATSUYA; BASSIT, 2008) seus sintomas são notórios por se tratar de disfunções motoras e demência, levando em 90% dos casos o óbito.

A grande incidência de casos envolvendo a DCJ, levou a grandes autores a escrever artigos que hoje servirão de banco de dados para estudos futuros como esse. Descrita primeiramente por Creutzfeldt 1920 e por Jakob 1921, pode apresentar caráter autossômico dominante, contágio iatrogênico ou apresentar caráter esporádico (PEREDA, 2007).

Essa patologia acomete homens e animais e não é descartada uma nova ocorrência de surtos de EET em todo o mundo. A patologia esta englobada em diversificadas áreas da saúde, porém os profissionais da Biomedicina têm papel crucial no diagnóstico clínico da doença. As áreas em que o biomédico pode atuar no decorrer do diagnóstico da DCJ: Microbiologia, Análises clínicas, Imagenologia (excluída a interpretação), bioquímica e biologia molecular (KATSUYA; BASSIT, 2008), todas de acordo com as normas do CFBM/ CRBM.

O objetivo do trabalho foi elaborar um estudo global da DCJ, incluindo dados quantitativos e principais referências ressaltando a atividade do biomédico no diagnóstico da doença de Creutzfeldt-Jakob.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo do tipo Revisão de Literatura, realizado através de livros e publicações disponíveis em bases de dados das bibliotecas virtuais: LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos) e Google acadêmico. Foi usado como critério de inclusão, artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre os anos 2003 e 2017, sendo as palavras chaves utilizadas: Doença de Creutzfeldt - Jakob, DCJ, doença da vaca louca, encefalopatia espongiformes

3 | PRÍONS

Príons são pequenas partículas de proteína infecciosa que resistem a qualquer procedimento que atacam os ácidos nucleicos. Já que até o presente momento, não foi detectada nenhuma associação de príons com vírus. PrPC é uma proteína de superfície celular, codificada pelo gene (Prnp) presente no cromossomo 20 em humanos (PEREDA, 2007).

De acordo com EDUARDO; KATSUYA e BASSIT (2008) afirmam sobre a potencialidade do agente à resistência:

Sabe-se que o agente é altamente estável e resistente ao congelamento, ressecamento e calor do cozimento normal, da pasteurização e da esterilização à temperatura e tempo usuais. Assim, o prion é resistente a 90°C/1h, em calor seco a 160°C/24h e autoclavagem 126°C/2h (proteínas normalmente coagulam-se a temperaturas superiores a 60°C).

A proteína Príon é composta de príon proteíne PrP no qual são compostos encontrados na membrana das células, mais abundante em neurônios.

Para a PrP se tornar infecciosa é necessário um processo pós-tradicional, onde há a conversão de proteínas normais em isoformas infecciosas, embora segundo Pereda (2007) as proteínas príon para se replicar se interagem com uma outra proteína chamada Vitronectina (Vn), uma proteína que está ligada com processos metabólicos, adesão celular e mecanismos de defesa. Apesar da PrPSc estar rodeada de outros tipos de proteínas, apenas a Vn é capaz de se interagir. Com as alterações observadas na molécula, sinais neuroprotetores e de diferenciação neuronal não são fornecidos, obtendo-se a patologia por perda de função da PrPc (PEREDA,2007). Logo, toda a proteína existente em torno da parede celular se torna infectante, acarretando o surgimento de placas e deterioração neuronal. Logo, o PrP passa a ser PrPSc onde o “Sc” se refere a tremor, Scarpie.

4 I ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS (EET)

As Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis - (EET), são doenças neurodegenerativas que afetam o sistema nervoso central como um todo, sendo causadas basicamente por uma proteína anormal (originada a partir de uma alteração de uma proteína normal do hospedeiro) que se acumula podendo ocorrer em diversas espécies, sendo que após a instalação e manifestação de quadro clínico costuma ser fatal. Seu difícil diagnóstico faz com que muitas vezes o diagnóstico só seja após o surgimento dos sinais degenerativos (MINISTÉRIO, 2008).

4.1 Encefalopatia espongiformes bovina

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (EBB), também conhecido como o “mal da vaca louca”, a doença foi relatada em torno de 20 países, onde a maioria dos casos tenham sido encontrados na Grã-Bretanha. Em estudos foram constatados que já havia casos da doença na década de 70, onde no início os principais alvos da doença eram vacas leiteiras com mais de 3 anos (YASUDA; SCAFF, 2004).

O animal infectado apresenta algumas alterações no estado mental, tais como nervosismo e agressividade, má coordenação dos membros durante a marcha, dificuldade em se levantar logo, interferindo na capacidade de se alimentar. É questão de tempo ser necessário o sacrifício do animal, em cerca de 3 semanas, pois o animal já não corresponde a nenhum estímulo de tratamento (MINISTÉRIO, 2008).

4.2 Doença Kuru

Essa foi a primeira causada por príons, é uma das variações das Encefalites Espongiformes Transmissíveis. Deu início na Nova Guiné, na década de 50, onde existia uma tribo de canibais e sua transmissão e contaminação foi feita a partir de feridas abertas e ingestão de carne humana contaminada. Na época o tecido muscular é distribuído aos jovens guerreiros e os ossos, tecido nervoso e vísceras eram distribuídos aos idosos e mulheres eram as principais vítimas do Kuru. Os sintomas aparecem rapidamente e a progressão dela também vem com rapidez, onde podem levar a óbito em média de 3 a 12 meses (EDUARDO; KATSUYA; BASSIT, 2008).

4.3 Gerstmann-Straussler-Scheinker

A doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker ocorre em humanos de origem hereditária embora seja rara ela é caracterizada por uma descoordenação muscular e demência está associada a uma mutação no gene que codifica para a proteína normal (PrPC). A morte do paciente que apresenta essa doença vem com 2 a 6 anos após apresentar os sintomas. Cerca de 50 famílias com essa doença foram identificadas até a alguns anos atrás (FERREIRA, 2012).

4.4 Scrapie

Segundo McGowan (2003), o primeiro aparecimento da doença priônica deu início há 200 anos atrás, com o recente reconhecimento em ovelhas, uma doença dermatológica e neurológica com final fatal. O termo scrapie vem da palavra inglesa scrape, que tem o significado de roçar ou de tirar algo raspando.

A Scrapie era conhecida por pecuaristas como Zoonose e foi caracterizada pelo surgimento de prurido constante, no qual leva o animal a esfregar-se em árvores ou cercas de contenção, assim aliviando-se do prurido. Com a evolução dos alívios do animal, ocasiona-se a evolução para a progressiva paralisia motora, tremores, fasciculação e óbito do animal. Alguns estudos demonstraram que os cérebros dos animais apresentaram sinais com padrões semelhantes ao Alzheimer em humanos, o que poderia associar o Alzheimer como uma doença de origem priônica.

4.5 Doença de Creutzfeldt-Jakob

A doença de Creutzfeldt-Jakob denomina-se por uma das encefalopatias espongiformes transmissíveis, causada por uma partícula protéica com capacidade infectante. Os chamados Príons (PrPc) são glicoproteínas que já existem no organismo humano e servem como nutrição das células do SNC. (YASUDA; SCAFF, 2004.)

Segundo CVE (2000) cerca de 85% dos pacientes, a DCJ ocorre como uma doença esporádica sem nenhum padrão de transmissão reconhecível. Uma pequena proporção de pacientes (5 a 15%) desenvolve DCJ decorrente de mutações hereditárias nos genes da proteína do príon.

Para que ocorra DCJ essa cadeia proteica modifica sua conformação tendo a capacidade de se replicar sem o material genético para PrPSc, se tornando o príon infectante, concentrando-se em torno do cérebro uma grande quantidade de proteína, causando a deterioração das células neuronais. Apesar do ser humano poder contrair esses príons por ingestão de carnes (EEB), ou por procedimentos cirúrgicos invasivos, como o enxerto da dura-máter, a grande concentração de PrPSc é geneticamente adquirida como vista anteriormente. (EDUARDO; KATSUYA; BASSIT, 2008).

Uma doença que tem um grande número de casos, anualmente 1 em cada 1.000.000 de pessoas, os sintomas iniciais psiquiátricos ou sensoriais proeminentes e com anormalidade neurológica tardia, a doença progride para o acometimento total do paciente, com degradação das principais atividades e as mais simples como o relacionamento intrapessoal. A epidemia de EEB/BSC que é uma patologia que acomete as células neuronais, como a DCJ, existe uma possível pequena relação na forma adquirida, pois a contaminação pode estar relacionada com o consumo de carnes infectadas pelo príon. (FERREIRA, 2012).

A doença de Creutzfeldt-Jakob ocorre em todo o mundo, sendo de suma importância

o controle de dados sobre mortalidades. A possibilidade de que ocorra 12 uma nova epidemia de doenças EET, causa um grande aprimoramento dos métodos e estudos, fazendo aumentar a atenção nacional e internacional. O CVE tem recebido notificações a respeito de casos suspeitos, em tempo oportuno, o CVE, tem grandes resultados, a vigilância da doença traz um grande “estopim” para o combate precoce no combate e cuidados com animais e alimentos cárneos. (CVE,2000).

Alguns estudos de caso trazem informações extremamente importantes sobre a identificação e a rotina diagnóstica dessa patologia. Um dos estudos foi realizado com 11 pessoas, dentre elas homens e mulher, com idades relativas, onde já se havia a confirmação da doença Creutzfeldt-Jakob. Nesse estudo foram feitas análises histopatológicas, revisão de autópsia, assim fazendo o estudo macroscópico do cérebro. Foram retirados fragmentos de lobos frontais, gânglios da base, lobo temporal, lobo occipital, mesencéfalo, ponte, bulbo e cerebelo. O diagnóstico de DCJ foi realizado quando foram visualizadas 3 características patognomônicas a espongiose, perda neuronal e gliose. Foi constatado uma grande relevância genética na maioria dos casos, influenciando na variação da DCJ (SILVA et al, 2003)

Um outro estudo de caso se baseou na avaliação neuropatológica de um paciente, de 76 anos de idade e do sexo masculino, que apresentou quadro de demência rápida e progressiva associada a ataxia, afasia, mioclonias e síndrome motora piramidal com evolução de aproximadamente 4 meses até o óbito. Havia antecedente de trauma ocular à direita causado por substância química de origem vegetal há cerca de 12 a 18 meses. O eletroencefalograma revelou lentificação difusa do traçado. Os achados neuropatológicos foram característicos. O encontro de partícula proteíca infectante no “scrapie”, cujo antissoro reagiu com proteínas do cérebro de pacientes com DCJ abriu nova perspectiva na conceituação do agente etiológico, descrito anteriormente como vírus não convencional. A descrição de alguns casos de DCJ em jovens que faziam uso de hormônio de crescimento preparado de hipófises de cadáveres é preocupante em termos de aparecimento de novos casos (KOYOUMDJIAN et al,1987)

Ao longo dos anos os elementos mais uteis para averiguação dessa doença são a biópsia cerebral e a avaliação imunohistoquímica, onde é possível avaliar o nível de alteração nas estruturas cerebrais e os padrões e características imunológicas, o que favorece um diagnóstico mais assertivo. (AZEVEDO et al. 2001)

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A proteína Prion celular é uma isoforma de uma proteína denominada PrPc, essas proteínas estão envolvidas em formas infecciosas em doenças neurodegenerativas transmissíveis. Nos dias de hoje apesar dos avanços tecnológicos, ainda não se conhece bem a função do Prion celular, alguns autores afirmam se tratar de uma proteína que têm um papel na nutrição celular e diferenciação das células neuronais.

A DCJ é uma encefalopatia espongiforme transmissível, com possibilidade de alguns métodos de contágio: esporádica, iatrogênica, alimentar. Sua origem é variável, já que seu surgimento é de origem prionica e existem muitas questões ainda em aberto sobre os mecanismos dos príons nessas patologias.

O fato de se tratar de uma doença com uma importante característica neurodegenerativa com uma progressão severa e acentuada torna o diagnóstico rápido e assertivo de suma importância, contudo a rotina laboratorial e clínica têm demonstrado a dificuldade no diagnóstico dessa patologia, visto que diferentes técnicas de anatomopatologia, histológicas, imunoquímicas e genéticas são fundamentais na rotina diagnóstica. Dessa forma é extremamente importante o desenvolvimento de pesquisas a cerca dessa patologia, mesmo que em alguns momentos ela parece controlada por medidas implementadas pelos órgãos de vigilância sanitária, trata-se de uma doença extremamente letal, e somente com mais estudos poderemos compreender de forma mais assertiva seus mecanismos fisiopatológicos e assim poder desenvolver técnicas e metodologias diagnósticas mais eficazes.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. **Biologia Molecular da Célula**. 5ed. Porto Alegre. Artes Médicas. 2007.

AZEVEDO. M.F.A., et. al., **Doença de Creutzfeldt-Jakob. A propósito de um caso com comprometimento medular**. Arq. Neuro-Psiquiatr. Vol.59 n.4 São Paulo, 2001.

EDUARDO, Maria Bernadete de Paula; KATSUYA, Elizabeth Marie; BASSIT, Nídia Pimenta. **Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções/coordenado**. ANVISA, São Paulo, 2008.

FERREIRA, Tulio Cesar. **Vírus, elementos transponíveis e Prions**. Eixo Biológico. Pag. 7-12. Bahia, 2012.

HERNANDEZ, A. F. A; GHISLAINE, C. C; ROMERO. S. **Encefalopatia espongiforme bovina o “enfermedad de las vacas locas”**, GacMed v.110 n.2 Caracas, 2002.

KOUYOUUMDJIAN. J. A; et. al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob registro de um caso**. Arq. Neuro-Psiquiatr. Vol.45 no.1 São Paulo, 1987.

LUPI, Omar. **Doenças priônicas: avaliação dos riscos envolvidos na utilização de produtos de origem bovina**. Anbras Dermatol. Vol.78, n.1. Rio de Janeiro, 2003.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO. **Encefalopatia Espongiforme Bovina – EEB**. Secretaria de Defesa Agropecuária Brasília – 2008.

PEREDA, Pamela Andrade Lourenço. **Estudo funcional de proteínas prion celular mutantes no domínio de ligação à STI1 e a vitronectina**. Dissertação (Mestrado) -Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia. São Paulo. 2007.

SECRETARIA DE ESTADO DE SÃO PAULO CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA-CVE.
Manual das doenças transmitidas por alimentos e sua variante (vDCJ). FUNDAP, São Paulo, 2001.

SILVA, Ana Martins. et al., **Estudo retrospectivo da doença de creutzfeldt-jakob diagnosticada no norte de portugal entre 1993-2002.** ArqNeuropsiquiatria. Vol. 61(4) 2003.

YASUDA, Naboru; SCAFF, Milberto. **Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis - Doença de Creutzfeldt-Jakob e Encefalopatia Espongiforme Bovina.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Vol. 1. Brasília. 2004.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: INTRODUÇÃO À FORMAS DE APRESENTAÇÃO DA SÍNDROME E DIAGNÓSTICO IMUNO-HEMATOLÓGICO

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 12/08/2020

Rafaela da Silva Mendes

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/8105721989819123>

João Leonardo Rodrigues Mendonça Dias

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/1573025187078527>

Sérgio de Mendonça

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9482625774233084>

Lucas Alves de Freitas

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6805139465700015>

Luana Guimarães da Silva

Faculdade Mauá de Brasília– Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3029834683554415>

Paulo Celso Pardi

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3312867103739083>

RESUMO: A anemia hemolítica autoimune (AHA) é caracterizada pela destruição precoce de eritrócitos por autoanticorpos dirigidos contra antígenos presentes na superfície da

hemácia diminuindo sua sobrevivência de 120 dias, desencadeando sintomas clínicos de perda eritrocitária. A grande particularidade na fisiopatologia está ligada a reatividade térmica que autoanticorpos têm de se ligar e potencializar uma reação de lise celular por ativação do sistema complemento ou sistema reticuloendotelial, podendo ser secundária a desordens imunológicas linfoproliferativas, uso de medicamentos e frente a infecções virais e bacterianas. A AHA pode ser classificada como WAHA (anticorpos quentes) mediadas por IgG que reagem a 37°C e CAHA (anticorpos frios) na grande maioria dos casos sendo mediada por IgM que reagem a 4°C. A hemólise só é confirmatória frente a resultados de testes imuno-hematológicos, onde se enfatiza a necessidade do conhecimento geral da síndrome e mecanismo de ação. O teste de antiglobulina direta (TAD) é um dos principais métodos utilizados para o diagnóstico, porém sua sensibilidade não é ilimitada. Os exames imuno-hematológicos dão suporte ao quadro suspeito e uma adequada terapêutica ao paciente. A utilização de outros meios confirmatórios como, a citometria de fluxo demonstra grande efetividade já que é capaz de quantificar Ig/GV, o teste *Polybrene*® utiliza de reações enzimáticas na presença de Ig, e em casos de CAHA, o teste de Donath-Landsteiner confirma a presença de hemolisina bifásica por reação de hemólise *in vitro*. O trabalho tem como objetivos trazer uma elucidação sobre as ferramentas laboratoriais atuais utilizadas para o diagnóstico da AHA, o problema inicial da pesquisa engloba o conhecimento da fisiopatologia da anemia e seus conceitos

aplicando-os em testes laboratoriais conforme solicitado pelo médico frente a suspeitas. Essa revisão de literatura foi realizada com bases em documentos científicos publicados em livros e revistas como Scielo e Pubmed, sem exclusão de idioma.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia hemolítica autoimune; AHAI; anticorpo bifásico; Hemoglobinúria paroxística ao frio; Diagnóstico imuno-hematológico.

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: INTRODUCTION TO THE WAYS OF PRESENTING THE SYNDROME AND IMMUNE-HEMATOLOGICAL DIAGNOSIS

ABSTRACT: Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is characterized by the early destruction of erythrocytes by autoantibodies directed against antigens present on the surface of the erythrocyte, reducing their survival by 120 days, triggering clinical symptoms of erythrocyte loss. The peculiarity in pathophysiology is linked to the thermal reactivity that autoantibodies have to bind and potentiate a cellular lysis reaction by activation of the complement system or reticuloendothelial system, and may be secondary to immunological disorders, drug use and viral and bacterial infections. AIHA can be classified as WAIHA (warm antibodies) mediated by IgG that react at 37 ° C, CAIHA (cold antibodies) in the vast majority of cases being mediated by IgM that react at 4 ° C. Hemolysis is only confirmatory to the results of immunohematologic tests, which emphasizes the need for general knowledge of the syndrome and mechanism of action. The direct antiglobulin test (TAD) is one of the main methods used for the diagnosis, but its sensitivity is not unlimited. the immunohematologic exams support the suspected condition and in the future an adequate therapy without risk to the patient. However, there is still a need for cheaper tests with greater sensitivity to the type of reaction The use of other confirmatory means is never excused, flow cytometry demonstrates great effectiveness since it is able to quantify Ig/GV, the Polybrene® test uses enzymatic reactions in the presence of Ig, and in cases of CAIHA, the test Donath-Landsteiner confirms the presence of biphasic hemolysin by in vitro hemolysis reaction. The present objectives involve na elucidation about the current laboratory tools used to diagnose AIHA and its pathophysiology, the initial problem of the research encompasses the knowledge of the pathophysiology of anemia and its concepts applied in laboratory tests as requested by the physician in the face of suspicions. This literature review was carried out on the basis of scientific documents published in books and magazines such as Scielo and Pubmed, without excluding the language.

KEYWORDS: Autoimmune hemolytic anemia; AIHA; Biphasic antibody; Paroxysmal cold hemoglobinuria; Immunohematological diagnosis.

1 | INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é caracterizada pela destruição precoce de eritrócitos por autoanticorpos, diminuindo sua sobrevivência. A grande particularidade na fisiopatologia está ligada a reatividade térmica que autoanticorpos têm de se ligar e potencializar uma reação de lise celular. O critério para classificar consiste em reações que ocorrem em temperaturas de 37°C e 4°C, categorizam anticorpos quentes e anticorpos frios respectivamente. Os métodos de destruição são realizados via sistema complemento, quando ativados por fragmentos que estão na superfície eritrocitária, podendo ser por ataque

de membrana (intravascular) ou retiradas pelos macrófagos do sistema reticuloendotelial (SRE) (extravascular), acarretando mudanças na homeostase do organismo debilitado.

O cenário mais freqüente de relato de pacientes com crises de anemia hemolítica, em especial a autoimune, ocorre em situações secundárias em que o paciente já tenha um histórico de doenças de caráter autoimune, como Lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Evans (SE), linfomas, infecções virais ou como reação a medicamentos como a Metildopa. Entretanto, causas idiopáticas também são tidas como responsáveis. Baseando-se neste histórico, a AHAI deve ser relatada com exatidão e precisão, para que a forma de abordagem terapêutica seja adequada. Contando com isso, a área laboratorial é de significativa importância.

A abordagem na eficácia terapêutica deve-se aos resultados laboratoriais bem executados e laudados de forma apurada. Na AHAI, alguns testes se sobressaem como primordiais na detecção, a área imuno-hematológica é a mais solicitada e demonstram efetividade na decisão médica, levando em conta, os outros parâmetros visados na clínica.

Ao entender as principais manifestações da AHAI, os métodos para diagnosticá-la fundamentados em teste *in vitro* que estão disponíveis hoje, além de características fisiológicas, tudo isso forma um conjunto de informações importantes e necessárias para profissionais da área da saúde, tanto clínicos quanto laboratoriais, para um diagnóstico mais assertivo.

O trabalho tem por objetivos discutir as ferramentas laboratoriais atuais utilizadas para o diagnóstico da AHAI e como essas auxiliam na elucidação dos mecanismos fisiopatológicos.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo do tipo Revisão de Literatura, realizado através de livros e publicações disponíveis em bases de dados das bibliotecas virtuais: LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos). Foi usado como critério de inclusão, artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre os anos 1968 e 2019, e que se referiam sobre o tema.

3 | ANEMIA: VISÃO GERAL DA ÍNDROME

A Anemia é denominada como um complexo de sinais e sintomas provenientes de distúrbios fisiológicos importantes e recorrem de atenção médica. As anemias, por definição inicial observa-se nos índices laboratoriais a diminuição de hemoglobina total circulante tendo como base fatores nutricionais, genéticos, toxicológicos e secundários à outras causas. Deve-se levar em conta o fracionamento correto da hemoglobina, ou seja, avaliar

corretamente a saturação, se está sendo funcionante ou desnaturada(GUYTON; HALL, 2011).

Segundo a OMS (1998), os índices tabelados como normais no hemograma de rotina utilizam de referência inicial a concentração de hemoglobina (Hb) com valores estipulados para cada sexo, a estimativa é que valores mais baixos de Hb em mulheres 12g/dL, homens 13g/dL e 11g/dL em mulheres grávidas (3º trimestre), podem ser um indicativo para a anemia; porém alguns outros aspectos para relacionar uma possível crise anêmica inclui dados geográficos e idade. Caso houver uma significativa queda é recomendável a investigação, entretanto é difícil estabelecer uma referência única com padrões quantitativos. Levando em consideração a história de sintomas e sinais iniciais do paciente relatados na anamnese, a formulação da hipótese integra a escolha para a base terapêutica e se solidifica com a solicitação de exames específicos para um embasamento concludente da suspeita.

Diante disso, o laboratório possui o melhor método para determinação da anemia: são os resultados obtidos a partir de equipamentos e análise de lâmina com sangue periférico. Equipamentos como o espectrofotômetro é capaz de medir e quantificar o total de luz absorvida, transmitida e refletida de uma amostra, exprimindo os parâmetros resultantes apresentados no hemograma finalizado, como número total de reticulócitos, volume corpuscular médio (VCM) e variação do tamanho das células (RDW) (GIGLIO; KALIKS, 2007).

De partida, compreender a fisiologia de um eritrócito é necessário para refinar um entendimento sobre a anemia e seus parâmetros de classificação. Em um organismo saudável todos os dias são produzidos cerca de 10^{12} novos eritrócitos. A eritropoiese é o mecanismo de produção de células sanguíneas que sofrem diferenciação de *stem cell* para proeritroblasto e conseguinte as maturações necessárias até a transformação em eritrócito completar-se. No adulto as células sanguíneas são provenientes da medula óssea enquanto que na criança a dinâmica ocorre em todos os ossos (VERRASTRO; LORENZI; NETO, 2005).

A síntese de células vermelhas é regulada pela eritropoetina (EPO) um hormônio produzido usualmente 90% pelas células intersticiais do rim e 10% no fígado, não existe um estoque hormonal, o gatilho para a liberação de EPO e a produção de eritrócitos é a tensão de oxigênio (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A grande característica de uma hemácia se dá pela ausência de núcleo e grânulos e no âmbito laboratorial essas características são notadas e havendo diferença na coloração, tamanho ou forma deverá ser investigado. Muitas anemias podem ser classificadas com os parâmetros analisados e discutidos mediante resultados de checagem de lâmina periférica, ou seja, dados qualitativos. As variações são decorrentes de desordens endógenas ou exógenas, são classificadas as anemias como normocíticas, normocrômicas ($VCM = 80-95$ fL $HCM \geq 27$ pg) microcíticas, hipocrômicas ($VCM < 80$ fL $HCM < 27$ pg) e macrocíticas ($VCM > 95$ fL) (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A célula vermelha presente no sangue tem por função o carregamento de gás oxigênio e dissociação de gás carbônico, e sua distribuição por todos os tecidos, atuando na hematose e respiração celular coadjuvante. A molécula de Hb presente na superfície da hemácia possui afinidade pelo CO₂, que diante alterações metabólicas e bioquímicas, a afinidade torna-se pela molécula de oxigênio. O que a indica como uma estrutura carreadora de extrema importância para o estado de equilíbrio hemodinâmico e tecidual; em um indivíduo adulto, 96% a 98% das moléculas de Hb são formadas por duas globinas alfa e duas beta, importante ressaltar que cada molécula detêm de átomos de Fe⁺² (Ferro) em cada um das 4 globinas (STEPHENSET al., 2013).

A sua morfologia bicôncava, maleável e anucleada facilita o transporte e passagem pelos capilares, segundo Oliveira (2013) está intimamente relacionado com as cadeias de aminoácidos que interagem entre si durante a síntese celular. No contexto de alterações no formato celular, algumas hemoglobinopatias são provenientes da deficiência de alguma dessas cadeias proteicas ou outro aspecto de cunho genético. A herança hereditária pode desencadear algumas patologias com hemácias anormais em relação ao citoesqueleto comum, desenvolvendo deficiências no transporte e uso do O₂ estimulando os mecanismos de compensação fisiológicas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

A sobrevivência dos eritrócitos dura em média 120 dias em organismos saudáveis que não passaram por esplenectomia ou possuem alguma síndrome hereditária que pré dispõe a lise eritrocitária. A normalidade no mecanismo de retirada de células senescentes ocorre via sistema retículoendotelial, por macrófagos do fígado e baço, posteriormente sofrem degradação enzimática (MATOS et al., 2012).

Por volta de 1 a 2 milhões de eritrócitos são destruídos por hora, resultando em seis gramas de Hb para degradação e futuramente a formação de 300 mg de bilirrubina por dia. O átomo de Fe⁺² é reaproveitado, sendo carregado pela transferrina e futuramente utilizado em outras formações heme. A eritrocínica é o nome dado ao equilíbrio da massa eritrocitária no quesito de compensação entre produção e destruição quando estão em homeostase, havendo consecutivamente um desequilíbrio ocorrerá uma produção eritrocitária maior ou menor de acordo com a fisiopatologia agregada (VERRASTRO; LORENZI; NETO 2005).

Outra particularidade que é desenvolvida frente à uma anemia é a alteração na fluidez sanguínea, a redução do teor celular na circulação gera um impacto direto na viscosidade alterando o fluxo e pressão, que por via de regra, o *feed back* mostra tendência de se tornar positivo principalmente para balancear a recepção de oxigênio pelas células de órgãos essenciais como cérebro, rim e coração, ou seja, há um aumento no débito cardíaco e vasoconstrição (GUYTON; HALL, 2011). Logo, um paciente anêmico, apresenta os sintomas de dispnéia, letargia, palpitações e cefaléia, em pacientes mais idosos podem surgir sintomas de insuficiência cardíaca (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Algumas condições clínicas tratando-se de anemia, são desencadeadas por reações do sistema imunológico, ou seja, geneticamente é herdado o tipo sanguíneo que

apresentará Antígenos (Ag) na superfície eritrocitária e anticorpos (Ac) no plasma. O sistema ABO compreende características no fenótipo para cada indivíduo, a realização da devida triagem sorológica detectada pela tipagem possibilitando transfusões sanguíneas sem risco de aglutinação por reação incompatível desencadeada por Anticorpos (Ac) pelo receptor (BRASIL, 2014).

Ainda pode-se relacionar a anemia em causas subjacentes de destruição precoce, as ditas anemias hemolíticas são divididas em hereditárias com defeitos de membrana (Esferocitose hereditária, eliptose hereditária) metabolismo (deficiência de G6PD, deficiência de piruvatoquinase) e hemoglobina (Hb S, Hb C, Hb instável) e adquiridas com desordens imunológicas (Autoimune, Síndrome da fragmentação eritrocitária, Hemoglobinúria da marcha, Hemoglobinúria ao frio), fisiologicamente existem meios distintos de destruição eritrocitárias mediadas imunologicamente (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

4 | FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

No início do século XX, Karl Landsteiner descreveu o sistema ABO que foi de grande importância para compreensão das reações que poderiam ser desencadeadas por complexos imunológicos em células vermelhas (BATISSOCO; NOVARETTI, 2003).

Nesse contexto, após alguns anos de experimentos foi descoberto por Levine e Stetson outro sistema de grande valor em questões de reação em transfusões; o sistema RhD. Os anticorpos do sistema Rh, destacando o anti-D, não são naturais, eles são sintetizados a partir de um estímulo imunológico (BRASIL, 2014).

Diante das classificações que incluem ou não a presença de antígenos e anticorpos, ademais todos os eritrócitos possuem uma certa quantidade de IgG ligada à sua superfície. Comumente indivíduos normais possuem menos de cinquenta moléculas de IgG por glóbulo vermelho, enquanto que geralmente pacientes que demonstram algum distúrbio como a AHAI apresentam uma quantidade superior de IgG/GV (Imunoglobulina G por glóbulo vermelho) (BRAGA et al., 1998).

Em geral, o isótipo de Ig contribui bastante para reação de hemólise, anticorpos autólogos podem se dirigir contra Antígenos do sistema Rh presente na membrana eritrocitária, de acordo com o genótipo a fixação em indivíduos Rh positivo é maior de IgG, que dentre uma das funções é facilitar a remoção da hemácia presente na circulação por ativação do sistema complemento e fagocitose (STEPHENS et al., 2013).

A destruição precoce dos eritrócitos pode estar relacionada com aspectos que poderão causar o desencadeamento da doença ou ter seu cunho idiopático. As patologias que envolvem a AHAI normalmente estão correlacionadas com caráter de desordem autoimune que podem incluir falhas na tolerância imunológica, como no caso do Lúpus eritematoso sistêmico, Síndrome de Evans, linfomas, Leucemia linfocítica crônica e infecções por mononucleose infecciosa e *Mycoplasma pneumoniae*. Diante disso, a AHAI

pode ser classificada de acordo com a reatividade térmica dos autoanticorpos. As reações que ocorrem em temperatura de 37°C são denominadas de anticorpos quentes e tem uma incidência maior de casos, por volta de 75% que, na grande maioria das vezes é mediada por IgG (wAHAI) no caso das reações ocorridas em uma temperatura de 4°C ou menos são denominados anticorpos frios (cAHAI) e nesse caso em especial há duas entidades clínicas diferentes entre si: a Síndrome da aglutinina ao frio e a hemoglobinúria Paroxística ao frio(BASS; TUSCANO; TUSCANO, 2014).

A HPF é um caso raro de hemólise acometendo principalmente crianças, ocorre em meio à uma infecção viral, bacteriana ou espiroqueta, em frente a esse caso o SI (Sistema imune) induz a produção de anticorpos IgG de comportamento bifásico (Donath-Landsteiner) atuando como uma hemolisina que apresenta especificidade principalmente anti-P (presente na superfície do eritrócito). Há algumas hipóteses para que ocorra a hemólise na HPF: O anti-P é alterado por um agente infeccioso aumentando a imunogenicidade; relacionado aos glicoesfingolipídios se tornarem imunogênicos quando se associam ao vírus envelopado e a última hipótese é o aumento da produção de autoanticorpos devido ao aumento da ativação linfocitária ou desequilíbrio imune (SANFORD; ROSEFF, 2009).

A etiologia das aglutininas ao frio é relacionada principalmente com os casos de doenças linfoproliferativas ou quadros infecciosos, o anticorpo usualmente encontrado é IgM. O mecanismo de ação é a atração térmica por hemácias em regiões mais frias, como extremidades das mãos onde acontece a fixação do complemento. O antígeno responsável é o anti-I (presente na superfície das hemácias), nesses casos a hemólise pode ser tanto intra como extravascular pois ocorre reações em temperaturas frias e quentes (GEHRS; FRIEDBERG, 2002).

No entanto, alguns casos de anemia hemolítica autoimune podem ocorrer frente ao uso de alguns medicamentos. Bakermeier e Leddy (1968) descrevem o primeiro caso de AHAI induzida por drogas anti-hipertensivas na década de 70. Uma paciente do sexo feminino 60 anos de idade e diabética,sofrera um acidente vascular cerebral e foi induzida a doses terapêuticas de α -Metildopa, após alguns dias apresentou sintomas de anemia e foi investigado, nos testes apresentou TAD positivo e a suspeita de hemólise confirmada.

Apesar da α -Metildopa ser comumente associada com casos de formação de complexos imunológicos, indução de autoanticorpos droga-dependente e adsorção de hapteno, as Cefalosporinas manifestam maior reação imunológica desencadeante de AHAI em pacientes com infecções, desde 1990 somam mais de 70% dos casos (MAARRAQUI, 2010).

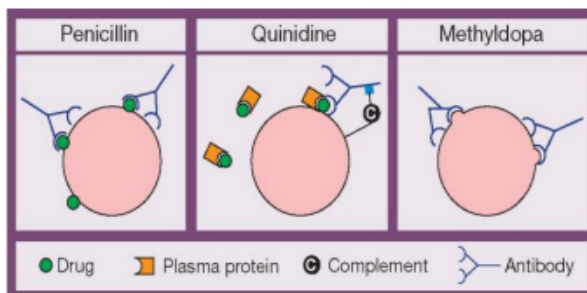


Figura1: Mecanismos de AHAH induzida por fármacos

Fonte: HOFFBRAND; MOSS (2013, p.85)

A hemólise imune in vivo se inicia com a opsonização do eritrócito por imunoglobulinas próprias, que no caso da AHAH pode ser IgM ou IgG. Em alguns casos pode ocorrer opsonização por subclasses de Ig como IgG1 e IgG3 que possuem propriedade para maior fixação do sistema complemento e quimiotaxia a macrófagos. O Sistema de hemólise celular inclui fatores consideráveis como o polimorfismo das cadeias L e H de anticorpo e suas funções efetoras. O sistema complemento age de forma seqüencial em que proteínas desse sistema participam da clivagem e ativação das demais como uma cascata, iniciando uma de suas funções no organismo como promover a lise celular pelo complexo de ataque à membrana (MAC) (CALICH; VAZ, 2009).

No caso da fisiopatologia da hemólise precoce, devido ao histórico clínico do indivíduo as hemácias habitualmente podem estar cobertas com fragmentos de C3c e C3d decorrente das falhas imunológicas; esses fragmentos fazem parte da via clássica, promovendo a ação dos macrófagos hepáticos (células de Kupffer) e do baço por afinidade de receptores Fc principiando o sistema de destruição extravascular (SRE), em contrapartida os eritrócitos na AHAH podem sofrer outro método de destruição como o ataque de membrana intravascular. A cascata do SC (sistema complemento) de via clássica pode ser interrompida se houver mecanismos reguladores (inibidor de C1qr2s2) que interromperia a clivagem das proteínas C4b e 2b cancelaria a ação do complexo lítico de membrana (ABBAS; LICHTMAN, 2009).

Diante desse processo, a fisiologia homeostática tende a apresentar um Feedback positivo, estimulado por alterações, a fazer balanceamentos da situação e isso é retratado em índices de valores de referência em exames imunológicos e hematológicos, além do exame físico. De acordo com a portaria SAS/MS no 1.308 os indivíduos acometidos pela AHAH desenvolvem geralmente os mesmos sintomas em ambas as reatividades térmica de anticorpos autólogos: wAHAH apresenta dispneia, fadiga, palpitações, cefaléia, palidez, icterícia e o baço geralmente está aumentado; no caso de cAHAH os pacientes têm piora no inverno e sofrem com acrocianose e talvez possa ocorrer o fenômeno de Raynaud (BRASIL, 2013).

Em frente de sintomas clínicos relatados ao médico, o diagnóstico só será confirmado com o auxílio dos exames laboratoriais que posteriormente serão solicitados, tendo como base três questões a serem respondidas para o melhor tratamento: 1- confirmação de hemólise, 2- anticorpo envolvido, 3- causa idiopática ou secundária. A terapêutica para wAHAI consiste em doses de corticosteróides como a prednisolona, além de esplenectomia e imuno moduladores; já nos casos de cAHAI não se têm um resultado tão eficiente com a administração de corticosteróides, a resposta mais eficaz esta com o uso de Rituximab, porém alguns doentes podem não demonstrar efetividade, em alguns casos associados a linfomas, a quimioterapia demonstra resultados satisfatórios e sem recidivas, a proteção contra o frio e plasmaferese são utilizadas como adjuvantes (MARTINS, 2014a).

5 I DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

A área laboratorial recorrentemente está em desenvolvimento e atualização, seja com métodos ou materiais para diagnóstico. É sem dúvidas o setor que sofre as primeiras mudanças com o impacto tecnológico e pesquisas biomédicas. O laboratório clínico é o setor que presta assistência em saúde à diagnoses e terapia desde o início do século XX com o aprimoramento no conhecimento em química, fisiologia e fisiopatologia e surgimento do microscópio (MARTINS, 2014 b).

Temos um grande exemplo de referência em pesquisa, que auxiliou os testes e apoio à diagnose, Oswaldo Gonçalves Cruz. Além disso, a medicina diagnóstica desde a década de 1960 obteve grande avanço no portfólio de exames laboratoriais que passaram a contar com mais de dois mil tipos de exames, prestando apoio hospitalar com resultados oriundos de testes qualitativos e quantitativos que servem de base para um diagnóstico específico solicitado pelo médico (FIOCRUZ, 2017).

As aplicações em algumas áreas, segundo Henry (2008) são típicas pois asseguram um resultado fidedigno as alterações de cunho fisiológico. Diante da suspeita clínica a investigação segue as questões a serem respondidas: 1-confirmação de hemólise, 2- anticorpo envolvido, 3- causa idiopática ou secundária.

De acordo com o grau de hemólise os parâmetros laboratoriais dos setores bioquímicos e hematológicos sofrerão grande desvio, o índice mais notável de mudança está no de bilirrubina indireta pelo metabolismo e degradação do heme, LDH por extravasamento de líquido intracelular, reticulócitos por mecanismo compensação e haptoglobina sérica diminuída (GURPREET; CORNETT; JR, 2004).

O significado clínico do TAD é a pesquisa de autoanticorpos e frações do sistema complemento presente em hemácias de indivíduos com suspeitas de hemólise utilizando-se soro poliespecífico e soros monoespecíficos anti-IgG e anti-C3b, porém possui especificidade limitada, pois só é positivo quando o número de IgG/GV é superior a 200. Durante muitos anos, a ausência de IgG em resultado de TAD negativo era confirmatório

para a ausência da patologia, entretanto de 5 a 10% dos pacientes com AHAI apresentaram um resultado negativo. Apesar da baixa especificidade, o teste é um dos mais reproduzidos no laboratório por ser barato e consideravelmente fácil (BRAGA et al., 1998).

A discriminação entre causas primárias ou secundárias é revelada primeiramente com a história clínica do paciente e alguns fatores que não podem ser descartados como o uso de medicamentos antigênicos. Esses medicamentos com doses intravenosas por exemplo Penicilina ligam-se na membrana eritrocitária e ativam anticorpos anti medicamentos, outros tipos de medicamentos que podem induzir uma resposta imune autóloga são para hipertensão como a α -Metildopa (FERREIRA, 2010).

Segundo Brasil (2013), para o diagnóstico da AHAI devem ser realizados os seguintes testes complementares: Hemograma com contagem de plaquetas: anemia caracterizada por Hemoglobina abaixo de 13 g/dL em homens e abaixo e 12g/dL em mulheres. Plaquetopenia com valores abaixo de 150.000/mm³. A análise de sangue periférico de indivíduos com wAHAI apresentam esferocitose e policromatose proeminentes (a), já nos casos de cAHAI a esferocitose é menos notada e há crioaglutinação das hemácias (b) (HOFFBRAND; MOSS,2013).

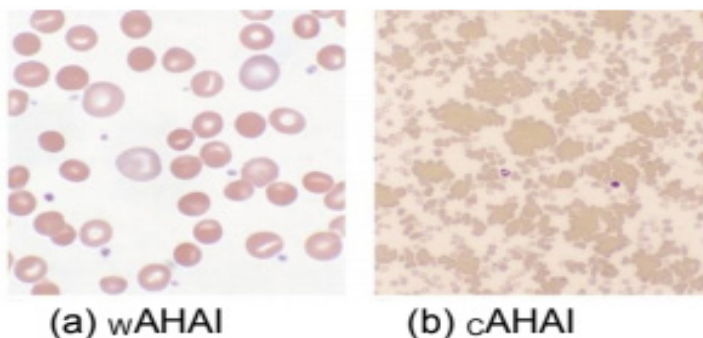


Figura 2: Análise de lâmina em paciente com AHAI.

Fonte: HOFFBRAND; MOSS (2013, p.83)

Em 1982 foi descrito por Lalezari & Jiang um estudo/manual sobre um teste que obtinha de grande especificidade em quantificar autoanticorpos no soro. Contudo Braga et al. (1998) explica a técnica:

O Polybrene® é um polycation que promove agregação lábil de hemácias, que, normalmente, é desfeita pela ação do citrato de sódio. O princípio do teste direto fundamenta-se na observação de que, quando existe sensibilização das hemácias por IgG, sua aproximação favorece a aglutinação, e o agregado não se desfaz após o tratamento com citrato de sódio. A leitura macroscópica da reação pode ser realizada poucos minutos após a incubação dos eritrócitos

com o Polybrene®.

Porém, em outros estudos, houve uma diferença muito pequena entre TDA e TPD, demonstrando que não é descartada o uso de técnicas mais caras. Enzyme-linked antigen test (ELAT) segundo Sankian; Hashemi; Harasteh (2004, p.18):

Neste método, o ponto final é determinado pela atividade enzimática de um anticorpo anti-humanos conjugados com enzimas. A enzima converte um substrato solúvel em um produto colorido solúvel, que é proporcional à quantidade de anticorpos primários.

A capacidade analítica para a AHAI não é limitada apenas a técnicas imunohematológicas propriamente ditas; o uso de citometria de fluxo compõe os resultados quantitativos de anticorpos presentes nas hemácias, a técnica baseia-se na reação de fluorescência -sendo um de três métodos quantitativos do aparelho- a vantagem é a medição rápida e simultânea de vários parâmetros e o baixo custo do exame (BENDALL et al., 2012).

Outro teste confirmatório de hemólise é o teste de Donath-Landsteiner, que submete o anticorpo no soro ou plasma a temperatura de 4 ° C, seguidas de incubações a 37°C. A presença de hemólise após essas incubações sucessivas confirma a presença da hemolisina bifásica. Se não houver hemólise, a hemolisina bifásica não está presente (HENRY, 2008).

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

É necessário que o conhecimento sobre os fundamentos básicos da imunologia humana esteja em sintonia com o conhecimento das síndromes que podem desencadear a anemia hemolítica autoimune, ou seja, grande parte das causas que envolvem a AHAI são de cunho imunológico por falhas na tolerância e grande produção de mediadores químicos envolvidos em patologias descritas anteriormente.

A grande complexidade de classificar a AHAI está envolvida com sua reatividade diante de testes laboratoriais ofertados hoje no sistema de diagnoses, apesar de surgirem novos meios, os exames imunohematológicos dão suporte ao quadro suspeito e futuramente uma adequada terapêutica sem riscos ao paciente. Porém, ainda existe a necessidade de testes mais baratos com maior sensibilidade para o tipo de reação.

As formas de diagnóstico não são exclusivas do laboratório imunohematológico, o uso de outros meios, como citometria de fluxo, demonstram efetividade, já que em alguns casos os testes não reagem a uma quantidade muito pequena de anticorpos e fragmentos de complemento presentes na hemácia reproduzindo um falso-negativo. Além disso, a espectrofotometria no âmbito da bioquímica e análise de lâmina compõem uma análise completa do caso.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

BAKERMEIER, R. F; LEDDY, J. P. **Erythrocyte Autoantibody associated with Alpha-Methyl dopa: Heterogeneity of structure and specificity**. Blood.v.32.n.1,July,1968.

BASS, GF; TUSCANO, ET; TUSCANO, JM. **Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia**, Autoimmun Rev.2014.

BATISSOCO, A. C; NOVARETTI, M. C. Z. **Aspectos moleculares do Sistema Sanguíneo ABO**. Rev. bras. Hematol. hemoter. 25(1): 47-58.2003.

BENDALL, S. C; NOLAN, G. P; ROEDERER, M; CHATTOPADHYAY, P. K. **A deep profiler's guide to cytometry**. Trends in Immunology, July 2012, Vol. 33, No.7. 2012.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Anemia hemolítica autoimune**. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, portaria SAS/MS. N. 1308, de 22 de novembro de 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de atenção Hospitalar e de Urgência. **Imuno-Hematologia laboratorial**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CALICH, Vera; VAZ, Celidéia. **Imunologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Livraria e editora Revinter, 2009.

FERREIRA, L. F. **Alterações hematológicas induzidas por medicamentos**. 2010.43.f.Monografia-Faculdade de farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte,2010.

FIOCRUZ. **A TRAJETÓRIA DO MÉDICO DEDICADO À CIÊNCIA**. texto adaptado da edição.n. 37 da revista de manguinhos, publicada em maio de 2017. Disponível em:<<https://portal.fiocruz.br/trajetoria-do-medico-dedicado-ciencia>> acesso em: 05 maio 2018.

G.W. Braga, J.O. Bordin, G. Moreira Jr., A. Kuroda. **Diagnóstico laboratorial da anemia hemolítica auto-imune: características do teste manual direto do Polybrene®**. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.44 n.1 São Paulo Jan./Mar. 1998.

GHERS, B. C.;FRIEDBERG, R. C. **Autoimmune hemolytic anemia**. American journal of hematology. 2002.

GIGLIO, A. D; KALIKS, R. **Princípios da Hematologia Clínica**.Barueri,SP: Manole, 2007.

GURPREET DHALIWAL, M.D., PATRICIA A. CORNETT, M.D., and LAWRENCE M. TIERNEY, JR., M.D. **Hemolytic Anemia**. American Family Physician.vol. 69,n.11.June 1, 2004.

HALL, Jhon Edward. **Tratado de fisiologia médica**.12.ed. Rio de Janeiro:Elsevier,2011.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais**. 2. ed. Barueri,SP: Manole, 2008.

HOFFBRAND, A. V; MOSS. P. A. H. **Fundamentos em hematologia**. 6.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KUMAR, Vinay et al. Robbins e Cotran: **Bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ALEZARI, P; JIANG, A. F. **The Manual Polybrene Test: A Simple and Rapid Procedure for Detection of Red Cell Antibodies**. From the Division of Immunohematology Department of Medicine. Monrofiore Hospital and the Albert Einstein College of Medicine, New York, 1979.

MAARRAOUI, S. C. S. **Autoanticorpo induzido por uso crônico de Aldomet (Metildopa) - relato de caso**. 2010. 8.f. Curso de pós-graduação Lato sensu em Imunologia Clínica. Academia de ciência e tecnologia. São José do Rio Preto, São Paulo, 2010.

MARTINS, L. O. **O seguimento da medicina diagnóstica no Brasil**. Rev.Fac.Cienc. Med,v.16.n.3.p.139-145, Sorocaba, 2014.

MARTINS, S. D. C. **Anemias hemolíticas: clínica, diagnóstico e terapêutica – uma visão crítica**. 2014. 82. f. Dissertação (grau de mestre no âmbito do ciclo de mestrado integrado em medicina) – Faculdade de medicina da Universidade de Coimbra. 2014.

MATOS, C; TEIXEIRA, S; LIRA, S; COSTA, E; BARBOT, J. **Hemoglobinúria paroxística ao frio: quando suspeitar?** Nascer e Crescer Revista de pediatria do centro hospitalar do porto, v. 21, n.3, 2012.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **O uso clínico do sangue na medicina, obstetrícia, pediatria e neonatologia, cirurgia e anestesia, traumas e queimaduras**. Genebra, 1998. Disponível em <https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf?ua=1> acesso em: 26 março 2019.

SANFORD, K. W; ROSEFF, S. D. **Detection and Significance of Donath- Landsteiner Antibodies in a 5-year-old Female Presenting With Hemolytic Anemia**. Labmedicine. V.41 N. 4. April, 2010.

SANKIAN, M; HASHEMI, M; VARASTEHE, A. R. **Anti-D quantification by an enzyme-linked antiglobulin test: A comparison study of two methods**. Immuno-Biochemistry lab, Immunology Research Center, Bu-ali Research Institute, Mashad University of Medical sciences, Bu-ali Sq., Mashad, Iran IJBMS. Vol. 7.No. 2, 2004.

STEPHENS, Paulo Roberto Soares et al. **Hematologia e imunologia aplicadas em imuno-hematologia**. In: OLIVEIRA, Maria Beatriz Siqueira Campos de; RIBEIRO, Flavia Coelho; VIZZONI, Alexandre Gomes (Org.). Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia. Rio de Janeiro: EPSJV, 2013. p. 35-63. Disponível em:

<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/13401/2/Conceitos%20B%C3%A1sicos%20e%20Aplicados%20em%20Imuno-Hematologia_Hematologia%20e%20Imunologia.pdf> acesso em: 04 abril 2019.

VERRASTRO, Therezinha; LORENZI, T, F; NETO, S, W. **Hematologia e hemoterapia; fundamentos de morfologia e fisiologia, patologia e clínica**. São Paulo: Atheneu, 2005.

ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Data de aceite: 01/09/2020

Data da submissão: 16/08/2020

Gustavo Alves Andrade dos Santos

Universidade de São Paulo. USP. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
Centro Universitário do SENAC.
<http://lattes.cnpq.br/4835322024843507>

Deyse Gabriele de Souza Gomes

Centro Universitário do SENAC.
Casa de Saúde Santa Marcelina
<http://lattes.cnpq.br/6030463676102691>

Flaviana Helena de Moraes dos Santos

Centro Universitário do SENAC.
<http://lattes.cnpq.br/0354252678364726>

Luana Guimarães da Silva

Faculdade Mauá de Brasília– Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3029834683554415>

Paulo Celso Pardi

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3312867103739083>

RESUMO: O aumento da expectativa de vida da população trouxe o surgimento de doenças relacionadas à idade, tornando-se um problema para a saúde pública. Presencia-se atualmente um crescimento importante das demências, com ênfase para a mais prevalente, a demência do tipo Doença de Alzheimer; caracterizada pelo comprometimento das funções cognitivas, afetando o estado mental como a linguagem,

memória, atenção, habilidades e também o comportamento e as atividades diárias. O tratamento inclui intervenções farmacológicas e não farmacológicas, tendo início com fármacos inibidores da colinesterase, nas fases iniciais e intermediárias da doença e fármacos com ações baseadas no antagonismo não competitivo de receptores glutamatérgicos, quando a doença se encontra nas fases intermediárias a avançadas. Este trabalho objetiva apresentar um modelo de acompanhamento farmacêutico voltado a pacientes com Doença de Alzheimer. A metodologia utilizada baseou-se inicialmente nas pesquisas de publicações voltadas a conceitos, dados epidemiológicos, diagnósticos e tratamentos da doença. Em seguida pesquisamos modelos de atenção farmacêutica adotados em alguns países e no Brasil. Através do levantamento realizado, foi elaborada ficha de atenção farmacêutica para pacientes com Doença de Alzheimer. Concluímos que o papel do farmacêutico junto ao paciente e familiares é de suma importância para a otimização da farmacoterapia e qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS – CHAVE: Atenção Farmacêutica, Paciente, Doença de Alzheimer

PHARMACEUTICAL ATTENTION IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: The increased life expectancy of the population has brought the appearance of age-related diseases, turning it into a problem for the public health. Currently has been noticed the growth of dementia, with emphasis on the most prevalent, dementia of the Alzheimer type disease; characterized by mental deterioration, affecting

the mental state such as language, memory, attention, skills, and also the behavior and daily activities. Treatment includes pharmacological and non-pharmacological interventions, starting with inhibitors of cholinesterase, in the early and intermediate stages of the disease and drugs with actions based on non-competitive antagonism of glutamate receptors, when the disease is in the intermediate stages to advanced. This work presents a pharmacist monitoring model aimed at patients with Alzheimer's disease. The methodology used was based initially on the publications of research focused on concepts, epidemiological data, diagnosis and treatment of disease. Then were researched pharmaceutical care models adopted in some countries and Brazil. Through the survey conducted, pharmaceutical care sheet has been made for patients with Alzheimer's disease. We concluded that the pharmacist's role with the patient and family is very important for the optimization of pharmacotherapy and for the quality of the patients' life.

KEYWORD: Pharmaceutical Care , Patient , Alzheimer's Disease

1 | INTRODUÇÃO

O presente estudo apresenta o contexto da Doença de Alzheimer (DA) como uma patologia de extrema preocupação para as autoridades sanitárias do Brasil e do mundo, sendo os idosos os indivíduos mais afetados, e é exatamente nesta fase da vida em que a doença se manifesta com maior intensidade.

Com o aumento da expectativa de vida gerada pelo avanço tecnológico da saúde, ocorreram reduções das taxas de mortalidade por doenças infectocontagiosas e crônicas, proporcionando para a população maior tempo de sobrevivência, porém viver mais implica na redução fisiológica das funções orgânicas, ocorrendo com maior probabilidade o surgimento das doenças crônicas e incapacitantes podendo comprometer a autonomia das pessoas e desencadeando várias das doenças típicas dos idosos, sendo uma delas as demências (BURLA et al, 2012).

Caracterizamos como demência o conjunto de sinais e sintomas demonstrados através da dificuldade na linguagem e na memória, alteração de comportamento e dificuldades nas atividades cotidianas (DIAS et al, 2013).

Sendo classificada como uma das demências, a DA compromete as funções cognitivas e intelectuais, afetando a linguagem, personalidade, memória, capacidades visuo espaciais e cognição. Acomete geralmente idosos na faixa etária dos 65 anos, que obtendo um diagnóstico e tratamento precoce poderão ter uma boa qualidade de vida, retardando o avanço dos sintomas e consequentemente minimizando os possíveis transtornos para a família (SILVA, 2014).

A DA foi descoberta em 1901, pelo médico alemão Alois Alzheimer, que na época trabalhava como psiquiatra em um sanatório, quando recebeu uma paciente, com 51 anos de idade, que relatava através de seu marido crises de ciúmes, distúrbios de comportamentos, delírios, afetação da memória, entre outros problemas aparentes já há 11 meses. Internada

e sob os cuidados do doutor, a paciente evoluiu manifestando perda da memória recente, alterações intensivas do comportamento, incapacidade de realizar os cuidados básicos, desorientação no tempo e no espaço, sentimento de perseguição e desamparo (VONO, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, 35,6 milhões de pessoas sofrem com demência, ou seja, possuem uma síndrome neurodegenerativa caracterizada pela deterioração de habilidades intelectuais que interfere na atividade ocupacional ou social. Para 2030 estão estimados um total de cerca de 65,7 milhões de novos casos que serão triplicados em 2050 para 115,4 milhões, sendo a DA responsável por 70% dos casos. Somente oito países desenvolveram programas públicos de tratamento, o que deveria ser prioridade de saúde pública (OMS, 2012).

No Brasil a população idosa vem crescendo cada ano, porém não proporcionalmente à qualidade de vida, podendo ser vista a partir das alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento e a incapacidade do Estado em proporcionar maiores cuidados aos idosos (MEIRELES, 2010).

2 | OBJETIVO

Realizar um levantamento bibliográfico sobre a “Atenção Farmacêutica” na demência do tipo Doença de Alzheimer.

3 | JUSTIFICATIVA

Na prestação da assistência farmacêutica inúmeras vezes nos deparamos com o cuidador ou até mesmo com o portador da Doença de Alzheimer, em sua fase inicial, necessitando de um maior esclarecimento; como origem, evolução, tratamento, efeitos adversos, que na maioria dos casos a orientação irá proporcionar a adesão ao tratamento.

No tratamento da DA o farmacêutico deve apresentar amplo conhecimento da farmacologia e da patologia, possibilitando atuação mais efetiva junto aos pacientes, para que se obtenha a prestação de atenção farmacêutica em níveis mensuráveis e com resultados satisfatórios.

4 | METODOLOGIA

Foram realizadas buscas, em bases de dados, por trabalhos referentes a Atenção Farmacêutica em pacientes com doença de Alzheimer, no período compreendido entre Julho e Novembro de 2014. Para a pesquisa, foram utilizados termos em inglês, espanhol e português. Os descritores utilizados foram: Doença de Alzheimer, Atenção Farmacêutica, Medicamentos. Buscas manuais foram feitas nas referências bibliográficas dos artigos encontrados.

A combinação dos descritores citados acima identificou artigos referentes ao tema, e tais referências foram obtidas em base de dados do Google Acadêmico, SCIELO, LILACS e PubMed.

Esse estudo se baseou em literaturas publicadas entre os anos de 2004 a 2014, onde foram encontrados 254 artigos, dos quais 218 foram descartados.

5 | FISIOPATOLOGIA

No sistema nervoso central (SNC) há vários neurotransmissores, sendo um deles a acetilcolina (Ach), que é secretada a partir de neurônios denominados de colinérgicos. A DA, considerada como uma doença neurodegenerativa, tem como característica as alterações neuroquímicas primárias no sistema colinérgico ocorrendo uma disfunção colinérgica e alteração na quantidade de receptores muscarínicos em diversas regiões cerebrais (VENTURA, 2010)

Na fase inicial da doença nota-se como característica anatomopatológica a presença de acúmulo da proteína B-amiloide, formando placas senis e emaranhados neurofibrilares compostos de filamentos helicoidais e outras proteínas, sendo bandas fibrosas de inclusões intracitoplasmáticas de microtúbulos. Esses emaranhados permanecem retorcidos, dificultando o funcionamento das células nervosas e conseqüentemente perda sináptica e morte neuronal. Com a progressão da doença, ocorre perda dos prolongamentos neuronais e atrofia cerebral, com diminuição do volume e peso cerebral, comprometimento dos circuitos hipocampais, do prosencéfalo basal e conseqüentemente a cognição, englobando o núcleo basal de Meynert e os núcleos septais, que estão interligados a rede límbica da memória(CAVALCANTE & EVANGELHARDT, 2012).

Ao progresso da doença ocorre uma diminuição da atividade da enzima fosfolipase A2, ocasionando redução no catabolismo da fosfatidilcolina e conseqüentemente da colina para a síntese de acetilcolina, aumentando a deficiência colinérgica e demarcando o grau de comprometimento cognitivo e severidade da DA(SERENKI & VITAL ,2008).

6 | FATORES DE RISCO

Mundialmente a DA está relacionada ao envelhecimento, em vista disso, alguns autores têm postulado a doença como um processo de envelhecimento precoce, rápido e exagerado, porém fatores genéticos, ambientais e até mesmo o estilo de vida e alguns fatores de risco também parecem estar relacionados (MAYEUX 7 STERN, 2012).

Estudos demonstram que o aumento de idade contribui muito na prevalência da DA, onde o envelhecimento cerebral está interligado a morte neuronal em evolução progressiva, diminuindo a capacidade cognitiva. Outro fator apontado e desencadeante, mas com estudos ainda não bem elucidados, é a prevalência mais em mulheres, visto que

vivem em média 5 anos a mais que os homens. Outros fatores apontados são: históricos de diabetes, hipertensão, obesidade, tabagismo, dislipidemia, traumatismo craniano e fatores genéticos, onde o gene que está relacionado a esta desordem é a Apolipoproteína E4 (apoE4), elevando o risco de desenvolvimento da DA caso o paciente herde o alelo de seus pais (CARRETA & SCHERER, 2012).

Devido à disfunção cromossômica na Síndrome de Down, proteínas beta-amiloide são geradas em excesso ocasionando o acúmulo e conseqüentemente as placas senis no cérebro, desencadeando a DA nos portadores dessa síndrome. Por outro lado, agindo como uma forma de “protetor” nas células nervosas, os estudos, ou seja, o grau de escolaridade diminui as chances de desenvolver a DA, quanto maior o intelecto, menor a chance (ARRÓ & BLANCO, 2012).

7 | EPIDEMIOLOGIA

Vários estudos surgiram após o progressivo envelhecimento da população mundial. Segundo relatório realizado em 2009, a previsão era de que em 2010 cerca de 35,6 milhões de pessoas no mundo sofreriam de DA, e este número dobraria a cada 20 anos, podendo chegar a 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050. Os países com maior prevalência da doença são, a China, Índia, União Europeia, Estados Unidos, Japão, Rússia e Indonésia. Em estudos Europeus, Norte Americanos e Africanos a DA representa de 60 a 70% dos casos de demência (SANCHEZ et al, 2010)

No Brasil, os dados epidemiológicos relacionados à DA e o crescimento populacional são semelhantes aos de países desenvolvidos. De acordo com dados do IBGE em 1999 a expectativa de vida dos brasileiros era de 70 anos, aumentando para 3,1 anos alcançando a idade de 73,1 em 2009. Estudos realizados com 1.656 indivíduos com idade maior igual a 65 anos, quantificaram uma prevalência de 7,10 % de casos de demência. E novos casos de 7,7 pessoa para cada 1000 por ano. A DA representa cerca de 50-60% dos casos de demência, apresentando maior incidência nas pessoas com idade superior a 65 anos (GONÇALVES & CARMO, 2012).

8 | DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DA torna-se complexo, à medida em que não há um marcador biológico da doença, ou seja, um exame específico através do qual o clínico possa solicitar e obter o resultado e o diagnóstico seguro. Desta forma, a metodologia mais utilizada é realizada por critérios de exclusão. Algumas patologias psiquiátricas que podem comprometer o desenvolvimento cognitivo devem ser excluídas antes de ser diagnosticada a DA. Alguns exemplos incluem a depressão, o delirium e outros transtornos mentais associados com demência, além de situações onde o paciente esteja apresentando reações adversas, ou tenha utilizado de forma abusiva algum medicamento, ou uso de

entorpecentes e álcool (NITRINI, 2005).

No Brasil os critérios utilizados para o diagnóstico estão de acordo com a National Institute of neurological and communicative disorders and stroke, e da Alzheimer's disease and related disorders association (NINCDS-ARDA), sendo diagnosticada em três fases: DA pré-clínica, comprometimento cognitivo leve (CCL) e demência, onde são classificadas conforme suas características apresentadas, ou denominada como DA provável, quando se é detectada pelo exame clínico e confirmada com teste cognitivo; apresentando declínio cognitivo em duas ou mais funções; obtendo déficit de memória evoluído e descartando outros possíveis quadros demenciais. Já para a denominação de DA possível, o paciente a princípio apresenta desenvolvimento incomum da doença e poderão estar presentes outras comorbidades desencadeando a demência. Na DA definida, apresentam os mesmos critérios para DA provável e confirmada por biopsia ou necropsia (DUTRA, 2010).

Os exames complementares iniciais recomendados são: o hemograma completo, função da tireoide, níveis séricos de vitamina B12, glicemia, uréia, creatinina, albumina, ácido fólico, cálcio, sorologia para HIV e enzimas hepáticas. Exames como eletroencefalograma (EEG), tomografia computadorizada (TC) ou preferentemente, ressonância magnética (RM), são obrigatórios para excluir as patologias relacionadas com a doença vascular cerebral, hematomas subdurais, neoplasias, hidrocefalia de pressão normal, demência vascular e doença de Creutzfeld-Jacob. O exame do líquido cefalorraquidiano (LCR), pode ser empregado desde que a demência surja antes dos 65 anos de idade e suspeite-se de doenças inflamatórias, infecciosas ou priônicas no sistema nervoso central. O uso de biomarcadores relacionados com alterações moleculares na DA, praticamente só ocorre em protocolos de pesquisa (CARAMELLI et al, 2011).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer de 2013 do Ministério da Saúde (Brasil), há a necessidade de realizar exames físicos e neurológicos, avaliação do estado mental, identificando os déficits de memória, linguagem e visual-espacial. São incluídos no processo de investigação diagnóstica, história completa do paciente e familiar ou cuidador, avaliação clínica como o teste de Mini Exame do Estado Mental - MEEM). Não há evidências até o momento que recomende a SPECT (tomografia computadorizada por emissão simples de fótons), testes genéticos, genotipagem da ApoE para DA, punção lombar (exceto na presença de câncer metastático), suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC), e sorologia sérica para sífilis reativa e hidrocefalia. PET (tomografia por emissão de pósitrons), marcadores genéticos para DA, marcadores biológicos no líquor ou outros para DA, mutações da proteína tau em pacientes com demência frontotemporal, mutações gênicas da DA em pacientes com demência frontotemporal(SAÚDE, 2013).

9 | ATENÇÃO FARMACÊUTICA AO PACIENTE COM DA

O termo Atenção Farmacêutica (AF) é definido pela Organização Mundial da Saúde como “um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto de Assistência Farmacêutica, que compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co - responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida” (OPAS, 2002).

Nos países desenvolvidos a AF tem aumentado gradativamente nos últimos tempos, tendo como foco a garantia de uma farmacoterapia racional, efetiva e segura, proporcionando educação em saúde, atendimento farmacêutico, acompanhamento farmacoterapêutico e também avaliação dos resultados e dos problemas relacionados aos medicamentos (PRM), minimizando os erros e as interações medicamentosas (MENESES & SÁ).

Em relação a DA, o tratamento inicia-se com o uso de um inibidor de colinesterase, e com a progressão da doença outros fármacos coadjuvantes são introduzidos ao esquema de tratamento, como por exemplo, um antagonista não competitivo do receptor de glutamato do tipo NMDA, ou seja, a memantina que é introduzida já quando a doença está na fase moderada a grave. Os antidepressivos serotoninérgicos também são associados ao tratamento, com a função de minimizarem os sintomas comportamentais. Juntamente com as orientações quanto a forma de administração e possíveis efeitos adversos dos fármacos, é importante conscientizar o cuidador que o objetivo do tratamento não é a cura total da doença e sim o retardamento temporário de sua progressão (FORLENZA, 2005).

Na ficha de acompanhamento farmacoterapêutico representada na tabela 1, o farmacêutico como responsável pelas orientações relacionadas aos medicamentos, deverá conduzir o paciente para uma melhor qualidade de vida, através da adesão ao tratamento, detectando, prevenindo, solucionando as reações adversas (RAMS) e interações medicamentosas, alcançando bons resultados farmacológico (PINHEIRO, 2013).

Medicamentos	Principais RAMS	Interações medicamentosas
Donepezil	→ da secreção gástrica, diarreia, náusea e vômito, insônia, hipertensão arterial, equimose, anorexia, cefaleia.	Cetoconazol, Itraconazol, Eritromicina, Fluoxetina, Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, álcool, Ginkgo Biloba.
Galantamina	Náusea, vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal, dispepsia, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia.	Succinilcolina, Agentes Colinérgicos, Inibidores da Acetilcolinesterase, Amiodarona, Beta-Bloqueadores, Verapamil, AINEs.
Rivastigmina	Náusea, vômito, → da secreção gástrica, → da atividade colinérgica, convulsões, exacerbação da obstrução urinária.	Inibidores da Acetilcolinesterase, Bloqueadores do Canal de Sódio, Alimento, Beta-Bloqueadores, Digoxina, Corticosteróides sistêmicos.
Memantina	Dor de cabeça, prisão de ventre, tontura, dispneia, hipertensão arterial, incontinência urinária, libido aumentado, sonolência.	Amantadina, Quetamina, Dextrometorfano, Ranitidina, Cimetidina, Quinidina, Hidroclorotiazida, Barbitúricos, Anticoagulantes orais, Anticonvulsivantes, Neurolépticos.
Tacrina	Hepatotoxicidade, vômito, diarreia, náusea, aumento dos níveis séricos de transaminases, hipertensão, neutropenia.	Cetoconazol, Ciprofloxacino, Norfloxacino, Ofloxacino, Rofecoxibe, Beta- Bloqueadores, Cimetidina, Inibidores da Acetilcolinesterase.
Ginkgo Biloba	Cefaleia, tremores e surtos maníacos, hipertensão.	Ácido Acetilsalicílico, Clopidogrel, Varfarina, Ibuprofeno, Naproxeno, Fenitoína, Risperidona, Fluoxetina.
Selegilina	Náusea, tontura, hipotensão arterial, xerostomia, confusão mental, sonolência.	Paroxetina, Sertralina, Anfetaminas, Antidepressivos Tricíclicos, Tramadol, Venlafaxina, Mirtazapina.

Vitamina E	Náuseas, flatulência, diarreia, fraqueza muscular, fadiga, cefaleia.	Hidróxido de Alumínio, Anticoagulantes derivados de Cumarina ou Varfarina.
Ibuprofeno	Edema, rash cutâneo, prurido, retenção hídrica, azia, epigastralgia, constipação, diarreia.	Ciclosporina, Digoxina, Lítio, Metotrexato, Inibidores da ECA, Fenitoína, Fluoxetina, Losartana, Glimepirida, Varfarina, Montelukaste.

Tabela 1 - ficha farmacoterapêutica para pacientes com DA (PHARMD et al, 2013; FUCHS & WANNMACHER, 2010; NICOLETTI et al, 2007)

Fonte: Autores do artigo

Estando ciente de que o farmacêutico é o último profissional com quem o paciente terá contato antes do início da terapia, e que muitas vezes inúmeras dúvidas em relação a posologia, indicação, efeitos colaterais, entre outras dúvidas, por algum motivo não foram sanadas junto ao prescritor, informações claras e precisas serão de extrema importância para a garantia de prevenção de eventos adversos, prevenindo, detectando e solucionando-os da melhor forma possível, possibilitando uma melhor qualidade de vida ao paciente e adesão ao tratamento. Na ficha de orientações farmacêuticas ao paciente representada pela tabela 2, estão descritas algumas recomendações relacionadas ao tratamento, que proporcionará ao paciente mais segurança, conforto e adesão (BOTASSO et al, 2007).

Medicamento	Orientações Prestadas
Donepezil	<i>A administração deve ser realizada com ou sem alimento, antes de deitar.</i>
Galantamina	Orientar a administração junto ao alimento, pois desta forma diminuem-se as náuseas. Se a terapia for interrompida por 3 dias ou mais, reiniciar com a dose mais baixa. Para pacientes que apresentaram intolerância a Donepezila e Rivastigmina, iniciar o tratamento com a Galantamina após 7 dias de pausa.

Rivastigmina	As RAM costumam desaparecer entre 1 a 3 semanas. Devido ao retardo na absorção, deverá ser administrado longe das refeições. Não é indicada a utilização de medicamentos com ação colinérgica. A administração transdérmica é de dose única diária, devendo ser removida antes da colocação do próximo adesivo, deverá ser aplicado nas costas, no peito ou na parte superior dos braços, caso ocorra vermelhidão, inchaço, coceira ou irritação local, remover o adesivo e comunicar o prescritor.
Memantina	Pode ser administrado perto ou longe das refeições, de preferência todos os dias no mesmo horário. Caso realize alterações na dieta, deverá ser avisado ao prescritor devido a possíveis alterações de pH urinário, influenciando no clearance.
Ginkgo Biloba	Deve ser administrado antes das refeições. Evitar o consumo excessivo de alimentos que contenham tiramina devido a possibilidade de hipertensão.
Ibuprofeno	Administrar com alimento, a fim de diminuir a agregação do trato-gastintestinal.
Selegilina	Evitar o uso concomitante com alimentos ricos em tiramina, exemplo: vinhos, queijos envelhecidos ou maturados, carnes secas ou curadas, devido ao aumento súbito da pressão arterial.
Vitamina E	Ingerir antes ou após as refeições, não ultrapassar a dose diária recomendada pelo prescritor. O uso adjuvante de vitamina C auxilia na melhor absorção.

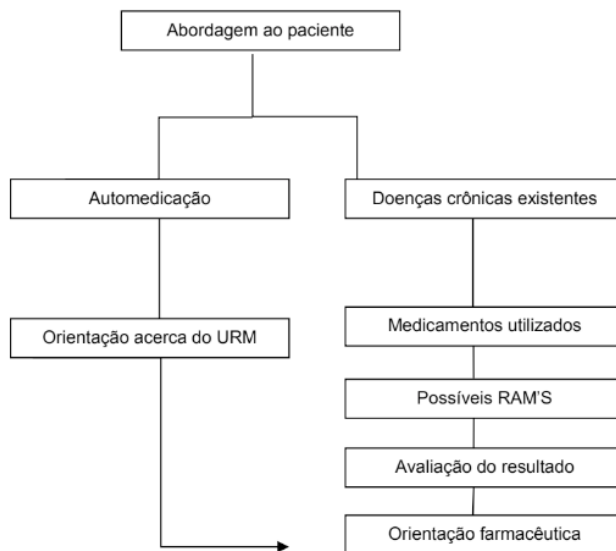
Tabela 2 – ficha de orientações farmacêuticas ao paciente com DA (PHARMAd et al, 2009; FUCHS & WANNMACHER, 2010; ACHE, 2011)

Fonte: Autores do artigo

Para uma AF efetiva, quando apresentadas dúvidas ou questionamentos em relação ao uso dos medicamentos, é necessária uma abordagem do farmacêutico, para identificar se há doenças crônicas existentes e quais os medicamentos utilizados. Deverá listar possíveis reações adversas a medicamentos (RAM) apresentados no decorrer da entrevista, identificar possíveis automedicações e se é de conhecimento do prescritor todos os medicamentos utilizados pelo paciente. O farmacêutico deverá conscientizar o paciente, familiar ou cuidador sobre o uso racional de medicamentos (URM), apontar as melhores

opções farmacoterapêuticas, buscando reduzir RAM, e melhorar a adesão ao tratamento, visando uma farmacoterapia racional e segura (SABINO, et al, 2008).

O fluxograma 1 descreve as fases da abordagem e orientação farmacêutica ao paciente.



Fluxograma 1 – fases da abordagem

O farmacêutico deverá conduzir a entrevista com o paciente, familiar ou cuidador, procurando manter um acompanhamento mais próximo possível, proporcionando um diálogo tranquilo, ouvindo suas queixas e solucionando suas dúvidas, com atenção especial ao cuidador ou familiar, tendo em vista que o mesmo poderá relatar de forma mais exata e precisa suas dúvidas, reações adversas ocorrida no decorrer do tratamento, com isso o farmacêutico poderá reforçar a orientação do prescritor sobre a progressão da doença, e evolução do tratamento, quanto ao melhor seguimento farmacoterapêutico e redução da incidência de RAM (PEREIRA & FREITAS, 2008).

Intervenções não farmacológicas também proporcionam ao paciente e ao familiar, impacto na qualidade de vida. O profissional Farmacêutico, ciente das necessidades especiais do portador da DA, poderá intervir orientando sobre a elaboração de uma rotina organizada do dia a dia do paciente, sugerir adaptações no ambiente conforme as necessidades existentes, orientar o familiar a estimular o comportamento adequado, indicar atividades ocupacionais, ou que proporcionarão bem estar, como por exemplo a musicoterapia que proporciona, na maioria dos casos, melhora da agitação (LOPES et al, 2011).

10 | DISCUSSÃO

Estudos têm demonstrado que a prestação da atenção farmacêutica traz benefícios à saúde do paciente e ao processo de promoção da saúde, pois após esclarecimentos e orientações há uma melhor adesão ao tratamento farmacológico, segundo Zangheli et al.(2013), um grupo de pacientes com asma grave não controlada, apresentou melhora significativa da asma, e resolução dos PRM após acompanhamento farmacoterapêutico, orientações verbais individualizada, informações sobre o uso racional de medicamentos, e intervenções farmacêuticas³³.

Para Partara et al. (2010), intervenções farmacêuticas com medidas educativas, orientações para um melhor seguimento farmacoterapêutico, e promoção da saúde, beneficia a saúde do paciente, melhorando sua qualidade de vida, e adesão ao tratamento, estas medidas poderão ser estendidas ao acompanhante familiar, cuidador, médico prescritor e profissionais da saúde (PARTARA et al, 2013).

A pratica de atenção farmacêutica realizada com aconselhamento, acompanhamento farmacoterapêutico, materias educativos e informação adequada sobre a patologia em questão, apresentou uma redução significativa nos níveis glicêmicos e perfil lipídico, em pacientes com diabetes tipo 2 na Jordânia, estes pacientes também apresentaram mudanças no estilo de vida, com dietas balanceadas, prática de exercícios físicos, monitorização da glicose, e adesão ao tratamento (WISHAH et al, 2014)

Há poucos estudos sobre o impacto da AF no Brasil, este fato pode ser explicado pela recente definição da prática profissional que ocorreu em 2002, universidades brasileiras mantêm uma grade curricular muito técnica, além de não proporcionar ao estudante uma reflexão humanística e assistencial voltada ao paciente. Os cursos oferecidos de pós-graduação apresentam pouca abordagem ao tema AF e farmácia clínica, porém nos últimos anos apresentaram uma evolução. Outra questão é a confusão que se faz entre a AF e assistência farmacêutica, apresentados erroneamente em alguns estudos estes termos. AF foi regulamentada apenas em 2009, onde foi definida a infraestrutura, os procedimentos e registros mínimos para a realização de atenção farmacêutica. Apesar destas limitações, estudos têm demonstrado melhora nos quadros clínicos avaliados, onde o acompanhamento farmacoterapêutico por mais de seis meses se mostrou mais efetivo reduzindo incidência de RAM, PRM e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (AMBIEL & MASTROIANNI, 2013)

11 | CONCLUSÃO

Através das pesquisas realizadas neste trabalho, concluímos que o profissional Farmacêutico pode contribuir e desempenhar papel relevante junto aos pacientes portadores da DA, através de suas atribuições e competências profissionais, promovendo

saúde e uso racional de medicamentos.

As Intervenções realizadas na farmacoterapia visam a adesão ao tratamento e melhora na qualidade de vida do paciente com DA, disponibilizando orientações quanto a forma e horário adequados para administrar as doses. Além disso, esclarecem dúvidas surgidas no decorrer da doença, o que proporciona ao paciente adequada compreensão e utilização do medicamento, para um tratamento seguro e eficaz com redução significativa das RAM.

REFERÊNCIAS

Acetato de racealfatocoferol. Disponível em: <http://www.ache.com.br/Downloads/LeafletText/291/BulaVitaE02-8-2011.pdf>, 30/11/2014, 16:30h.

Ambiel ISS, Mastroianni PC. **Resultados da Atenção Farmacêutica no Brasil**: Uma Revisão. Revista Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada, 2013, 34(4)469-474.

Arró OS; Blanco LR. **Prevalencia Del Síndrome Demencial Y La Enfermedad de Alzheimer en Pacientes Del Policlínico “Pedro Fonseca”**, Ver. Cubana Med Gen Integr, 2012, 28(4).

Botasso MR, Miranda FE, Fonseca SAM. **Reação Adversa Medicamentosa em Idosos**. RBCEH, 2011, 8(2): 285-297.

Burla C, Camarano. AA, Kanso S, et al. **Panorama prospectivo das demências no Brasil: Um Enfoque Demográfico Portugal**. Ciência & Saúde, 2012, 18 (10): 2949-2956.

Caramelli P, Teixeira LA, et al. **Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil**, Dement Neuropsychol, 2011, 5(1):11-20.

Carretta MB; Scherer S. **Perspectivas Atuais na Prevenção da Doença de Alzheimer**, Revista Estud. Interdisci. Envelhecer, 2012, 17(1): 37-57

Cavalcante JLS; Evangelhardt E. **Aspectos da Fisiopatologia da Doença de Alzheimer Esporádica**, Revista Brasileira de Neurologia, 2012,48(4).

Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. **Atenção Farmacêutica no Brasil: Trilhando Caminhos**. Brasília: Organização Pan – Americana da Saúde, 2002, 24.

Dias CL, Filipi, et al. **Perfil Clínico e Autonômico de Pacientes com Doença de Alzheimer e Demência Mista**, Revista da Associação Médica Brasileira, 2013,59,435-441.

Dutra PA. **Doença de Alzheimer**,2010. Disponível em <http://www.fleury.com.br/medicos/medicina-e-saude/artigos/pages/doenca-de-alzheimer.aspx>, 26/10/2014, 22:00h.

Forlenza V O. **Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer**. Revista de Psiquiatria Clínica, 2005, 32(3): 137-148.

Fuchs DF, Wannmacher L. **Farmacologia Clínica**, 4ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan Ltda, 2010: 416-418-419-810-811-1142-1143.

Gonçalves GAE, Carmo SJ. **Diagnóstico da Doença de Alzheimer na População Brasileira: Um Levantamento Bibliográfico**. Revista Psicologia e Saúde, 2012, 4(2).

Lopes LC, Araujo LMQ, Chaves MLF, et al. **Doença de Alzheimer: Prevenção e Tratamento**. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, 2011: 1-20.

Mayeux R; Stern Y. **Epidemiology Of Alzheimer Disease**, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012 Disponível em: <http://www.perspectivesinmedicine.org>, 25/11/14, 18:00h.

Meireles EA. **Alterações Neurológicas Fisiológicas ao Envelhecimento Afetam o Sistema Mantenedor do Equilíbrio**, Goiás, Revista Neurociência, 2010, 18(1): 103-108.

Meneses LLA, Sá BLM. **Atenção farmacêutica ao idoso: fundamentos e propostas**, Geriatria & Gerontologia. 2010;4(3):154-161 2010.

Nicoletti AM, Oliveira AM, Bertasso CC, ET AL. **Principais Interações no Uso de Medicamentos Fitoterápicos**. Infarma, 2007, 19(1/2): 32-40.

Nitrini, Ricardo. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil, 2005, 63(3): 713-719.

Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2012/04/casos-de-demenxia-mental-no-mundo-podem-triplicar-ate-2050-afirma-oms> acesso 04/10/14, 20h45h.

Partara AK, ET AL. **Atuação do Farmacêutico na Promoção e Restauração da Saúde de Pacientes Idosos que Fazem Uso de Polimedicação**. Revista Ipatac, 2010, 3(2)5-15.

Pereira LRL, Freitas O. **A Evolução d atenção Farmacêutica e a Perspectiva para o Brasil**. Revista Brasileira de Ciência Farmacêuticas, 2008, 44(4).

PharmD MPLFC, et al. **Medicamentos Lexi-Comp Manole**, 1ª edição. São Paulo, Manole, 2009: 468-469-666-738-739-740-874-1185-1186-1205-1206.

Pinheiro SJ, et al. **Interações Medicamentosas e a Farmacoterapia de Pacientes Geriátricos com Síndrome Demenciais**. Revista Brasileira Geriatria Gerontologia, 2013, 16 (2).

Protocolo do Estado de São Paulo. Disponível em: [http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/DOEN%C3%83%E2%80%A1A_DE_ALZHEIMER_2013\[1\].pdf](http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/DOEN%C3%83%E2%80%A1A_DE_ALZHEIMER_2013[1].pdf), 17/10/2014, 23:00h.

Sabino DB, et al. **Atenção Farmacêutica para Pacientes Portadores de Doença de Alzheimer**. Revista da Rede de Ensino Diálogos & Ciências, 2008.

Sánchez RC, Nariño D, Cerón MFJ. **Epidemiologia y Carga de La Enfermedad de Alzheimer**. Acta Neurol Colomb, 2010, 26(3):88-94.

Sereniki A.; Vital FSA. M. **A Doença de Alzheimer: Aspectos Fisiológicos e Farmacológicos**, Revista de Psiquiatria, 2008, 30(1).

Silva HL. **Doença de Alzheimer: Epidemiologia e Alternativas Diagnósticas**, Unimep,2012.
Disponível em: <http://www.unimep.br/phpg/mostraacademica/anais/10mostra/5/454.pdf>, 03/10/2014,
21:10h.

Ventura LMA. **Sistema Colinérgico: Revisando Receptores, Regulação e a Relação com a Doença de Alzheimer, Esquizofrenia, Epilepsia e Tabagismo** Rio de Janeiro. Revista de Psiquiatria Clínica, 2010,37(2).121-124

Vono, Zulmira. **O Bem do Mal de Alzheimer**, 1º edição. São Paulo, Editora Senac, 2009: 27,28.

Wishah RA, et al. **Impact of Pharmaceutical Care Interventions on Glycemic Control and other Health-Related Clinical Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: Randomized Controlled Trial.** Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2014.

Zanghelini F, ET AL. **Impacto da Atenção Farmacêutica na Função Pulmonar de Pacientes com Asma Grave.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas, 2013, 34(3).

CAPÍTULO 8

APLICAÇÃO DA NANOPRECIPITAÇÃO NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA E TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

Data de aceite: 01/09/2020

Pollyne Amorim Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos,
Recife-Pernambuco.

Myla Lôbo de Souza

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos,
Recife-Pernambuco.

Taysa Renata Ribeiro Timóteo

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos,
Recife-Pernambuco.

Marco Aurélio Ribeiro

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Engenharia Química, Recife-
Pernambuco.

Stéfani Ferreira de Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos,
Recife-Pernambuco.

Antônia Carla de Jesus Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Núcleo de Controle de Qualidade de
Medicamentos e Correlatos, Recife-
Pernambuco.

Larissa Araújo Rolim

Universidade Federal do Vale do São
Francisco, Departamento de Ciências
Farmacêuticas, Central de Análise de
Fármacos, Medicamentos e Alimentos,
Petrolina- Pernambuco.

Pedro José Rolim Neto

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos,
Recife-Pernambuco.

Rosali Maria Ferreira da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos,
Recife-Pernambuco.

RESUMO: Estudos com nanopartículas poliméricas e suas aplicações na indústria vêm mostrando seu desempenho em auxiliar na melhoria da solubilidade, capacidade de permeação, distribuição, e liberação controlada de fármacos, resultando a diminuição de dosagem, um melhor direcionamento. O presente estudo buscou mostrar algumas técnicas para a caracterização de nanopartículas utilizadas na indústria farmacêutica. As principais caracterizações são: Potencial Zeta, tamanho da partícula, análise térmica, difração de raios X, Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), infravermelho por transformada Fourier e espectroscopia RAMAN. Pode-se concluir que é essencial conhecer as características das nanopartículas, pois elas terão um importante

papel na estabilidade e eficácia do sistema.

PALAVRAS-CHAVE: Caracterização físico-química. Indústria Farmacêutica. Nanotecnologia.

APPLICATION OF NANOPRECIPITATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY AND CHARACTERIZATION TECHNIQUES

ABSTRACT: Studies with polymeric nanoparticles and applications in the industry have shown performance in assisting to improve solubility, permeation capacity, distribution, and controlled drug release, resulting in decreased dosage. The present study shows some techniques for the characterization of nanoparticles used in the pharmaceutical industry. The main characterizations are: Zeta potential, particle size, thermal analysis, X-ray diffraction, Scanning Electron Microscopy (SEM), Fourier-transform infrared and RAMAN spectroscopy. It can be concluded that it is essential to know the characteristics of nanoparticles, as they will have an important role in the stability and effectiveness of the system.

KEYWORDS: Physico-chemical characterization. Pharmaceutical industry. Nanotechnology.

1 | INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é muito visada pela indústria farmacêutica, pelo fato de ser promissora em relação à liberação controlada de fármacos. Através dessa tecnologia foi possível desenvolver muitos Sistemas de Entrega de Fármacos (Drug Delivery Systems – DDS), os quais têm papel importante no desenvolvimento de medicamentos mais inovadores e eficazes. Existem vários nano-DDSs sendo estudados no tratamento de diversas doenças, incluindo nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas metálicas, entre outros. Um exemplo de nano-DDS com liberação controlada são as nanopartículas, que geralmente são constituídas de polímeros biodegradáveis ou não biodegradáveis (CARVALHO et al., 2015; ZAO et al., 2016; DE SOUZA et al., 2020).

A atenção da indústria por esse tipo de sistema reflete, pelas vantagens de ter biocompatibilidade, proteger fármacos instáveis contra oxidação e hidrólise, liberação controlada e/ou prolongada, possibilidade de vetorização para terapia sítio-específica, maior estabilidade em fluídos biológicos e no sistema coloidal, e fácil produção, inclusive em escala industrial (LANDFESTER; MUSYANOVYCH; MAILANDER, 2010; FONSCECA, 2012). Outros tipos de vantagens para as formulações com nanopartículas referem-se ao potencial de melhoria na dissolução dos fármacos hidrofóbicos, aumentando sua permeabilidade e biodisponibilidade. Conseqüentemente, pode proporcionar diminuição nas doses e melhoria na taxa de absorção do fármaco (MÜLLER; JACOBS; KAYSER, 2001; FONSCECA, 2012).

2 | TIPOS DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

As nanopartículas poliméricas são divididas em duas classes, nanocápsulas e nanoesferas, as quais se diferem pela organização das estruturas e composição das mesmas (SCHAFFAZICK et al., 2003; RAO; GECKELER, 2011). A composição das nanocápsulas (Figura 1) dá-se pela formação de um invólucro polimérico ao redor de um núcleo oleoso ou aquoso. Já as nanoesferas, diferem pelo fato de não haver um compartimento interno na sua composição, apenas a matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar adsorvido ou retido (SCHAFFAZICK et. al, 2003). Portanto, trata-se respectivamente, de um sistema reservatório em que o fármaco está confinado em uma cavidade cercada por uma membrana polimérica e um sistema matricial em que o fármaco está disperso por toda a matriz (TSAPIS, 2016).

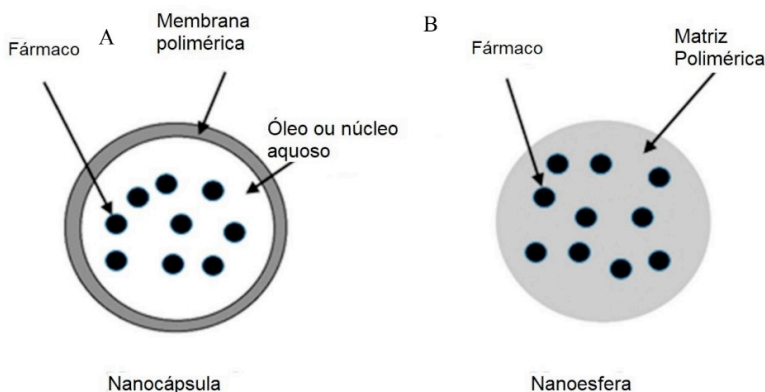


Figura 1. Esquemática de Nanocápsula (A) e Nanoesfera (B)

Fonte: Adaptada de Khalil et. Al, 2017.

3 | MÉTODO DE OBTENÇÃO E NANOPRECIPITAÇÃO

Os métodos para a obtenção das nanopartículas são divididos em dois principais grupos: o primeiro, refere-se à polimerização de monômeros, enquanto no segundo grupo, os polímeros já são pré-formados. Como exemplos desse grupo, destacam-se as técnicas de *salting-out*, emulsificação-difusão, nanoprecipitação, diálise, complexação, entre outros (GALINDO-RODRIGUEZ et al., 2004).

A nanoprecipitação (figura 2), ou o deslocamento por solvente, é uma técnica baseada na incorporação de moléculas de fármacos em que polímeros são dissolvidos em solventes orgânicos que parcialmente são miscíveis em água. Esta fase orgânica, saturada de polímero, ao entrar em contato com uma fase aquosa que está sobre agitação magnética, gera uma difusão para a fase aquosa devido ao excesso de água, com

formação de gotículas de polímero, devido à sua hidrofobicidade, ocorrendo a precipitação e gerando as nanoesferas ou nanocápsulas. Por fim, os solventes são evaporados. (FESSI et al., 1989; CRUCHO; BARROS, 2017).

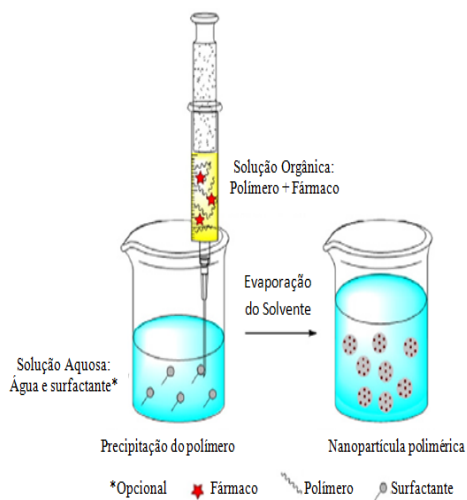


Figura 2. Esquema do processo de nanoprecipitação

Fonte: Adaptada de CRUCHO; BARROS, 2017.

Esse fenômeno tem o efeito conhecido por Marangoni, onde a diminuição da tensão interfacial entre a fase aquosa e orgânica acaba aumentando a área da superfície, onde há a formação de gotículas de solvente contendo polímero: fármaco através da difusão para a fase aquosa (CRUCHO; BARROS, 2017). As nanopartículas tendem a ficar no formato esférico, caso sua distribuição no meio ocorra de forma homogênea (OLIVEIRA, 2014). Essa técnica apresenta diversas vantagens, como alta eficiência de encapsulamento e reprodutibilidade, simplicidade e facilidade de *scale-up*, o que é de extremo interesse das indústrias farmacêuticas.

4 | TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

A caracterização das nanopartículas é essencial para conhecer suas características físico-químicas, pois elas terão papel fundamental nas interações fisiológicas e para entendimento do seu desempenho no organismo. Além da caracterização físico-química, a toxicidade, biodistribuição, pirogenicidade são as principais atividades a serem estudadas e avaliadas (CRUCHO; BARROS, 2017).

Dentre as principais formas para caracterizar uma nanopartícula, as mais usuais

e descritas na literatura são: a morfologia, o diâmetro médio e índice de polidispersão, o potencial zeta através do estudo das propriedades das cargas de superfície, a estabilidade das nanopartículas e sua interação com o polímero (OLIVEIRA, 2014; CRUCHO; BARROS, 2017).

As principais técnicas empregadas na caracterização das nanopartículas são: Microscopia de Força Atômica (AFM), Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS), Microscopia de Fluorescência, Infravermelho (IR), Espectroscopia de Massa (MS), Ressonância Nuclear Magnética (NMR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), Potencial Zeta, Difração de Raios X (DRX) (CRUCHO; BARROS, 2017; FORNAGUERA; SOLONS, 2018).

4.1 Diâmetro de Partícula

A técnica mais utilizada para verificação do diâmetro hidrodinâmico de nanopartículas é a de espalhamento dinâmico de luz (DLS). A técnica é baseada no princípio de que, quando uma partícula é iluminada por uma fonte de luz, ela irá espalhar luz em todas as direções. Assim, quando uma luz monocromática é incidida na amostra, esta é espalhada, sendo esse espalhamento identificado em um detector de fótons. A intensidade da luz que foi espalhada está relacionada ao tamanho das partículas (BHATTACHARJEE, 2016; CRUCHO; BARROS, 2017).

Partículas de dimensões maiores conseguem dispersar mais luz, assim como, impurezas podem ser identificadas alterando os resultados. Já as partículas menores, tais como as nanométricas, estão em movimento browniano contínuo e possuem maior velocidade de deslocamento, onde essa difusão das partículas gera flutuações na intensidade da luz espalhada. Através de uma função de auto correlação, combinada com a equação de Stokes-Einstein, o aparelho calcula o diâmetro hidrodinâmico das partículas e a distribuição de tamanhos, a qual está relacionada com o índice de polidispersão (PDI) (BHATTACHARJEE, 2016; CRUCHO; BARROS, 2017; Mourdikoudis et al., 2018).

4.2 Potencial Zeta

O potencial Zeta consegue determinar a carga superficial da partícula e a estabilidade da dispersão de nanopartículas, sendo de suma importância, visto que as nanopartículas irão interagir com membranas celulares. O princípio da técnica é a aplicação de um potencial elétrico conhecido para medir a mobilidade eletroforética das partículas baseados em sua carga. Resultados entre -30 mV e +30 mV refletem uma boa estabilidade no sistema (BHATTACHARJEE, 2016; CRUCHO; BARROS, 2017).

4.3 Análise Térmica

Para a avaliação de alterações físicas e químicas que ocorrem em uma determinada temperatura de uma amostra, é comum a utilização de técnicas de análise térmica, onde é possível observar diversas reações, dentre elas destacam-se: a fusão, a decomposição,

mudança da conformação cristalina, entre outras (SOUZA, 2015).

A termogravimetria (TG) é uma das análises térmicas, em que avalia a perda de massa durante uma determinada temperatura programada, sendo assim, possível analisar a estabilidade térmica para fármacos e sistemas, também é possível a identificação de substâncias orgânicas voláteis (GIBSON, 2009; SOUZA, 2015). No caso das nanopartículas, a estabilidade térmica e a quantidade de conjugados podem ser avaliadas, onde mudanças nas temperaturas de propriedades físico-químicas das amostras no sistema em relação aos insumos individuais podem ser monitoradas usando a análise gravimétrica térmica (TGA)

Na DTA (Análise Térmica Diferencial), é possível distinguir picos exotérmicos, que podem ter relação com a cristalização, algumas decomposições ou processos de oxidação; e os picos endotérmicos que estão associados à transição de fase, as reações de redução e a perda de água na amostra (CARVALHO, 2017).

4.4 Infravermelho por transformada *Fourier* e Espectroscopia RAMAN

O infravermelho e o Raman, são tipos de espectroscopia vibracional onde, através dos movimentos dos grupos funcionais, conseguem distinguir os diferentes grupamentos químicos dos compostos, os diferentes arranjos conformacionais dos átomos em ligação e a variabilidade das frequências de alongamento. As informações de ambos são similares o que os difere são os fenômenos físicos empregados, sendo de espalhamento no caso do RAMAN e espectro de absorção, o infravermelho (SOUZA, 2015).

Análises por espectroscopia de infravermelho trazem informações importantes na caracterização de nanopartículas. Inicialmente, pode-se realizar estudos referentes a composição da formulação, identificando possíveis interações entre excipientes/excipientes e/ou excipientes/fármacos. Podem ser identificados grupos funcionais característicos de cada insumo, reações de polimerização, reticulação, bem como a identificação e quantificação do fármaco na formulação (LÔBO; DOURADO; SOUZA, 2019).

4.5 Difração de Raios X

Essa técnica geralmente é usada para materiais sólidos, onde os raios X ao incidirem uma amostra cristalina, dispersam-se em todas as direções, fenômeno esse chamado de difração. Sua intensidade irá depender das distâncias interatômicas da estrutura do cristal (SOUZA, 2015). Essa técnica tem a capacidade de gerar informações sobre a conformação cristalina do material, assim como seu empacotamento e interações moleculares (SOUZA, 2015). No caso dos nanosistemas, é possível avaliar a estrutura da nanopartícula, as interações fármaco:polímero, e o estado físico da formulação, se cristalina ou amorfa. A redução da cristalinidade do fármaco quando incorporado à matrix polimérica, ou sua amorfização, sugere que o fármaco está molecularmente disperso no sistema polimérico (FORNAGUERA; SOLONS, 2018).

4.6 Microscopia Eletrônica

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) é uma das técnicas de microscopia capazes de avaliar a morfologia das nanopartículas, a qual é caracterizada por demonstrar a imagem com alta resolução, através da emissão de elétrons que escaneiam a superfície da amostra. A captação desse espalhamento de elétrons secundários é identificada por um detector, gerando a imagem tridimensional da amostra analisada. A metodologia requer uma fina camada de metal sobre a amostra, criando uma camada condutora para melhorar o sinal dos elétrons emitidos na amostra (CRUCHO; BARROS, 2017). Dessa forma, é possível avaliar a estrutura da nanopartícula, como sua morfologia esférica, presença de irregularidades da superfície, além da possibilidade de detectar a presença do fármaco que possa ter se adsorvido na superfície da partícula.

Já a microscopia eletrônica de transmissão (MET) é outra técnica de microscopia que explora a interação entre um feixe de elétrons uniforme e uma amostra fina, negativamente corada com solução contrastante. Quando o feixe de elétrons atinge a amostra depositada em um grid, parte dos elétrons é transmitido através da amostra, formando uma imagem direta, bem como uma estimativa da homogeneidade das partículas. Através dessa técnica, é possível avaliar a estrutura interna da nanopartícula, visto que uma parte do feixe atravessa a amostra, possibilitando distinguir entre nanocápsulas ou nanoesferas (TSAPIS, 2016).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nanopartículas poliméricas são carreadores bastante utilizados para carregamento de fármacos, tanto hidrofílicos como lipofílicos. Tais sistemas permitem melhorar características de substâncias ativas, como incrementar solubilidade e permeabilidade, permitindo melhor biodisponibilidade. Viabilizam também liberação controlada dos ativos, o que possibilita redução da concentração utilizada, diminuindo toxicidade e intervalos de administração. Diferentes tipos de nanopartículas poliméricas podem ser obtidos por diferentes métodos, sendo a nanoprecipitação um método prático que pode ser usado nas indústrias. As caracterizações físico-químicas das nanopartículas permitem confirmar se o método de obtenção foi eficaz em produzir nanopartículas homogêneas, bem como caracterizar o tipo e outras propriedades que estarão diretamente relacionadas com a estabilidade e eficácia dos sistemas.

REFERÊNCIAS

BHATTACHARJEE, S. DLS and zeta potential – What they are and what they are not?. **Journal of Controlled Release**, v. 10, p. 337- 351, 2016.

CARVALHO, A. A., LOPES, I., GONÇALVES, O., BARBARÁ, E. F., OLIVEIRA, M.E., & LÚCIO, M. Polymeric versus lipid nanoparticles: comparative study of nanoparticulate systems as indomethacin carriers. **Journal of Applied Solution Chemistry and Modeling**, v.4, p.85-109, 2015.

CARVALHO, I. S. Produção de nanopáticas de Y_2O_3 puro e dopado com Neodímio utilizando água de rio. 2017. Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Sergipe, Sergipe. 92 f., 2017.

CRUCHO, C. I. C.; BARROS, M. T. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering**, v. 80, p. 771–784, 2017.

DE SOUZA M. L., DOS SANTOS W. M., DE SOUSA A. L. M. D, et al. Lipid Nanoparticles As A Skin Wound Healing Drug Delivery System: Discoveries And Advances. **Current Pharmaceutical Design**. 2020.

FESSI, H. Nanocapsule formation by interfacial deposition following solvent displacement. **Internacional Journal Pharmaceutics**, v. 55, 1989.

FONSECA, L. B. Desenvolvimento de nanopáticas poliméricas contendo Praziquantel para o tratamento da esquistossomose. 2012. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 209 f., 2012.

FORNAGUERA C, SOLANS C. Characterization of Polymeric Nanoparticle dispersions for Biomedical Applications: Size, Surface Charge and Stability. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v.6, n.3:p.147-164, 2018.

GALDINO-RODRIGUEZ, S. et al. Physicochemical parameters Associated with Nanoparticle Formation in the Salting-out, Emulsification-Diffusion, and Nanoprecipitation Methods. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 8, 2004.

GIBSON, M. **Pharmaceutical Preformulation in Formulation**. 2ª Ed., v. 199. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 541p., 2009.

HAO, S. et.al. Preparation of Eudragit L 100-55 enteric nanoparticles by a novel emulsion diffusion method. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. v.108, p 127–133, 2013.

LANDFESTER, K.; MUSYANOVYCH, A.; MAILANDER, V. From polymeric particles to multifunctional nanocapsules for biomedical applications using the miniemulsion process. **Journal Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 48, p. 493-515, 2010.

LÔBO, M.; DOURADO, D. ; SOUSA, A. L. D. M. . Physicochemical evaluations for nanoemulsions characterization. In: Zacharie Bartul; Jérôme Trenor. (Org.). **Advances in Nanotechnology**. v. 23, p. 189-220, 2019.

MOURDIKOU DIS, S. ; PALLARES, R.M.; THANH, N.T.K. Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. **Nanoscal**. v.10, p.12871–12934, 2018.

MÜLLER, R. H.; JACOBS, C.; KAYSER, O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 47, p. 3-19, 2001.

OLIVEIRA, A. M. Produção de Nanopartículas Poliméricas com Tamanho Controlado com Potencial Aplicação na Liberação Controlada de Agentes Antitumorais. 2014. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do ABC, São Paulo. 59 f. 2014.

SCHAFFAZICK, S.R. et. al. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. **Química Nova**, v.26, n. 5, 2003.

SOUZA, K. R. Estudo da estabilidade, caracterização e validade do Efavirenz: viabilização como padrão secundário. 2015. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria) – Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ. Rio de Janeiro. 150f., 2015.

TSAPIS N. Imaging Polymer Nanoparticles by Means of Transmission and Scanning Electron Microscopy Techniques. **Polymer Nanoparticles for Nanomedicines**. 2016

ZHAO K., LI D., SHI C., et al. Biodegradable Polymeric Nanoparticles as the Delivery Carrier for Drug. **Current Pharmaceutical Design**.v.13, n.4, p. 494-499, 2016.

CAPÍTULO 9

RECENTES AVANÇOS NA TERAPIA COM ANTIBIÓTICOS: CONSEGUÍREMOS ELIMINAR OS INIMIGOS INVISÍVEIS?

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 28/05/2020

Douglas Siqueira de Almeida Chaves

<http://lattes.cnpq.br/1864237318361425>

ORCID: 0000-0002-0571-9538

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Neide Mara de Menezes Epifanio

<http://lattes.cnpq.br/6181150261358627>

ORCID: 0000-0003-2842-6647

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Douglas Siqueira de Almeida Chaves

<http://lattes.cnpq.br/1864237318361425>

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

RESUMO: Resistência bacteriana é uma das principais ameaças à saúde humana neste século, sendo fundamental considerar novos mecanismos de ação antibacterianos, que exerçam o seu efeito através de ligações a sítios alvo diferentes das classes existentes. Considerar a triagem genômica dará início a era de descoberta de antibióticos. A hora é agora para um renascimento de antibióticos na era da resistência.

PALAVRAS-CHAVE: peptídios, antimicrobianos, genômica.

RECENT ADVANCES IN ANTIBIOTIC THERAPY: WILL WE BE ABLE TO ELIMINATE INVISIBLE ENEMIES?

ABSTRACT: Bacterial resistance is one of the main threats to human health in this century, so it is essential to consider new mechanisms of antibacterial action, which exert their effect through links to target sites from different classes existents. Considering genomic screening will usher in the era of antibiotic discovery. The time is now for a discovery the new antibiotics in the age of resistance.

KEYWORDS: peptides, antimicrobials, genomics.

A resistência antimicrobiana representa um problema mundial e seu aumento tem ocorrido de forma alarmante. Jim O'Neil publicou em 2016 o relatório "Review on Antimicrobial Resistance" alertando para a probabilidade de um aumento dos índices globais de resistência antimicrobiana para alarmantes 10 milhões de casos em 2050, com significativos gastos públicos na ordem de US\$100 trilhões (BROGAN, et al., 2016)

O surgimento de resistência é uma resposta natural evolutiva à exposição antimicrobiana uma vez que ao longo de milhares de anos, fungos e bactérias ambientais desenvolveram mecanismos complexos para evitar a sua destruição. Porém sabe-se que este processo natural pode ser acelerado por fatores como o uso excessivo de antimicrobianos como,

por exemplo, o emprego de forma indiscriminada na agricultura, pecuária e em outras atividades de produção de proteína animal, além da forma terapêutica e profilática na Medicina Humana e Veterinária. Todas estas práticas aceleram a seleção de bactérias resistentes que são disseminadas no ambiente e podem voltar a contaminar homens e animais, perpetuando um círculo vicioso (HOLMES, et al., 2015).

Em fevereiro de 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou a primeira lista de “agentes patogênicos prioritários” resistentes aos antibióticos apresentando 12 famílias de bactérias que representam a maior ameaça para a saúde humana, classificando-as em três níveis: crítico, alto e médio. A lista foi elaborada numa tentativa de enfrentar a crescente resistência global aos antimicrobianos e destaca em particular, a ameaça de bactérias Gram-negativas resistentes a múltiplos antibióticos como as enterobactérias produtoras de ESBL e carbapenemases, classificadas como nível crítico de importância (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Seguindo esta tendência mundial de preocupação, o Ministério da Saúde publicou em dezembro de 2018 o “Plano Nacional de Controle de Resistência Antimicrobiana no Âmbito da Saúde Única” (PAN-BR), em convergência com os objetivos definidos pela aliança tripartite entre a OMS, a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE). O documento apresenta 12 objetivos principais abordando diferentes pontos chave no combate à resistência antimicrobiana considerando as responsabilidades dos diferentes setores envolvidos. Dentre estes objetivos está o “Aprimoramento e ampliação do conhecimento sobre resistência antimicrobiana por meio da realização de estudos científicos” que visa estabelecer o apoio governamental à pesquisa em resistência antimicrobiana de modo a fomentar a produção de dados que possam ser utilizados para outro objetivo estratégico do plano que é a “Construção e estabelecimento de um sistema nacional de vigilância e monitoramento integrado desta resistência.” Acredita-se que estes dados obtidos servirão de base para o norteio de outros objetivos do plano como a promoção do uso racional de antimicrobianos no âmbito da saúde humana e agropecuária além de auxiliar na redução da incidência de infecções com medidas eficazes de prevenção e controle nos serviços de saúde e fortalecimento da implantação de medidas de prevenção e controle de infecções no âmbito da agropecuária. Ademais uma outra preocupação destes documentos é a difusão do conhecimento à comunidade através de informações educativas (BRASIL, 2019)

A descoberta e inovação dos antibióticos é considerada uma das principais conquistas da humanidade pois, além de aumentar significativamente a expectativa de vida da população, salvou milhões de pessoas de infecções que até então eram fatais. Os antibióticos descobertos no início do século XX foram tão eficazes no combate às infecções bacterianas que surgiu uma confiança geral de que estas doenças seriam eliminadas. Neste período as infecções passaram a ser desprezadas em seu papel de “inimigos da sociedade” (GARCIA-REY, 2010)

O grande marco da terapia com antibióticos foi a descoberta da penicilina, 1941, por Alexander Fleming, substância que poderia combater bactérias em todo o corpo (de modo sistêmico), além de ter sido a primeira demonstração científica que fungos produzem substâncias capazes de controlar a proliferação bacteriana, ampliando uma nova área de pesquisas: os produtos naturais. (GUIMARAES, 2010)

Mas no fim do século XX, a resistência bacteriana e a diminuição significativa da efetividade dos agentes antibacterianos, acarretaram uma necessidade crítica para o desenvolvimento de novos antibióticos, ao passo que o número de novos antibióticos no mercado diminuiu significativamente nos últimos anos, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde os incluísse na lista de medicamentos prioritários para pesquisa no mundo. O assunto já vem sendo discutido desde 2010 e diversas medidas estão sendo tomadas ao redor do mundo para conter o surgimento e disseminação de bactérias resistentes, como: programas de vigilância, desenvolvimento de ferramentas de diagnósticos, além de políticas e esforços colaborativos globais para incentivo de pesquisa de novos compostos e para o combate ao surgimento e disseminação de bactérias resistentes (THEURETZBACHER, 2009)

O aumento do uso de antibióticos durante as últimas décadas tem causado uma seleção genética de bactérias, através do desenvolvimento de resistência, provocando efeitos irreversíveis. Essa resistência tem aumentado gradativamente para a maioria dos patógenos humanos, o que levou ao reconhecimento do assunto como questão de saúde pública, pela consequência do uso deliberado e equivocado pela sociedade em geral (DONADIO, et al., 2010).

ANTIBIÓTICOS

O termo “antibiótico”, proposto por Waksman em 1942, era restrito a “substâncias químicas produzidas por microrganismos capazes de inibir o crescimento ou destruir bactérias e outros microrganismos”. Com a evolução científica na produção dessas substâncias e sua aplicação na prática médica de importantes antibacterianos sintéticos, o termo passou a ser utilizado no uso comum para incluir agentes antibacterianos de origem puramente sintética. Em 2010, os termos antibióticos e antibacterianos passaram a ser utilizados como sinônimos e a definição de antibióticos passou a ser “qualquer classe de moléculas orgânicas que inibem ou matam micróbios por interações específicas com alvos bacterianos, sem qualquer consideração da fonte do composto ou classe em particular” (KOROLKOVAS, et al., 1988; GUIMARÃES, et al., 2010)

A classificação dos antibióticos, sob diferentes aspectos, é muito importante para agrupar os compostos, em desenvolvimento e aqueles utilizados na prática médica, de acordo com suas principais características. Estas características são: a estrutura química da substância, a via biossintética de formação sobre o qual a substância interfere para

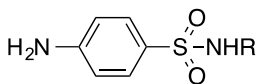
o combate a bactérias (mecanismo de ação), e o espectro de ação destes antibióticos. Neste artigo iremos abordar a classificação por classe química, pois é a mais utilizada na prática médica, uma vez que substâncias do mesmo grupo apresentam mecanismos de ação semelhante e partilham total, ou parcialmente, os microrganismos sobre os quais atuam. Em geral, apresentam uma estrutura básica em comum, “*scaffold*” ou farmacóforo (grupo químico que confere atividade ao antibiótico). As substâncias pertencentes a mesma classe difere entre si por grupos químicos periféricos que conferem melhores propriedades farmacológicas e espectro de atividade (FISCHBACH, 2009; TAVARES, 2009)

Os principais mecanismos de ação dos antibióticos sobre as bactérias são: inibição da duplicação cromossômica ou da transcrição, que leva ao RNA; inibição da atuação de enzimas que produzem substâncias essenciais ao metabolismo; danos a membrana plasmática; inibição da síntese proteica e inibição da síntese da parede celular das bactérias.

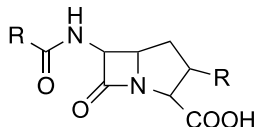
Os antibióticos podem ser classificados quimicamente em sulfonamidas, β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenêmicos e monobactâmicos), aminoglicosídeos, quinolonas, entre outros (macrolídeos, oxazolidinonas, lincosamidas, glicopeptídeos, tetraciclinas) (**Figura 1**).

As sulfonamidas, também conhecidas como sulfas, foram testadas pela primeira vez nos anos 30, como fármacos antibacterianos. Esta classe atua bloqueando uma etapa no metabolismo do ácido fólico, mais especificamente se ligando a uma enzima importante na via biossintética de bases pirimidínicas constituintes dos ácidos nucleicos (TAČIĆ, et al., 2017)

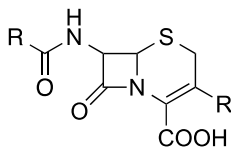
O ácido nalidíxico, sintetizado em 1962, foi o protótipo da classe de antibióticos quinolônicos. As quinolonas agem inibindo em bactérias gram negativo, a enzima topoisomerase II, também conhecida por DNA-girase, e em bactérias gram positivo, a topoisomerase IV. Essas enzimas são responsáveis pelo enrolamento da fita de DNA, e através da atuação dos antibióticos, ocorre a quebra transitória no DNA, tornando-o topologicamente relaxado, impedindo o processo de replicação bacteriana e morte celular (SÁRKÖZY, 2001; EMAMMI, et al., 2005)



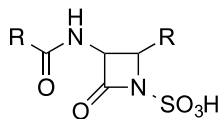
Sulfonamidas



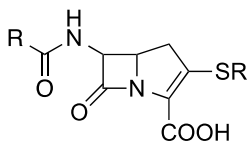
Penicilinas



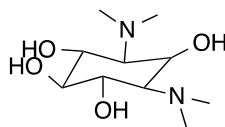
Cefalosporinas



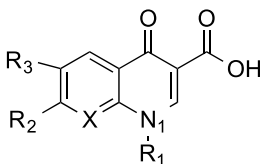
Monobactâmicos



Carbapenêmicos



Aminoglicosídeos



Quinolonas

Figura 1: Estrutura básica dos principais antibióticos atuais

Os β -lactâmicos corresponderam a 50% do total de vendas de antibióticos no mundo, agem inibindo irreversivelmente uma enzima importante na formação da parede celular das bactérias. Estes antibióticos se caracterizam pela presença, em sua estrutura química, do anel β -lactâmico, responsável pela sua ação antimicrobiana. A ligação do anel β -lactâmico com outros diferentes anéis, como anel tiazolidínico, nas penicilinas, ou o anel diidrotiazina, nas cefalosporinas, compõem as estruturas básicas que caracterizam as diferentes subclasses (HÄBICH, et al., 2006; GUIMARÃES, et al., 2010).

Os aminoglicosídeos apresentam efeito bactericida ligando-se especificamente à subunidade 30S dos ribossomos bacterianos, impedindo o movimento do ribossomo ao longo do RNA mensageiro (mRNA) e, conseqüentemente, interrompendo a síntese de proteínas. Os aminoglicosídeos exibem um extenso espectro de ação, apresentando grande atividade sobre bactérias aeróbias de gram negativo, sendo moderadamente ativos contra bactérias aeróbias de gram positivo, não apresentando, no entanto, atividade sobre bactérias anaeróbias estritas, bactérias que não toleram a presença do gás oxigênio, por

não possuir enzimas necessárias para o aproveitamento deste gás (KRAUSE, et al., 2016).

ESTRATÉGIAS PARA DESCOBERTAS PARA NOVOS FÁRMACOS

A Organização Mundial de Saúde afirma que a resistência bacteriana é uma das principais ameaças à saúde humana neste novo século. Cerca de 70% das bactérias se demonstram resistentes a pelo menos um antibiótico utilizado como tratamento de escolha. Atualmente existem três históricas linhas para a descoberta de novos antibióticos (SANTOS, 2014).

A primeira estratégia consiste em realizar uma triagem na natureza, realizando a busca de novas moléculas de origem natural (seja em vegetais e/ou animais), em acervos que são quimicamente desconhecidos, como bactérias presentes por exemplo, no fundo do oceano ou a possibilidade da realização de cultivo de bactérias anteriormente não reprodutíveis *in vitro*.

A segunda estratégia é através de esforço por síntese, utilizando-se de conhecimento prévio de como a molécula penetra na célula bacteriana e suas propriedades físico químicas ou utilizando-se do estudo interação fármaco-receptor.

A última estratégia e a mais segura dentre as apresentadas, tem como foco a alteração de classes já existentes de antibióticos, baseado no estudo de relação estrutura-atividade, permitindo a geração de produtos com maior probabilidade de sucesso (SANTOS, 2014).

Indústrias farmacêuticas no mundo têm limitado investimentos na busca de novos antibióticos, causando um aumento na prevalência de infecções causadas por bactérias multirresistentes. Um dos principais pontos para a redução na pesquisa é a redução financeira as indústrias, visto o alto investimento, sendo que muitas vezes ocorre o insucesso na síntese de um novo antibiótico (WENCEWICZ, 2016; FERNANDES, et al., 2017)

A urgência na descoberta de novos antibióticos, frente ao grande número de bactérias que tem se tornado multirresistente, além do avanço na pesquisa a partir de produtos naturais na última década, proporcionou a elucidação de novas estruturas químicas com alta atividade antibiótica. Um dos maiores incrementos nessa nova etapa, foi a obtenção de novos métodos para a cultura de diversas bactérias não cultiváveis no século XX e a criação de testes de identificação de novas classes de produtos naturais. Um exemplo é o estudo de viridicatumtoxinas, descoberto no fundo mar, e que está sendo usado como protótipo para a síntese de uma nova tetraciclina (**Figura 2**) (MOLONEY, 2016)

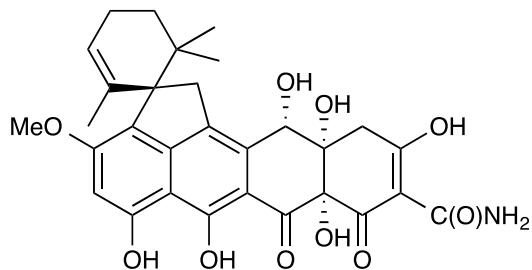
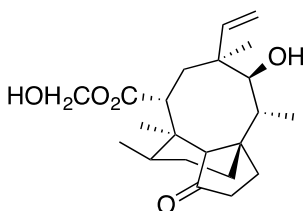
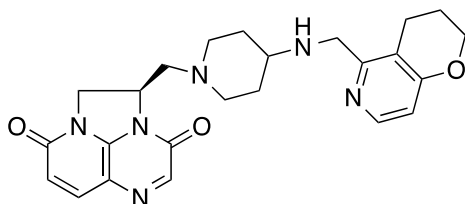


Figura 2: Estrutura Química da Viridicatumtoxina A

No entanto, visto as recomendações da OMS em 2010 e alguns sucessos de ensaios clínicos, vemos nos últimos três anos uma renovação no panorama científico da antibioticoterapia. O sucesso no uso de penicilinas associadas com inibidores de beta-lactamases em novos processos infecciosos, especialmente em trato urinário, fez com que algumas pesquisas focassem na síntese de novos inibidores, que são utilizados como escudo para as penicilinas, permitindo a sua ação efetiva no combate antimicrobiano. Novas classes de antibióticos com novo alvo terapêutico, como pleuromutilinas e triazacenaftilenos (**Figura 3**), vem apresentando bons resultados clínicos frente a diversas patologias que vem apresentando resistência no decorrer dos anos, como infecção urinária em pacientes imunodeprimidos e infecções sistêmicas por *Staphylococcus aureus* (MRSA) (MISHRA, et al., 2011)



Pleuromutilinas



Triazacenaftilenos

Figura 3: Antibióticos com Novos Alvos Terapêuticos

ERA GENÔMICA

No início do século XXI, uma nova técnica começou a ser utilizada como ferramenta na triagem de metabólitos secundários, a análise genômica, mais precisamente a avaliação de “clusters” gênicos envolvidos com o processo de biossíntese desses metabólitos. Esta metodologia foi aplicada de diversas formas com o intuito de ampliar os alvos, como no caso do uso da Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas (CL-EM) como suporte na análise genômica. A partir de alguns genes microbianos sequenciados no banco de dados, é possível iniciar a síntese do cluster específico para a atividade antibiótica estudada. Com o apoio de um software e utilizando como filtro um espectrômetro de massas acoplado a esse processo, consegue-se obter o fármaco com alto rendimento e pureza. (Figura 4) (WENCEWICZ, 2016).

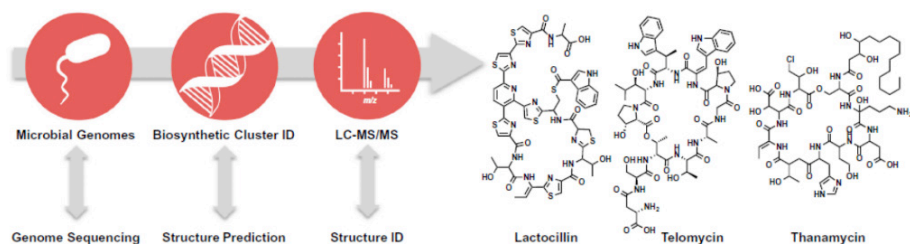


Figura 4: Química Genômica Reversa Guiada por MS
(Fonte: T. A. Wencewicz / Bioorg. Med. Chem. 24 (2016) 6227–6252)

Uma outra forma de aplicação da análise genômica, é através de “screening” inteligente, permitindo que testes “*in vitro*” apresentem resultados semelhantes ao “*in vivo*”, como o ocorrido em uma pesquisa recente, que a partir da identificação do gene relacionado ao stress do *S. aureus*, permitiu inocular esse gene em outra espécie bacteriana (*Kibdelo sporangium*) possibilitando a produção de uma substância até então desconhecida, que recebeu o nome de Kibdelomicina, com ação antibiótica por inibição da síntese de DNA (Figura 5) (MOLONEY,2016).

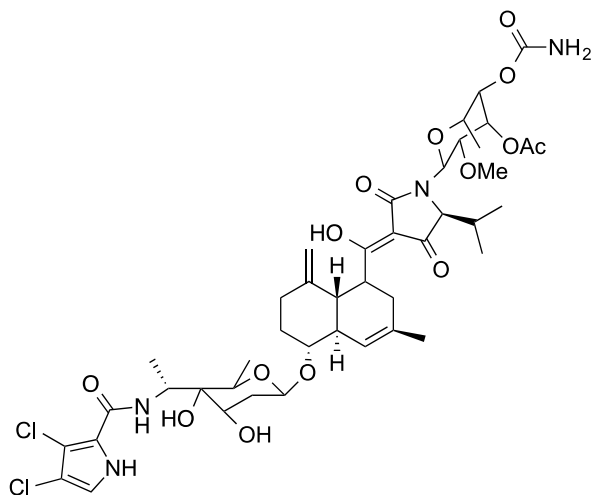


Figura 5: Estrutura da Kibdelomicina

Outro foco deste estudo é a revisão do aumento de virulência bacteriana e a possibilidade da identificação dos genes relacionados a esse processo, como forma de combate antimicrobiano. Um exemplo é a identificação da guadinomina A, proteína secretora do *Streptomyces* que age inibindo proteínas de virulência de algumas bactérias gram positivas, tendo sido catalogada no Atlas Genômico, publicado em 2016, com os principais “clusters” genômicos identificados até aquele ano (WENCEWICZ, 2016).

ELIMINAÇÃO DOS INIMIGOS INVISÍVEIS?

Taxas de resistência de microrganismos aos fármacos aumentam de modo alarmante na última década. As bactérias são capazes de criar escudos de proteção contra os medicamentos mais potentes que temos, possibilitando a disseminação de pacientes debilitados por diversos processos infecciosos, que se espalham rapidamente no Brasil. Um dos maiores agravantes no nosso país para a aceleração do processo de resistência bacteriana é o uso excessivo de antibióticos pela população, sendo por isso necessário uma política pública para controle dessa situação que se encontra alarmante, onde a comunidade médica precisa ser mais criteriosa em prescrever os antimicrobianos (MANDAL, et al., 2014; SANTOS, 2017)

Outro ponto importante é a melhoria nos programas de higiene, possibilitando minimizar a disseminação dessas bactérias na comunidade extra hospitalar e a redução no uso de antibióticos na agricultura e pecuária, devido as evidências sobre a transmissão de resistência antimicrobiana para humanos através da cadeia alimentar.

Essas “superbactérias” não desaparecerão imediatamente, sendo fundamental considerar mecanismos de ação inovadores na concepção de novos fármacos

antibacterianos, que exerçam o seu efeito através de ligações a sítios alvo diferentes das outras classes de agentes antibacterianos. A ampla biodiversidade existente aos avanços na alta produtividade, como descrito neste trabalho, como a triagem genômica deram início a uma nova era de descoberta de antibióticos. A hora é agora para um renascimento de antibióticos na era da resistência.

REFERENCES

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. (2019). Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR). Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvsmms/publicacoes/plano_prevencao_resistencia_antimicrobianos.pdf

Brogan, M.S *et al.* (2016). A critical analysis of the review on antimicrobial resistance report and the infectious disease financing facility. *Globalization and Health*, 12:1-7.

Donadio, S. *et al.* (2010). Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *The Journal of Antibiotics*, 63:423–430

Emamia, S. *et al.* (2005). Quinolones: Recent Structural and Clinical Developments. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 3:123-136.

Fernandes, P.; *et al.* (2017). Antibiotics in late clinical development. *Biochemical Pharmacology*, 133:152–163.

Fischbach, M. *et al.* (2009). Antibiotics for Emerging Pathogens. *Science*, 325:1089-1093.

García-Rey, C. (2010). The role of the pharmaceutical industry. Why aren't new antibiotics being marketed? *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, 28:45-49.

Guimarães, D.O. *et al.* (2010). Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim. Nova*, 33:667-679.

Häbich, D. *et al.* (2006). Antibacterial Natural Products in Medicinal Chemistry - Exodus or Revival? *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45:5072 – 5129.

Holmes, A.H. *et al.* (2015). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387:176-187.

Korolkovas, A.; Burckhalter, J.H. (1988). *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 575-593.

Krause, K.M. *et al.* (2016). Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 6:a027029

Mandal, S.M. *et al.* (2014). Challenges and future prospects of antibiotic therapy: from peptides to phages utilization. *Frontiers in Pharmacology: Experimental Pharmacology and Drug Discovery*, 5:105, 1-12.

Mishra, B.B. *et al.* (2011). Natural products: An evolving role in future drug Discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46:4769-4807.

Moloney, M.G. (2016) Natural Products as a Source for Novel Antibiotics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 37: 8, 689-701.

Santos, C.D.S.M. (2014). Visão de futuro para produção de antibióticos: tendências de pesquisa, desenvolvimento e inovação a Mendes Santos. - Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Escola de Química, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Rio de Janeiro, 216 f.: il.; 29,7 cm.

Sárközy, G. (2001). Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Vet. Med. – Czech*, 46:257–274.

Tačić, A. *et al.* (2017) Antimicrobial sulfonamide drugs. *Advanced Technologies*, 6:58-71.

Tavares, W. (2009). Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. São Paulo: Editora Ateneu, 1216.

Theuretzbacher, U. (2009). Future antibiotics scenarios: is the tide starting to turn? *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34:15-20.

Wencewicz, T.A. (2016) New antibiotics from Nature's chemical inventory. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24:6227–6252.

World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>.

USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES INIBIDORES ESPECÍFICOS DA CICLOOXIGENASE 2

Data de aceite: 01/09/2020

Data da submissão: 19/08/2020

Alex Bisoffi

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3357917729316540>

Luana Guimarães da Silva

Faculdade Mauá de Brasília
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3029834683554415>

Sérgio de Mendonça

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9482625774233084>

Lucas Alves de Freitas

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/6805139465700015>

Paulo Celso Pardi

Faculdade Anhanguera de Guarulhos
Guarulhos – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/3312867103739083>

RESUMO: Os medicamentos anti-inflamatórios, tanto tradicionais (AINEs) quanto inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) são amplamente utilizados por seu efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório. Os AINEs e coxibes exercem seu efeito no controle da dor, ao interferirem na atividade da enzima COX e, conseqüentemente, na origem da inflamação e na bioquímica da

dor. Essa classe de medicamentos tem sido amplamente examinada, em parte, devido ao enfoque literário sobre os vários efeitos adversos decorrentes de sua utilização, especificamente sobre o trato gastrointestinal (AINEs) e, mais recentemente, sobre a vasculatura cardíaca (coxibe). Esse trabalho analisa as evidências sobre a eficácia e segurança dos coxibes em relação aos AINEs, e tem como objetivo descrever quais são as abordagens terapêuticas mais eficazes que podem ser empregadas para reduzir os efeitos adversos durante o tratamento a longo prazo com esses medicamentos. Por último é realizada uma discussão sobre o raciocínio geral que pode ser seguido pelos profissionais envolvidos na escolha mais adequada do tratamento anti-inflamatório baseada nas evidências bibliográficas.

PALAVRAS-CHAVE: Coxibes; Inibidores seletivos para a COX-2; Anti-inflamatórios não esteroides; Farmacodinâmica; Farmacocinética.

USE OF NON-STEROID ANTI- INFLAMMATORY SPECIFIC CYCLOOXYGENASE 2 INHIBITORS

ABSTRACT: Anti-inflammatory drugs, both traditional (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors (coxibs) are widely used for their analgesic, antipyretic and anti-inflammatory effects. NSAIDs and coxibs exert their effect on pain control by interfering with the activity of the COX enzyme and, consequently, the onset of inflammation and the biochemistry of pain. This class of drugs has been extensively examined in part because literature focuses on the various adverse effects of its use, specifically on the

gastrointestinal tract (NSAIDs) and, more recently, cardiac vasculature (coxib). This paper analyzes the evidence on the efficacy and safety of coxibs compared to those of NSAIDs. It aims to describe the most effective therapeutic approaches that can be employed to reduce adverse effects during long-term treatment with these drugs. Finally, a discussion about the general reasoning that can be adopted by health professionals in the most accurate choice of anti-inflammatory treatment based on the research evidence.

KEYWORDS: Coxibs; COX-2 selective inhibitors; Non-steroidal anti-inflammatories; Pharmacodynamics; Pharmacokinetics.

1 | INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são uma das classes medicamentosas mais utilizados em todo o mundo. Esses medicamentos apresentam características analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, o que os torna uma boa opção para o tratamento de dores de grau leve a moderado, além de serem amplamente utilizados para o tratamento a longo prazo de doenças inflamatórias crônicas de origem autoimune como a artrite reumatoide (AR) e a osteoartrite (OA). O mecanismo de ação dos AINEs é a inibição não seletiva de ambas isoformas da enzima ciclo-oxigenase (COX), COX-1 e COX-2. O uso a longo prazo dos AINEs tradicionais está associado ao desenvolvimento de efeitos adversos sobre o trato gastrointestinal (GI) como dor epigástrica e formação de úlceras. Dessa maneira, os inibidores seletivos da COX-2 (coxibes) foram desenvolvidos com o intuito de reduzir esses efeitos, com base na hipótese de que essa isoforma da enzima é induzida durante processos inflamatórios, ao passo que os produtos da COX-1 estão associados a eventos homeostáticos. Contudo, estudos posteriores associaram o uso dos coxibes a processos pró-trombóticos que elevam o risco de eventos cardiovasculares (CV).

As claras vantagens sobre os efeitos no trato GI e os riscos CV tornaram os coxibes uma classe de medicamentos controversa. O entendimento sobre seu mecanismo de ação e perfil de segurança associados aos aspectos clínicos fornece recursos importantes para a avaliação do riscos e benefícios e a escolha do melhor tratamento possível para cada condição clínica.

Considerando todos os aspectos envolvidos na utilização dos coxibes como seu mecanismo de ação, fatores farmacocinéticos que implicam na adequação do tratamento a idosos e pacientes de risco e o perfil de segurança e os riscos e benefícios, como determinar a melhor escolha do tratamento anti-inflamatório e se os coxibes devem substituir um anti-inflamatório tradicional?

Analisar o perfil de segurança dos coxibes para os casos em que esses fármacos são considerados uma melhor opção terapêutica quando comparados aos anti-inflamatórios tradicionais. Descrever o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios, como, através de suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, são capazes de interferir com as vias do processo inflamatório. Estudar as implicações, os riscos e as vantagens associadas ao

tratamento com esses medicamentos. Demonstrar elementos descritos na literatura que auxiliam na escolha do melhor tipo de tratamento farmacológico levando em consideração os aspectos técnicos dos medicamentos e as características clínicas do caso.

Essa revisão da literatura tem como objetivo avaliar os mecanismos de ação e a segurança e a eficácia dos coxibes, a fim de determinar características farmacodinâmicas e farmacocinéticas que são importantes durante a escolha do tratamento anti-inflamatório que apresenta a melhor relação risco-benefício de acordo com o quadro clínico do paciente.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo do tipo Revisão de Literatura, realizado através de livros e publicações disponíveis em bases de dados: BIREME, NCBI e PubMed.

Os trabalhos foram selecionados do ano 2000 a 2019 utilizando-se algumas palavras chave como coxibes, inibidores seletivos para a COX-2, anti-inflamatórios não esteroides, farmacodinâmica e farmacocinética de maneira que a identificar os trabalhos de maior relevância para a produção do trabalho.

Os critérios para inclusão de artigos no trabalho foram baseados em temas que tratam diretamente da ação farmacológica e sua implicação clínica durante o curso de uso dessas substâncias nos pacientes. Os critérios de exclusão foram baseados em temas que tratam de função farmacológica, mas que não estão associadas às características clínicas de sua utilização no ambiente hospitalar.

3 | FARMACOLOGIA DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os prostanoides são mediadores parácrinos e ativam seus receptores específicos localmente onde são produzidos. Os receptores eicosanoides estão acoplados à proteína G (GCPR do inglês *G protein Coupled Receptor*) e interagem com as subunidades G_q , G_s e G_i modulando a atividade das enzimas efetoras primárias adenilil ciclase, fosfolipase C β (PLC β) e fator de troca de nucleotídeo guanina (RhoGEF) (PÉREZ-NOVO et al., 2006; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011; GOLAN; ARMSTRONG; ARMSTRONG, 2017).

Através da identificação genética, foram determinadas as sequências que codificam os receptores de PGD₂ (DP₁₋₂), PGE₂ (EP₁₋₄), PGF_{2 α} (FP), PGI₂ (IP) e TxA₂ (TP). Os receptores eicosanoides podem ser agrupados em três classes: os receptores IP, EP₂, EP₄ e DP₁, que promovem relaxamento através da elevação dos níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMP cíclico ou cAMP); os receptores TP, EP₁ e FP, que promovem contração através da ativação das enzimas PLC β e RhoGEF e consequente aumento dos níveis de Ca²⁺; e o receptor EP₁ que está associado tanto a inibição da atividade da adenilil ciclase quanto ao aumento dos níveis de Ca²⁺ (NARUMIYA, 2007; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011).

Através da interação com a proteína G, os receptores eicosanoides modulam a atividade celular através da produção ou inibição da produção de segundos mensageiros

que posteriormente ativam ou alteram enzimas efetoras secundárias. De acordo com a ligação dos prostanoídes aos seus respectivos receptores de membrana e com o tipo de tecido em que essa ligação ocorre, é possível observar diversas funções fisiológicas e patológicas dessas moléculas. A PGD_2 promove eventos alérgicos ou inflamação das vias respiratórias, PGE_2 está associada a redução da sensibilização dos colonócitos a carcinógenos, ovulação e fertilização insuficientes, hipertensão sensível ao sal e resistência a pirogênicos, análogos da PGF_{2a} são empregados para induzir o trabalho de parto, a PGI_2 causa aumento dos eventos trombóticos e dessensibilização ao dano vascular e aumenta o risco de aterosclerose e fibrose cardíaca e, por último, o T_xA_2 aumenta o tempo de sangramento e reduz a sensibilidade ao dano vascular e o risco de aterosclerose (NARUMIYA, 2007; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2011).

A inibição ou redução da produção dos prostanoídes pró-inflamatórios é o mecanismo proposto para a ação fisiológica apresentada pelos diversos fármacos da classe dos AINEs. O princípio ativo se liga ao sítio catalítico da COX impedindo a ligação de seu substrato, o AA. Fármacos que inibem inespecificamente as duas isoformas da COX, quando utilizados a longo prazo, estão constantemente associados ao desenvolvimento de efeitos adversos, sobretudo sobre o trato GI como a dor epigástrica, a formação de úlceras e sangramento (FITZGERALD; PATRONO, 2001; BATLOUNI, 2009).

A partir do final da década de 90, os coxibes começaram a ser desenvolvidos no intuito de reduzir os eventos do trato GI. Além disso, evidenciou-se que essa nova classe de medicamentos apresentava a mesma eficácia no controle da dor crônica através de estudos realizados com pacientes diagnosticados com doenças inflamatórias autoimune como a AR e a OA (BATLOUNI, 2009). O T_xA_2 , produzido e liberado na superfície dos trombócitos pela COX-1 promove a agregação plaquetária além de ser um potente agente vasoconstritor. Suas ações são antagonizadas pela PGI_2 , produzida na superfície do endotélio vascular pela COX-2. Os coxibes inibem a produção da PGI_2 , dessa maneira, causando um desequilíbrio na homeostasia vascular que favorece os eventos pró-trombóticos e a patogênese de doenças como infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral (AVC) (BATLOUNI, 2009; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2017).

4 | SEGURANÇA DOS COXIBES

4.1 Perfil Gastrointestinal

Após o fornecimento de evidências que fundamentam a aplicação terapêutica dos coxibes, os laboratórios passaram a realizar diversos estudos baseados em endoscopia do trato GI superior e formação de úlceras causadas pelo uso de coxibes e anti-inflamatórios como requisito para aprovação pelas agências responsáveis, *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e *European Medicines Agency* (EMA) na Europa. Esses estudos,

porém, não eram longos o suficiente para avaliar corretamente os efeitos a longo prazo de medicamentos indicados para o tratamento de doenças inflamatórias. Dessa maneira, somente após o início da comercialização dos coxibes, notadamente celecoxibe e rofecoxib, é que estudos com formato mais elaborado e com duração adequada começaram a ser realizados com a finalidade de avaliar os efeitos sobre o trato GI e, em segunda análise, sobre o sistema CV (BATLOUNI, 2009; AQUINO et al., 2017).

O estudo *Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study* (CLASS) teve duração de 18 meses, entre os anos de 1998 e 2000. Trata-se do primeiro estudo que avaliou de maneira específica, a segurança e eficácia do celecoxibe comparado aos AINEs tradicionais diclofenaco e ibuprofeno em um público teste de 8059 pessoas diagnosticadas com AR ou OA. Durante o estudo, os pacientes administravam um dos seguintes esquemas terapêuticos: celecoxibe com posologia de 400 mg a cada doze horas, ou o diclofenaco a 75 mg também a cada doze horas, ou ibuprofeno 800 mg a cada oito horas. Além desses medicamentos, o uso de AAS foi permitido para prevenção de IM e AVC para casos de pacientes que apresentavam risco ou histórico de doenças vasculares. O estudo CLASS comparou risco de formação de úlceras no trato GI e outros eventos deletérios. A taxa anual dos eventos ulcerativos foi de 0.76% no grupo de estudo do celecoxibe e de 1.45% no grupo dos AINEs tradicionais. Quando a mesma avaliação foi feita excluindo-se pacientes que utilizaram AAS, o índice caiu para 0.44% e 1.27% respectivamente. Após a finalização do programa CLASS, concluiu-se que, o uso do inibidor seletivo de COX-2 celecoxibe está associado a menor incidência dos eventos sobre o trato GI, como sangramento, obstrução, perfuração e formação de úlceras (SILVA; MARCZYK, 2001; BATLOUNI, 2009; PULJAK et al., 2017).

A segurança parcial do celecoxibe também foi avaliada através de um segundo estudo, o *SUCCESS-I (Successive Celecoxib Efficacy and Safety Study I)*, que demonstrou a eficácia deste medicamento em comparação a dois AINEs tradicionais, diclofenaco e naproxeno. Neste estudo, realizado por Bresalier et al. (2005) entre fevereiro de 2000 e setembro de 2004, 13200 indivíduos diagnosticados com OA foram divididos em grupos segundo os fármacos de escolha para seus tratamentos: 100 ou 200 mg de celecoxibe ao intervalo de doze horas; ou o naproxeno 500 mg e o diclofenaco 50 mg, também a cada doze horas. Foram avaliados durante 3 meses os efeitos adversos relatados pelos pacientes. O estudo SUCCESS-I demonstrou que eventos importantes sobre o epitélio gástrico estão menos associados ao inibidor seletivo de COX-2, 0.1% de ocorrências ao ano, contra 0.8% dos AINEs avaliados (ESSEX; BHADRA; SANDS, 2012; XU et al., 2016; GORDO et al., 2017; PULJAK et al., 2017).

O estudo *Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research* (VIGOR) ocorreu a partir de 1999 e teve duração de cerca de 9 meses, contando com a participação de 8000 indivíduos diagnosticados com AR. Esse estudo teve como intuito, avaliar a associação do inibidor seletivo de COX-2 rofecoxib aos efeitos adversos sobre o trato GI em comparação com

o AINE naproxeno. O esquema terapêutico utilizado durante o estudo era constituído de 50 mg por dia de rofecoxib para uma parte dos participantes, e naproxeno 500 mg por dia para o segundo grupo. Após algumas etapas do estudo, tornou-se evidente um perfil toxicológico sobre o trato GI favorável ao inibidor seletivo de COX-2, com uma taxa anual de eventos de 2.1% contra um número de casos bem mais expressivo, 4.5%, causado pelo uso de naproxeno. Os riscos de eventos graves do trato GI também foram avaliados, considerando os casos de sangramento, obstrução e perfuração. Desta vez, o rofecoxib também apresentou perfil de segurança maior, com uma taxa anual de incidência contra 1.4% no grupo do naproxeno (GARNER et al., 2005; ONG, 2006; TITLE et al., 2008; ROSS et al., 2009).

O estudo *Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial* (TARGET) foi realizado durante o ano de 2004 com o intuito de comparar o perfil de segurança tanto GI quanto CV do lumiracoxib. A fim de estabelecer índices comparativos, a avaliação foi realizada em conjunto com os AINEs ibuprofeno e naproxeno. O estudo contou com a participação de cerca de 18 mil indivíduos diagnosticados com OA. Foram criados dois grupos principais para administração de lumiracoxib 400 mg por dia e ibuprofeno 800 mg a cada oito horas ou naproxeno a 800 mg a cada doze horas. A avaliação geral também considerou o uso de AAS pelos participantes do estudo. Seguindo o padrão de segurança GI apresentado pelos fármacos da subclasse dos coxibes nos estudos anteriores, o lumiracoxib foi associado a menos efeitos adversos, 0.34% por ano, em relação aos AINEs do estudo, 0.79%. O grupo dos pacientes com terapia conjunta para prevenção dos eventos CV apresentou 0.25% dos efeitos adversos associados ao lumiracoxib e 1.09% associados aos AINEs (TAKING, 2005; ONG, 2006; GEUSENS; LEMS, 2008).

O estudo *Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness* (EDGE) avaliou a segurança GI do etoricoxib. Através deste estudo, foi realizada uma comparação com o diclofenaco, em que participaram 7000 pacientes diagnosticados com OA. A avaliação foi iniciada em junho de 2002 e teve duração de 18 meses. Os pacientes foram prescritos 90 mg de etoricoxib por dia ou diclofenaco a 50 mg a cada doze horas. Esse estudo demonstrou uma taxa anual de falta de adesão ao tratamento de 9.4% para o etoricoxib e 19.2% para o diclofenaco. Em ambos os grupos, a razão para descontinuação do tratamento foram os efeitos adversos sobre o trato GI causados por esses medicamentos (KWIATKOWSKA et al., 2017). Outro estudo também realizado para a avaliação do etoricoxib, foi o *Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term* (MEDAL), envolvendo a participação de 34700 pacientes com as mesmas diretrizes diagnósticas e posologia de tratamento do estudo EDGE. O MEDAL, porém, teve efeito comparativo da utilização de etoricoxib por pacientes com OA e AR, e estimou o perfil de segurança quanto aos efeitos adversos associados a complicações como sangramento, perfuração e úlceras. Desta vez o etoricoxib apresentou incidência anual de 0.67% contra 0.97% para pacientes em tratamento farmacoterapêutico com diclofenaco (LORIES, 2012;

KWIATKOWSKA et al., 2017).

A partir dessa série de estudos, tornou-se evidente que a substituição por coxibes torna o tratamento a longo prazo de doenças inflamatórias menos prejudicial sobre o trato GI para a maioria dos pacientes. Além disso, demonstrou-se que a utilização em conjunto com AAS reduz ou, em alguns casos, anula o benefício GI apresentado pelos inibidores seletivos de COX-2 (REED et al., 2018).

4.2 Perfil Cardiovascular

A primeira avaliação do perfil de segurança CV dos coxibes foi através do estudo CLASS, mencionado anteriormente, que não observou diferenças significativas em comparação ao AINE tradicional diclofenaco. Porém, um novo estudo foi realizado para estudar os efeitos adversos do celecoxibe durante sua utilização por 2035 pacientes diagnosticados com adenoma colorretal. Denominado *Adenoma Prevention with Celecoxib* (APC), esse estudo definiu dois grupos distintos que recebiam 200 mg ou 400 mg do coxibe ou um placebo (ARAUJO et al., 2005; BATLOUNI, 2009). Curiosamente, o que se observou entre os anos de 1999 e 2005, período pelo qual o programa se estendeu, foi uma taxa anual de eventos fatais sobre sistema CV associada à dosagem, 2.3% no grupo que recebeu o coxibe a 200 mg, 3.4% para o grupo do coxibe a 400mg e apenas 1% para o grupo controle. Diante de tais dados, o APC e outros estudos que também avaliavam a segurança CV do celecoxibe foram interrompidos (CAIRNS, 2007; BERTAGNOLLI et al., 2009).

O programa MEDAL, mencionado anteriormente, foi o estudo de escolha para a avaliação do etoricoxib. Os dados considerados parâmetros para o perfil de segurança CV foram coletados durante os 18 meses de avaliações. O perfil de segurança do etoricoxib se manteve aceitável com taxa anual de 1.24% de incidência contra 1.3% do AINE utilizado para comparação (MCKELLAR; SINGH, 2009; FABULE; ADEBAJO, 2014).

Durante o estudo VIGOR, surgiram os primeiros questionamentos quanto a segurança e perfil CV dos coxibes, quando o número de infarto do miocárdio (IM) associado ao uso do rofecoxib superou o naproxeno com taxas anuais de 0.4% e 0.1% respectivamente (HOWES, 2007). Esse fato, porém, passou a ser contestado por alguns pesquisadores, porque esses valores eram obtidos a partir de grupos de estudo que utilizavam rofecoxib sem administração conjunta de doses baixas de AAS para prevenção dos eventos CV, ao passo que a terapia anti-inflamatória com naproxeno tem característica cardioprotetora secundária. Além disso, o estudo VIGOR também não comparou a segurança dos coxibes com um placebo para fundamentar essa hipótese (JÜNI et al., 2004; HOWES, 2007; BATLOUNI, 2009).

Cerca de 4 anos depois, as suspeitas levantadas durante o estudo VIGOR sobre o perfil de segurança do rofecoxib foram confirmadas através da publicação de um segundo programa, o estudo *Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx* (APPROVe). Esse estudo teve como base, a observação da reincidência de pólipos colorretal em indivíduos

previamente diagnosticados com adenoma colorretal (ARAUJO et al., 2005; ZARRAGA; SCHWARZ, 2007). Os pacientes estavam recebendo tratamento anti-inflamatório com rofecoxib 25 mg diários. Assim como o estudo anterior, o APPROVe reuniu um grande número de participantes, cerca de 2500, durante avaliações entre os anos de 2000 a 2004. Porém, desta vez, o grupo placebo foi adicionado ao estudo. Além da ocorrência de pólipos colorretal, o estudo contemplava o acompanhamento dos efeitos CV nos pacientes. Cerca de 18 meses após o início do programa, foram observadas altas taxas de IM e AVC associadas ao grupo do coxibe, 1.50% ao ano contra 0.78% no grupo controle. As evidências demonstradas pelo estudo APPROVe foram suficientes para que as indústrias Merck, fabricante do Vioxx®, nome comercial do rofecoxib, promovessem sua remoção voluntária das drogarias em diversos países (VARGA; SABZWARI; VARGOVA, 2017; ARAUJO et al., 2005; BARON et al., 2008).

De forma simultânea com outros estudos, os dois principais coxibes, celecoxibe e rofecoxib, foram avaliados de maneira conjunta, utilizando novamente a comparação ao naproxeno, um anti-inflamatório convencional com eficácia equivalente. Neste caso, o estudo *Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial* (CRESCENT) pesquisou alterações na pressão arterial de pacientes diagnosticados com OA, hipertensão arterial e diabetes mellitus adquirida. A variação observada com rofecoxib, de 130.3 para 134.5 foi a mais acentuada, sendo o celecoxibe responsável por uma variação de 132.0 para 131.9 e, o AINE de 133.7 para 133.0. Dentre os participantes que antes do programa apresentavam pressão arterial normal e ao longo do programa desenvolveram quadros de hipertensão, o rofecoxib foi associado a 30% dos casos, naproxeno 19% e celecoxibe 16% (BORER; SIMON, 2005; ANEJA; FARKOUH, 2008; SINGH; HAQUE; PILLAI, 2013).

Outro coxibe, o lumiracoxib, avaliado através do estudo TARGET para o perfil GI, também foi avaliado quanto à segurança CV em comparação aos AINEs ibuprofeno e naproxeno. Em doze meses de avaliação o índice de eventos CV anuais de importância e fatais foi de 0.65% no grupo de estudo do coxibe e 0.55% no grupo dos AINEs (BANNWARTH; BERENBAUM, 2005).

Desta maneira os diversos ensaios clínicos sustentam as suspeitas dos eventos CV associados ao tratamento a longo prazo com coxibes, como ficou evidente a exemplo do rofecoxib através do programa APPROVe e sua conseqüente remoção do mercado. Em contrapartida, estudos a longa data apenas confirmam a ocorrência de efeitos deletérios CV causados pelo celecoxibe. Estudos ainda precisam ser concluídos ou desenhados para avaliação de medicamentos como valdecoxib e lumiracoxib (ARAUJO et al., 2005; BATLOUNI, 2009; PULJAK et al., 2017).

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Existem alternativas para casos em que os AINEs tradicionais ou coxibes são considerados inapropriados para o paciente. Contudo, é importante notar que poucos analgésicos orais apresentam Número Necessário para Tratar (NNT) melhor que os AINEs ou coxibes para tratamento da dor aguda (MASON

et al., 2004). O índice NNT é o número necessário de pacientes que recebem o princípio ativo para que um deles atinja 50% de alívio da dor em tratamento de 4 a 6 horas. Os fármacos mais eficazes apresentam um índice NNT tão baixo quanto 2 (quando 2 pacientes recebem o tratamento e um atinge 50% e alívio da dor), por exemplo, o NNT do AAS é 2.4 (MASON et al., 2004; MENDES; ALVES; BATEL-MARQUES, 2017). O acetaminofeno (paracetamol) deve ser utilizado como primeira escolha devido sua eficácia e perfil de segurança (CAIRNS, 2007; HUNT et al., 2007; LAAR et al., 2012). Tramadol e opioides podem ser considerados quando anti-inflamatórios não são uma boa opção (SCHUG, 2007; DERRY; MOORE; MCQUAY, 2010; CAZACU; MOGOSAN; LOGHIN, 2015).

Em sua forma oral, os opioides como a meperidina e o fosfato de codeína demonstram ser analgésicos relativamente fracos, com índice NNT de 17 para a codeína. Em comparação, a morfina (parenteral) apresenta NNT melhor, 2.9, mesmo assim um número inferior aos AINEs mais eficazes (MCQUAY; CARROLL; MOORE, 2000; MAXWELL; BATEMAN, 2007). O tramadol também não apresenta boa vantagem quando comparado com os AINEs, porém é eficaz quando comparado com placebo. Uma dose de 100 mg apresenta NNT de 4.6 (MAXWELL; BATEMAN, 2007). A combinação de analgésicos, 60 mg codeína e 1000 mg acetaminofeno, aumenta seu NNT de 17 e 3.9 para cada medicamento, respectivamente, para um NNT de 2.2 combinado (TOMS et al., 2009).

Os inibidores de COX doadores de óxido nítrico (CINODs) são uma nova classe de agentes anti-inflamatórios obtidos a partir da adição de uma porção liberadora de óxido nítrico ao AINE tradicional. O óxido nítrico apresenta função fisiológica de citoproteção do epitélio gástrico, aumentando o fluxo sanguíneo quando liberado sobre essa mucosa, além de reduzir a afinidade dos leucócitos às moléculas de superfície do endotélio vascular. Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que os AINEs doadores de óxido nítrico inibem as duas isoformas da COX, e, dessa maneira, causam menor efeito adverso sobre o trato GI quando comparados com AINEs tradicionais e coxibes. Além disso, alguns estudos demonstraram que os CINODs foram capazes de reduzir a pressão sanguínea (WILLIAMS et al., 2001; SINGH; KUMAR; SINGH, 2009).

Os profissionais prescritores devem ter em mente que todos os coxibes são medicamentos modificadores dos sintomas e, dessa maneira, não alteram o curso das doenças musculoesqueléticas. Os benefícios para o paciente devem ser maiores que os riscos potenciais do tratamento. Esse é um campo de estudo que muda rapidamente e as considerações podem sofrer modificações conforme o surgimento de novos dados (BATLOUNI, 2009).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Assim como os AINEs, os coxibes são agentes eficazes no tratamento de doenças inflamatórias musculoesqueléticas. A análise da literatura sobre o tema revela segurança

superior sobre o trato GI dos coxibes quando comparada com os AINEs tradicionais. Contudo, pacientes com risco de desenvolver efeitos GI devem fazer uso de agentes anti-ulcerativos e o uso de AAS como terapia anticoagulante inibe a vantagem GI conferida pelos coxibes.

A literatura das últimas décadas tem focado nos efeitos adversos oriundos da utilização dos AINEs tradicionais e coxibes. É importante notar que esses agentes são excelentes analgésicos e promovem um benefício muito grande para os pacientes, porém, as consequências dos AINEs sobre o trato GI e os eventos cardiovasculares dos coxibes são importantes e devem ser levadas em consideração durante sua prescrição.

A produção dos efeitos CV associada ao uso dos coxibes está condicionada a uma série de condições, como duração do tratamento e características genéticas do paciente, histórico clínico que aumenta o risco CV caso o paciente tenha presente complicações como aterosclerose e a hipertensão arterial que limita o número de pacientes que poderiam se beneficiar do perfil GI superior dos coxibes.

Dessa maneira, os coxibes são uma subclasse de agentes anti-inflamatórios que apresenta cuidados especiais durante a seleção do tratamento analgésico e anti-inflamatório, sendo necessário avaliar as condições clínicas de cada paciente, empregar a menor dose terapêutica pelo menor tempo possível para tornar segura a prescrição e administração desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H. H.; PILLAI, Shiv. **Cellular and Molecular Immunology**. 9. ed. California: Elsevier, p. 608. 2017.

AHMAD, S. R. et al. Renal Failure Associated with the use of Celecoxib and Rofecoxib. **Drug Safety**, Maryland, v. 25, n. 7, p. 537-544, jun. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093311>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ALJADHEY, Hisham et al. Comparative Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) on Blood Pressure in Patients with Hypertension. **BMC Cardiovascular Disorder**, Saudi Arabia, v. 12, n. 93, p. 1-10, out. 2012. Disponível em: <<https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-12-93>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ARAUJO, Leila Fernandes et al. Eventos Cardiovasculares: Um Efeito de Classe dos Inibidores de COX-2. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 85, n. 3, p. 222-229, set. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001600016>. Acesso em: 10 ago. 2018.

ARGOFF, Charles E.; MCCLEANE, Gary. **Pain Management Secrets**. 3. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, p. 408. 2009.

AQUINO, Amanda Carvalho et al. O Uso de Anti-Inflamatórios não Esteróides (AINEs) e Seus Efeitos Gastrointestinais. **Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, Paraíba, v. 2, n. 1, p. 1-8, abr. 2017. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA1_ID2323_15052017215258.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BANNWARTH, Bernard; BERENBAUM, Francis. Clinical Pharmacology of Lumiracoxib, a Second-Generation Cyclooxygenase 2 Selective Inhibitor. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, California, v. 14, n. 4, p. 521-533, abr. 2005. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543784.14.4.521>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BARON, John A. et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib: Final Analysis of the APPROVe Trial. **The Lancet**, New Hampshire, v. 15, n. 372, p. 1756-1764, nov. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922570>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BATLOUNI, Michel. Anti-Inflamatórios Não Esteróides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-vasculares e Renais. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, São Paulo, v. 94, n. 4, p. 556-563, fev. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000400019&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BERTAGNOLLI, Monica M. et al. Five Year Efficacy and Safety Analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Trial. **HHS Author Manuscripts**, Massachusetts, v. 2, n. 4, p. 310-321, abr. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2976587/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BONNER, Gregory F. Exacerbation of Inflammatory Bowel Disease Associated With Use of Celecoxib. **The American Journal of Gastroenterology**, Florida, v. 96, n. 4, p. 1306-1308, abr. 2001. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ajg2001309>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BOULANT, Jack A. Role of the Preoptic-Anterior Hypothalamus in Thermoregulation and Fever. **Clinical Infectious Diseases**, Ohio, v. 2000, n. 31, p. S157-S161, out. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113018>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BORER, Jeffrey S.; SIMON, Lee S. Cardiovascular and Gastrointestinal Effects of COX-2 Inhibitors and NSAIDs: Achieving a Balance. **Arthritis Research & Therapy**, Massachusetts, v. 7, n. 4, p. 14-22, nov. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833977/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

BLOOR, Melanie; PAECH, Michael. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation. **Anesthesia & Analgesia**, Australia, v. 116, n. 5, p. 1063-1075, maio. 2013. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=23558845>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CAIRNS, John A. The Coxibs and Traditional Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Current Perspective on Cardiovascular Risks. **Canadian Journal of Cardiology**, British Columbia, v. 23, n. 2, p. 125-131, fev. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650648/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CARVALHO, Wilson Andrade; CARVALHO, Rosemary Duarte Sales; RIOS-SANTOS, Fabrício. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxigenase-2: Avanços Terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Bahia, v. 54, n. 3, p. 448-464, set. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942004000300017>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CAZACU, Irina; MOGOSAN, Cristina; LOGHIN, Felicia. Safety Issues of Current Analgesics: An Update. **Clujul Medical**, Romania, v. 88, n. 2, p. 128-136, mar. 2015. Disponível em: <<http://www.clujulmedical.umfcluj.ro/index.php/cjmed/article/view/413>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CHANG, Jinny E.; CHIN, William; SIMON, Ronald. Aspirin-Sensitive Asthma and Upper Airway Diseases. **American Journal of Rhinology & Allergy**, California, v. 26, n. 1, p. 27-30, fev. 2012. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2500/ajra.2012.26.3721?journalCode=ajra>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CHEN, Tzeng-Ji; LIU, Jui-Yao; HWANG, Shinn-Jang. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug and Antiacid Co-Prescription in Taiwan: Analysis of National Insurance Claims. **Chinese Medical Journal**, Taiwan, v. 2002, n. 65, p. 588-593, out. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636204>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CHUNG, L. et al. Bleeding Complications in Patients on Celecoxib and Warfarin. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, California, v. 30, n. 5, p. 471-477, out. 2005. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2710.2005.00676.x>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

CROFFORD, Leslie J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, Tennessee, v. 15, n. 3, p. 1-10, jul. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891482/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

DATHE, Katarina et al. Exposure to Cox-2 Inhibitors (Coxibs) During the First Trimester and Pregnancy Outcome: A Prospective Observational Cohort Study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Germany, v. 74, n. 4, p. 489-495, abr. 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-017-2385-1>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

DAVIES, Neal M.; SKJODT, Neil M. Choosing the Right Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug for the Right Patient: A Pharmacokinetic Approach. **Clinical Pharmacokinetics**, California, v. 38, n. 5, p. 377-392, maio. 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10843458>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

DERRY, Sheena; MOORE, R. Andrew; MCQUAY, Henry J. Single Dose Oral Codeine, As a Single Agent, for Acute Postoperative Pain in Adults. **Europe PMC Author Manuscripts**, Ottawa, v. 2010, n. 4, p. 1-50, abr. 2010. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008099.pub2/full>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

GARNER, Sarah E. et al. Rofecoxib for Rheumatoid Arthritis (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Ottawa, v. 1, n. 2, p. 1-35, jan. 2005. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003685.pub2/full>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

GEUSENS, Piet; LEMS, Willem. Efficacy and Tolerability of Lumiracoxib, a Highly Selective Cyclooxygenase-2 (COX2) Inhibitor, in the Management of Pain and Osteoarthritis. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Belgium, v. 4, n. 2, p. 337-344, abr. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2504080/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

GOLAN, David E.; ARMSTRONG, Ehrin J.; ARMSTRONG, April W. **Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy**. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, p. 1020. 2017.

GORDO, Ana C. et al. Efficacy of Celecoxib Versus Ibuprofen for the Treatment of Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Double-Blind, Non-Inferiority Trial. **Journal of International Medical Research**, Portugal, v. 45, n. 1, p. 59-74, jan. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5536610/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HENRY, David; MCGETTIGAN, Patricia. Selective COX-2 Inhibitors: A Promise Unfulfilled?. **Gastroenterology**, California, v. 132, n. 2, p. 790-808, set. 2007. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(07\)00127-8/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(07)00127-8/fulltext)>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HÖRL, Walter H. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. **Pharmaceuticals**, Austria, v. 3, n. 7, p. 2291-2321, jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036662/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HOWES, Laurence Guy. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and Cardiovascular Events – Is Celecoxib the Safest Choice?. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, Australia, v. 3, n. 5, p. 831-845, out. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376081/>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

HUNT, Richard H. et al. Approach to Managing Musculoskeletal Pain. **Canadian Family Physician**, Ontario, v. 53, n. 7, p. 1177-1184, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.cfp.ca/content/53/7/1177.long>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

USO DE CANNABIS NO TRATAMENTO DA ACNE VULGAR

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 01/09/2020

Larissa Pires de Campos

Curso de Farmácia, Universidade São Francisco
Campinas – São Paulo

Maria Alejandra Vallejo Rua

Curso de Farmácia, Universidade São Francisco
Campinas – São Paulo

Iara Lúcia Tescarollo

Universidade São Francisco, USF
Grupo de Pesquisas em Meio Ambiente e Sustentabilidade (GPMAS)
Bragança Paulista, São Paulo, Brasil

RESUMO: A acne vulgar é uma das desordens dermatológicas mais frequentes, sendo considerada a condição mais comum observada por especialistas. Ela ocorre devido à inflamação das glândulas sebáceas, causando a formação excessiva de sebo. Originária da Ásia Central, a cannabis é uma planta que se adapta facilmente em diferentes regiões, clima, solo e altitude, cultivada há milênios para diversos fins desde fonte de fibra têxtil até na produção de combustível. Ela possui três tipos de espécies diferentes, a *Cannabis indica*, a *Cannabis ruderalis* e a mais conhecida, a *Cannabis sativa*. Como a acne é uma desordem inflamatória, o estudo da cannabis tem como meta, verificar a sua utilidade no tratamento desta desordem. Como seus endocanabinoides possuem atividade

anti-inflamatória, a cannabis demonstra, como mecanismo de ação na terapêutica da acne, a supressão da indução de enzimas inflamatórias, a redução da secreção de citocinas e a inibição da fosforilação de NF-kB e MAC quinases. Este trabalho consistiu numa revisão sobre o emprego da cannabis e seus derivados no tratamento da acne vulgar.

PALAVRAS-CHAVE: Cannabis, pele, skincare, acne, dermocosméticos.

CANNABIS USE IN THE TREATMENT OF ACNE VULGAR

ABSTRACT: Acne vulgaris is one of the most frequent dermatological disorders, being considered the most common condition observed by specialists. It occurs due to inflammation of the sebaceous glands, causing excessive sebum formation. Originally from Central Asia, cannabis is a plant that adapts easily to different regions, climate, soil and altitude. It is a plant that has been cultivated for millennia for various purposes, from a textile fiber source to fuel production. It has three types of different species, *Cannabis indica*, *Cannabis ruderalis* and the best known, *Cannabis sativa*. As acne is an inflammatory disorder, the study of cannabis aims to verify its usefulness in the treatment of this disorder. As its endocannabinoids have anti-inflammatory activity, cannabis demonstrates as a mechanism of action in the treatment of acne the suppression of the induction of inflammatory enzymes, the reduction of cytokine secretion and the inhibition of phosphorylation of NF-kB and MAC kinases. This work consisted of a review on the use of cannabis and its derivatives in the treatment of

acne vulgaris.

KEYWORDS: Cannabis, skin, skincare, acne, dermocosmetics.

1 | INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. Ela é responsável pela proteção química e mecânica, além de ajudar na termorregulação, na excreção de resíduos metabólicos para o meio externo, na sensibilidade, na defesa imunológica, entre outros (RIBEIRO, 2010).

A epiderme é a camada mais superficial da pele, integrada majoritariamente por queratinócitos. Dela provém a proteção contra agentes externos. A derme é a camada intermediária e é subdividida em derme papilar que é constituída por tecido conjuntivo frouxo e pelas papilas dérmicas, e em derme reticular, que é constituída por tecido conjuntivo denso. Na derme também estão dispostas as glândulas sebáceas. Finalmente, está disposta a hipoderme, que é a camada mais profunda, sendo composta por adipócitos (BARONI et al., 2012;).

Uma das condições dermatológicas mais comuns em todo o mundo é a acne vulgar, afetando milhares de pessoas. Nos Estados Unidos, por exemplo, ela foi considerada a condição prevalente observada por especialistas, resultando no segundo motivo mais evidente pelo qual pacientes eram encaminhados aos dermatologistas (DEGITZ et al., 2007; WILMER et al., 2014).

Caracterizada pelo seu curso prolongado, seu padrão de recorrência e suas manifestações como surtos agudos ou inícios lentos, ela é classificada como uma doença crônica. Além disso, a acne também pode causar severos efeitos psicológicos e efeitos sociais negativos na vida dos pacientes resultar em cicatrizes e hiperpigmentação pós-inflamatória (HALVORSEN et al., 2011; TUCHAYI et al., 2015).

A acne é desenvolvida na unidade pilossebácea, alterando e prejudicando seu funcionamento normal, sendo a atividade da glândula sebácea associada ao sebo excessivo por desregulação hormonal, alterações na composição de ácidos graxos do sebo, do microambiente cutâneo, interação com neuropeptídeos, indução da inflamação e disfunção das imunidades inata e adaptativa. Isto leva à transição do poro normal até lesões inflamatórias (TUCHAYI et al., 2015).

A síntese de lipídios é uma das principais funções das glândulas sebáceas, que secreta o sebo cutâneo, este é constituído por uma mistura de lipídios sebáceos e detritos celulares, glicéridos, ésteres de cera, esqualeno, colesterol e ésteres de colesterol e ácidos graxos livres. O nível de sebo possui relação significativa com as características clínicas da acne (ZOUBOULIS et al., 2008; CHOI et al., 2013; MORADI TUCHAYI et al., 2015).

Além disso, as glândulas sebáceas também expressam receptores funcionais para vários neuropeptídeos, como as melanocortinas, o hormônio liberador de corticotropina

(CRH), pró-opiomelanocortina (POMC), o neuropeptídeo Y (NPY), o polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e a β -endorfina. A ativação desses neuropeptídeos nos sebócitos humanos modula a proliferação e diferenciação celular, a produção de citocinas e a lipogênese. Uma substância qualquer, que pode ter sido provocada pelo estresse, consegue aumentar o tamanho das células sebáceas por estimular a proliferação de suas células precursoras, com isso, sugere-se que essa substância promova a proliferação e a diferenciação das glândulas sebáceas (KANG et al., 2005; ZHANG et al., 2006; GANCEVICIENE et al., 2009). Pelo lado inflamatório, quando se é estabelecida a inflamação, as lesões inflamatórias da acne regulam vários genes positivamente. Além disso, NF- κ B (fator nuclear kappa B) e as suas citocinas, como IL-1 β , IL-8, IL-10 (IL, interleucinas) e fator de necrose tumoral (TNF), também são ativados nessas lesões. Com um aumento nos níveis de IL-8, células inflamatórias são atraídas (KANG et al., 2005).

Os sebócitos humanos expressam as enzimas necessárias para a produção de leucotrienos. O tratamento destes com ácido araquidônico estimula a expressão da lipoxigenase e induz a síntese de leucotrieno B₄, além disso, o ácido araquidônico também induz as citocinas IL-6 e IL-8 (ALESTAS et al., 2006).

A hidrolase de leucotrieno A₄ e a 5-lipoxigenase são expressas em um nível mais alto nas lesões de acne do que na pele normal e com isso podem ser alvos terapêuticos em potência (ALESTAS et al., 2006; ZOUBOULIS et al., 2010).

Um dos grandes problemas no tratamento da acne recorrente é a adesão do paciente ao mesmo, visto que é necessário um regime com vários produtos para a maioria dos pacientes e, com a não adesão, a acne consegue se desenvolver graças às anormalidades de vários processos, como a produção de sebo irregular e a diferenciação, a proliferação e a inflamação de sebócitos. Para resolver este problema, é necessário que novas estratégias de tratamento sejam criadas, como o desenvolvimento de novos dermocosméticos que sejam direcionados às vias reguladoras envolvidas na fisiopatologia da acne, ao invés de suprimir os efeitos dos produtos finais dessas vias.

A cannabis possui três tipos de espécies diferentes, sendo a mais comum a *Cannabis sativa*, que é cultivada em quase todo mundo, assumindo diferentes formas. A *Cannabis indica* apresenta baixo teor de tetrahydrocannabinol (THC), que é uma substância psicoativa da planta. Já a *Cannabis ruderalis*, é um arbusto curto que não possui substâncias psicoativas (SOUZA et al., 2010).

A *Cannabis sativa* é uma planta originária das cordilheiras do Himalaia, na Ásia Central, que consegue se adaptar facilmente em diferentes regiões, clima, solo e altitude. É cultivada há milênios por diferentes povos do mundo e ao longo do tempo teve formas distintas de uso, como por exemplo, fonte de fibra têxtil, cordas, roupa, papel, também foi usada na produção de combustível e na indústria alimentícia (sem THC), sendo a primeira fibra vegetal a ser cultivada. Com isso, a cannabis representou um grande marco na

economia mundial (SOUZA et al., 2010; SMALL, 2016).

No século XX, o D9-tetrahidrocannabinol (D9-THC) foi identificado como o principal psicoativo da cannabis, atualmente sabe-se que a mesma possui mais de 60 substâncias que dão origem à sua ação, e essas substâncias são chamadas de fitocannabinóides. Eles exercem seus principais efeitos por alteração das características físico-químicas das membranas celulares (COUTINHO et al., 2004).

O sistema endocannabinóide é formado por receptores, ligantes endógenos e o aspartato químico. Sendo este último o responsável por sintetizar e finalizar as ações dos outros dois componentes (COUTINHO et al., 2004).

Os receptores são chamados de CB1 e CB2, estes acoplados à proteína G. O CB1 é responsável pelos efeitos neurocomportamentais dos canabinóides e está localizado nos terminais pré-sinápticos. O CB2 é o principal receptor no sistema imune, porém pode expressar-se em neurônios. A proteína G é responsável por intermediar a transmissão do sinal entre os receptores acoplados às proteínas Gs e efetores múltiplos, tais como enzimas e canais iônicos (COUTINHO et al., 2004).

Portanto, o objetivo desta pesquisa científica foi elucidar e demonstrar a ação terapêutica anti-inflamatória dos canabinóides da planta *Cannabis sp* no uso em dermocosméticos para tratar uma das desordens mais comuns da pele, a acne.

2 | METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo, foi utilizada a metodologia de pesquisa baseada em uma revisão integrativa, que consiste no resumo de várias revisões de pesquisas publicadas e em conclusões gerais, sobre áreas de pesquisa específicas. Portanto, uma revisão que vincula os pesquisadores a tópicos selecionados, permitindo que o conhecimento seja integrado e identificando lacunas que precisam ser complementadas por novas pesquisas (SOUZA et al., 2010).

O modelo de pesquisa se constituiu no cumprimento de cada uma das seis etapas, a saber: 1ª Fase: Elaboração da pergunta norteadora: “Como está caracterizado o uso da cannabis e seus insumos no tratamento da acne?”; 2ª Fase: Busca de artigos na literatura; 3ª Fase: Coleta de dados dos artigos selecionados; 4ª Fase: Análise crítica dos estudos; 5ª Fase: Discussão dos resultados; 6ª Fase: Apresentação final da revisão integrativa. Diante disso, foram eleitas as seguintes bases de dados para a pesquisa: Scielo, PubMed e Google Scholar. Ainda, foram estabelecidos como critérios de inclusão: pesquisas publicadas a partir de 2000; nos idiomas português, inglês e espanhol, selecionadas a partir das palavras chave canabidiol, cannabis, cosméticos, dermocosméticos, anti-inflamatório, glândulas sebáceas, acne e seus correlatos (SOUZA et al., 2010).

A amostragem dos artigos inclui revisões sistemáticas e integrativas, estudos com delineamento experimental. Como critérios de exclusão foram considerados artigos

publicados em datas inferiores a 2000, cujos objetivos não contemplavam esta pesquisa, publicados em idiomas diferentes dos adotados e documentos com fontes desconhecidas.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a crescente conscientização sobre os benefícios dos cuidados com a pele, o interesse em produtos dessa linha aumentou o desejo e a busca da pele perfeita. Dessa forma, a inovação no setor cosmético e estético se torna algo muito importante e assim, novos insumos são estudados e novas formulações são desenvolvidas.

Como a acne é caracterizada pelo aumento da produção de sebo e a inflamação das glândulas sebáceas, dados da literatura mostram que a utilização da *Cannabis sp* em formulações cosméticas e dermocosméticas para o tratamento de tal desordem se dá principalmente pela sua atividade anti-inflamatória, visto que glândulas sebáceas possuem receptores endocanabinóides (SMALL, 2016).

Visto que a *Cannabis sp* não é uma substância legalizada em todo o mundo, a procura por artigos científicos sobre o tema tornou-se complicada. No entanto, foram encontrados 12 artigos potenciais para análise e, considerando os critérios de inclusão e exclusão citados, a seleção se constituiu de 06 artigos analisados, no qual 03 foram classificados como pesquisa experimental e 03 como revisões bibliográficas. Para seguir uma organização optou-se por apresentar os resultados a partir de uma descrição geral dos artigos selecionados, seguido de tabelas descritivas sobre os principais achados de cada artigo selecionado.

Os artigos envolvendo dados experimentais estão descritos no Quadro 1, o qual demonstra os principais achados de cada estudo.

N	Autores	Objetivo	Resultado	Conclusão
1	ALI; AKHTAR, 2015	Investigar a eficácia e a segurança de 3% de extrato de sementes de cannabis em creme para reduzir a quantidade de sebo e eritema da pele da face humana.	O creme com 3% de extrato de semente de cannabis, quando comparado ao creme base, obteve maior efeito redutor do eritema. Sobre a redução do sebo, o lado tratado com o extrato apresentou uma redução significativa em relação ao tempo, quando comparado ao lado tratado com a base.	O creme de extrato de sementes de cannabis a 3% mostrou eficácia significativa em comparação com a base isolada e tem boa tolerabilidade para redução do sebo da pele e conteúdo de eritema.

2	OLÁH et al., 2014	Explorar os efeitos do principal fitocanabinóide não psicotrópico da <i>Cannabis sativa</i> , canabidiol (CBD), na função da glândula sebácea humana.	O CBD normalizou a síntese lipídica excessiva induzida pelo “agente pró-acne” de sebócitos humanos, diminuiu a proliferação, mas não a viabilidade, dos sebócitos humanos in vitro e ex vivo, exerceu ações anti-inflamatórias universais.	Devido à combinação lipostática, antiproliferativa e dos efeitos anti-inflamatórios, o CBD tem potencial como promissor agente terapêutico para o tratamento de Acne vulgaris.
3	JIN; LEE, 2018	Examinar os efeitos do extrato de hexano da semente de cânhamo na inflamação induzida por P. acnes em células HaCaT.	O tratamento com extrato de hexano de semente de cânhamo suprimiu a indução de enzimas inflamatórias e seus produtos, assim como reduziu a secreção de citocinas inflamatórias, além de inibir a fosforilação de NF-kB, p38, JNK e ERK, regulando NF-kB.	Esses resultados sugerem que o extrato de hexano de semente de cânhamo pode ser benéfica em ajudar o processo de regeneração da pele e em lesões de acne inflamadas.

Quadro 1 – Relação de estudos de pesquisas experimentais selecionados para a composição da revisão integrativa.

Os artigos que apresentam uma revisão da literatura, demonstrando informações importantes para discussão da utilização da *Cannabis sp* em cosméticos e dermocosméticos, estão dispostos no Quadro 2, o qual sintetiza os achados de cada pesquisa.

N	Autores	Objetivo	Método	Conclusão
1	DHADWAL; KIRCHHOF, 2018	Demonstrar os possíveis benefícios e riscos do uso da cannabis na dermatologia.	Revisão bibliográfica	A cannabis possui várias indicações médicas aprovadas para seu uso, além disso estudos muito preliminares sugeriram que a maconha e seus derivados podem ter uso em acne e outras desordens. Seu uso frequente pode causar efeitos colaterais como a alergia à maconha.
2	EAGLESTON et al., 2018	Determinar as aplicações de canabinóides na terapia de várias doenças de pele.	Revisão bibliográfica	Os canabinóides possuem o potencial de tratar uma variedade de doenças da pele, incluindo acne vulgar, dermatite alérgica de contato, entre outras. Os canabinóides mostraram uma promessa inicial como terapia para uma variedade de doenças de pele.

3	KUPCZYK et al., 2009	Demonstrar o conhecimento atual sobre o papel significativo do sistema canabinoide na fisiologia e patologia cutânea e apontar possíveis alvos terapêuticos futuros.	Revisão bibliográfica	Os canabinóides são importantes mediadores da pele e as possibilidades terapêuticas do seu uso em doenças cutâneas parecem ser inquestionáveis.
---	----------------------	--	-----------------------	---

Quadro 2 – Relação de estudos de revisão bibliográfica selecionados para a composição do estudo.

O aumento da secreção do sebo cutâneo pode ser decorrente do aumento da dihidrotestosterona (DHT), que é um metabólito da testosterona a partir de reação catalisada pela enzima 5- α -redutase tipo I. Alguns constituintes, presentes no extrato de sementes de cannabis, inibem a 5- α -redutase tipo I, reduzindo a secreção de sebo excessiva da pele e, conseqüentemente, reduzindo sua oleosidade (ALI, AKHTAR, 2015).

O *Propionibacterium acnes*, um dos principais microrganismos presentes na pele, tem influência importante nos processos acneicos por metabolizar o sebo cutâneo em ácidos graxos de cadeia curta que induzem processos inflamatórios por ativação dos receptores *toll-like* (TLRs), induzindo a secreção de citocinas inflamatórias e quimiocinas através da expressão de enzimas inflamatórias. Além disso, os TLRs ativam os processos de sinalização de NF- κ B e MAPK (proteínas cinases ativadas por mitógenos) e, pela ativação de NF- κ B; a transcrição de genes envolvidos nas respostas inflamatórias também é induzida. Com excesso de sebo os microrganismos simbióticos da pele crescem e ativam facilmente a inflamação nas lesões de acne, aumentando o nível de moléculas inflamatórias (SHIBATA et al., 2009; JIN, LEE, 2018).

O extrato das sementes de cânhamo suprime a indução das enzimas inflamatórias iNOS (enzima óxido nítrico sintase induzível) e COX-2 (ciclo-oxigenase-2) e seus produtos NO (óxido nítrico) e PGE2 (prostaglandina E2), que são causadas pela infecção por *P. acnes*. Ele também reduz a secreção das citocinas IL-1 β e IL-8, além de inibir a fosforilação de NF- κ B e das MAPK, regulando suas vias de sinal induzidas por *P. acnes*. O extrato das sementes contém ácidos graxos poli-insaturados de alto nível, incluindo o ácido linoleico, que possui atividade antimicrobiana e anti-inflamatória, por inibir respostas inflamatórias pela inativação de NF- κ B e AP-1 (proteína ativadora 1 é um fator de transcrição que regula a expressão gênica em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo citocinas, fatores de crescimento, estresse e infecções bacterianas e virais) (JIN; LEE, 2018).

O CBD, por sua vez, também pode exercer ação anti-inflamatória nos sebócitos humanos, como normalizar a expressão de IL1B e IL6 e impedir a elevação de TNF- α (Fator de Necrose Tumoral Alfa). Isso sugere uma ação sebastática, acompanhada desses efeitos, que acaba sendo muito desejada no tratamento clínico da acne vulgar (OLAH et

al., 2014).

Com o crescente aumento do consumo da cannabis, aumenta-se também alguns riscos e possíveis efeitos colaterais de seu uso, alguns desses são as reações alérgicas dermatológicas, podendo apresentar-se como urticárias leves e pruridos, podendo até causar necrose e úlceras em situações mais severas. É importante que o uso seja feito de maneira consciente (DHADWAL; KIRCHHOF, 2018).

Por ser uma descoberta nova, ainda são poucos os estudos em relação ao mecanismo, segurança e eficácia dos canabinóides em tratamentos dermatológicos. Com isso, deve-se haver um cuidado maior e uma necessidade de aprofundar mais as pesquisas clínicas em larga escala, tanto nos ensaios pré-clínicos como clínicos, pesquisas realizadas com placebo e duplo-cego, além de estudo para determinação da eficácia e segurança no uso de cannabis em tratamentos dermatológicos (EAGELSTON et al., 2018).

4 | CONCLUSÃO

Mesmo sendo um assunto pouco estudado, foi possível compreender que o tratamento da acne vulgar com a cannabis pode ser efetivo, visto que ela apresenta efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos comprovados. Com base nos artigos encontrados, sugere-se que o mecanismo de ação da cannabis para esse tipo de tratamento, seja pela supressão da indução de enzimas inflamatórias, redução da secreção de citocinas e inibição da fosforilação de NF-kB e MAPK. Foi possível concluir que mais estudos clínicos com controles efetivos são necessários para explorar melhor o potencial da cannabis no tratamento da acne sendo possível inferir que a terapêutica anti-acne poderá ser estabelecida.

REFERÊNCIAS

ALESTAS, Theodosios et al. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B 4 and prostaglandin E 2 are active in sebaceous glands. **Journal of molecular medicine**, v. 84, n. 1, p. 75-87, 2006.

ALI, Atif; AKHTAR, Naveed. The safety and efficacy of 3% Cannabis seeds extract cream for reduction of human cheek skin sebum and erythema content. **Pakistan journal of pharmaceutical sciences**, v. 28, n. 4, 2015.

BARONI, Adone et al. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. **Clinics in dermatology**, v. 30, n. 3, p. 257-262, 2012.

CHOI, C. W. et al. Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 3, p. 301-306, 2013.

COUTINHO, Maria da Penha de L.; ARAÚJO, Ludgleydson Fernandes de; GONTIÈS, Bernard. Uso da maconha e suas representações sociais: estudo comparativo entre universitários. **Psicologia em estudo**, v. 9, n. 3, p. 469-477, 2004.

DEGITZ, K., PLACZEK, M., BORELLI, C., PLEWIG, G. Pathophysiology of acne. **J. Dtsch. Dermatol. Ges.** n.5, p. 316–323, 2007.

DHADWAL, Gurbir; KIRCHHOF, Mark G. The risks and benefits of cannabis in the dermatology clinic. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 22, n. 2, p. 194-199, 2018.

EAGLESTON, Lauren RM et al. Cannabinoids in dermatology: a scoping review. **Dermatology online journal**, v. 24, n. 6, 2018.

GANCEVICIENE, Ruta et al. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. **Dermato-endocrinology**, v. 1, n. 3, p. 170-176, 2009.

HALVORSEN, Jon A. et al. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 131, n. 2, p. 363-370, 2011.

JIN, Solee; LEE, Mi-Young. The ameliorative effect of hemp seed hexane extracts on the Propionibacterium acnes-induced inflammation and lipogenesis in sebocytes. **PLoS One**, v. 13, n. 8, p. e0202933, 2018.

KANG, Sewon et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor- κ B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. **The American journal of pathology**, v. 166, n. 6, p. 1691-1699, 2005.

KUPCZYK, Piotr; REICH, Adam; SZEPIETOWSKI, Jacek C. Cannabinoid system in the skin—a possible target for future therapies in dermatology. **Experimental dermatology**, v. 18, n. 8, p. 669-679, 2009.

OLÁH, Attila et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. **The Journal of clinical investigation**, v. 124, n. 9, p. 3713-3724, 2014.

RIBEIRO, CLAUDIO. **Cosmetologia Aplicada a Dermoestética**. 2a edição. Pharmabooks, 2010.

ROWAN, Robinson. O grande livro da Cannabis: guia completo de seu uso industrial, medicinal e ambiental. **Rio de Janeiro: Jorge Zahar**, 1999.

SHIBATA, Michio et al. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 129, n. 2, p. 375-382, 2009.

SMALL, Ernest. **Cannabis: a complete guide**. CRC Press, 2016.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, MICHELLY Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

TUCHAYI, Sara Moradi et al. Acne vulgaris. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2015.

WILMER, Erin N. et al. Most common dermatologic conditions encountered by dermatologists and nondermatologists. **Cutis**, v. 94, n. 6, p. 285-292, 2014.

ZHANG, Li et al. Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation. **Peptides**, v. 27, n. 2, p. 413-420, 2006.

CAPÍTULO 12

O POTENCIAL TERAPÊUTICO DA CANNABIS SATIVA NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE E BRUXISMO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2020

Data da submissão : 06/06/2020

Morgana Maria Souza Gâdelha de Carvalho

Universidade Estadual da Paraíba – UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/4193899557139670>
<https://orcid.org/0000-0001-5001-4580>

Annyelle Anastácio Cordeiro

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/4605452690300866>
<https://orcid.org/0000-0001-6373-2960>

Beatriz Simone Monteiro de Melo

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/5643607825214953>
<https://orcid.org/0000-0003-1166-1149>

Flávia Regina Galvão de Sousa

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/3027397566542180>
<https://orcid.org/0000-0003-1643-9774>

Lanna Lidia Monteiro Figueiredo

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/8551734355049814>
<https://orcid.org/0000-0002-7470-6917>

Larissa Alves Assunção de Deus

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/1553493082837413>
<https://orcid.org/0000-0003-1055-5467>

Maria Isabel Araújo André da Silva

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/7727669042754990>
<https://orcid.org/0000-0002-4385-7579>

Maria Ismaela Lima de Barros Dias

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/8673511271840630>
<https://orcid.org/0000-0003-1806-8604>

Matheus Andrade Rodrigues

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/6890556814063436>
<https://orcid.org/0000-0003-2501-6546>

Matheus Harllen Gonçalves Veríssimo

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/6820040571101490>
<https://orcid.org/0000-0003-2845-4832>

Mayara Medeiros Lima de Oliveira

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/1313246415681627>
<https://orcid.org/0000-0003-4713-0112>

Monara Henrique dos Santos

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/0119403422699246>
<https://orcid.org/0000-0003-3517-4644>

Yasmim Christynne Oliveira Reis de Freitas

Universidade Estadual da Paraíba - UEPB
Araruna – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/5423790406950383>
<https://orcid.org/0000-0003-2181-2027>

RESUMO: A ansiedade é o transtorno psicológico que vem desenvolvendo problemáticas em âmbito mundial, aliado ao desenvolvimento do bruxismo em pacientes com essa reação e outros tipos de problemas psicossociais. Esta pesquisa tem como objetivo analisar a importância da utilização da *Cannabis sativa* no tratamento da ansiedade e do bruxismo, baseando-se em uma revisão de literatura, no que tange à análise nas bases de dados: PubMed, Scielo, Lilacs, ScienceDirect e Cochrane, com os descritores (DeCS): Ansiedade; Terapia; Bruxismo e Cannabis. Dessa forma, foram selecionados 21 trabalhos científicos e tornou-se perceptível a necessidade de uma nova linha de pesquisa clínica e laboratorial sobre o potencial atenuante da *Cannabis sativa* para com a Ansiedade e Bruxismo, além de muitos outros processos patológicos, sejam eles físicos ou psicológicos, que podem ser tratados com o uso terapêutico. O tratamento da ansiedade e do bruxismo com a *Cannabis sativa*, pode ser considerado um fator que está indiretamente ligado à terapêutica canabinoide que é utilizada para a ansiedade, em pacientes que possuem o distúrbio funcional do bruxismo causado pela ansiedade, transformando-se em um efeito consequente. Porém, ainda são escassas as comprovações científicas em relação a essa efetividade. Ainda se carece de muitas pesquisas nesse âmbito para poder-se, finalmente, comprovar a efetividade dessa linha de tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: “Ansiedade”; “Cannabis”; “Bruxismo” e “Terapia”.

THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABIS SATIVA IN THE TREATMENT OF ANXIETY AND BRUXISM: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Anxiety is the psychological disorder that has been developing problems worldwide, coupled with the development of bruxism in patients with this reaction and other types of psychosocial problems. This research aims to analyze the importance of using Cannabis sativa in the treatment of anxiety and bruxism, based on a literature review, without database analysis: PubMed, Scielo, Lilacs, ScienceDirect and Cochrane, with the descriptors (DeCS): Anxiety; Therapy; Bruxism and Cannabis. Thus, 21 scientific papers were selected and the need for a new line of clinical and laboratory research on the mitigating potential of Cannabis sativa for Anxiety and Bruxism became noticeable, in addition to several other pathological processes, whether medical or psychological, which can be created with therapeutic use. The treatment of anxiety and bruxism with Cannabis sativa can be considered a factor that is indirectly linked to the cannabinoid therapy that is used for anxiety, in patients who suffer or suffer from functional disorders of bruxism caused by anxiety, transformed into a consequent effect. However, they are still scarce as scientific evidence regarding this effectiveness. It is still possible to receive a lot of research in this area in order to finally prove the effectiveness of this treatment line.

KEYWORDS: “Anxiety”; “Cannabis”; “Bruxism” e “Therapy”.

1 | INTRODUÇÃO

Um dos maiores problemas do século XXI é a ansiedade. A ansiedade é uma reação natural do nosso corpo que funciona como um mecanismo de sobrevivência para lidar com as situações de perigo. Numa tentativa de “proteção”, nosso organismo dispara o

sistema que nos coloca em situação de alerta, mas a interpretação de que algo oferece perigo, na maioria das vezes, está equivocada. Então os indivíduos tornam-se extremamente ansiosos, de forma desproporcional ao risco envolvido. A ansiedade se manifesta de várias formas e, em alguns casos, pode se tornar um transtorno de pânico, transtorno de ansiedade generalizada ou uma síndrome (LOBBEZOO et al, (2013,2018).

Ademais, o bruxismo é uma parafunção caracterizada pelo contato não-funcional dos dentes, que pode ocorrer de forma consciente ou inconsciente, manifestando-se pelo ranger ou apertar dos elementos dentários. Não é uma doença, mas quando exacerbada pode levar a um desequilíbrio fisiopatológico do sistema estomatognático. Possivelmente, a disfunção está ligada a fatores genéticos, a situações de estresse, tensão, ansiedade, ou a problemas físicos de oclusão ou fechamento inadequado da boca, por exemplo (BARON, 2015; SCHLUTTENHOFER e YUAN, 2017; ANDRE; HAUSMAN e GUERRIERO, 2016).

Outrossim, a *Cannabis sativa* (CS) é usada para tratar uma infinidade de doenças, em diversas culturas, pelas suas propriedades psicoativas, conhecidos como canabinóides. O canabinóide mais abundante, o tetra hidrocanabinol (THC), é bem conhecido por suas propriedades psicoativas, enquanto o canabidiol (CBD) é a segunda mais abundante e não psicoativa. Cultivam-se diferentes linhagens da planta contendo quantidades variadas de THC e CBD (MACCALLUM, 2018).

Dessa forma, o benefício de maior notoriedade da *Cannabis s.* como forma de tratamento é a segurança. As pesquisas atuais indicam que a CS tem um baixo risco geral com o uso a curto prazo, porém, são necessárias mais pesquisas para esclarecer possíveis riscos e danos ao longo prazo. O presente estudo descreve o uso de CS para tratamento de ansiedade e bruxismo. Dada a escassez de dados nessa área, observa-se a importância do desenvolvimento de novos estudos e pesquisas, com o objetivo de determinar se a CS é realmente eficaz para melhorar a ansiedade e estimular o processo terapêutico para com o Bruxismo e outras doenças no âmbito científico.

2 | METODOLOGIA (MATERIAIS E MÉTODOS)

Trata-se de uma revisão de literatura, na qual houve a análise de pesquisas e trabalhos científicos, como relatos de casos e revisões de literatura, no âmbito da influência que a utilização da *Cannabis sativa* pode promover em pacientes com Ansiedade e Bruxismo, as quais abordaram aspectos fundamentais na construção e desempenho deste trabalho.

Além disso, foram reunidos a partir das bases de dados: PUBMED (US National Library of Medicine Nacional Institutes of Health); SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Latin American Caribbean Literature on Health Sciences), COCHRANE (Trusted evidence. Informed decisions. Better health) e SCIENCEDIRECT (Science, Health and Medical Journals), com os seguintes Descritores (Decs): “Anxiety”; “Cannabis”;

“Bruxism” e “Therapy”; visando coletar o máximo de informações possíveis para que se fosse possível desenvolver o artigo com maior aquiescência nas afirmações.

Não obstante, houve o desenvolvimento de critérios de inclusão e exclusão, os quais são:

- Nos últimos 5 anos;
- Língua inglesa, portuguesa e espanhola;
- Estudo em humanos;
- Análises dos títulos correlacionados com a temática.

Gráfico 01 – Região onde residem os entrevistados.

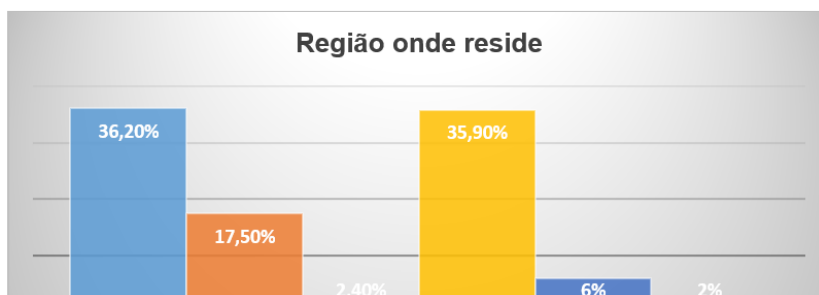


Tabela 1 - análise detalhada da seleção dos artigos por base de dados

Legenda: antes e após da utilização dos critérios de inclusão e exclusão com os descritores nas duas análises: a) “anxiety” and “cannabis” and “therapy”; b) “anxiety” and “bruxism” and “therapy”.

Fonte: Próprio autor, 2020.

Ademais, foram analisados artigos tanto nacionais como internacionais, de língua inglesa, portuguesa e espanhola, avaliando os métodos e estudos empregados por cada um, selecionando 21 trabalhos científicos, correlacionando com os casos clínicos para uma melhor abordagem do trabalho, como também o aprofundamento da avaliação das revisões de literatura no que tange à temática relacionada a influência que a utilização da *Cannabis sativa* pode promover em pacientes com Ansiedade e Bruxismo.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Ansiedade e Bruxismo

O bruxismo pode ser compreendido como uma atividade repetitiva e involuntária

(ou semivoluntária) caracterizada pela compressão e/ou ranger dos dentes. Existem dois tipos de bruxismo, o diurno, mais relacionado com a pressão dentária e o noturno, caracterizado pelo ranger dos dentes de forma inconsciente. Tendo em vista que é uma atividade sem função alguma realizada por músculos mastigatórios, pode ocasionar diversas consequências para os indivíduos que possuem essa condição, o que traz a necessidade de descobrir suas possíveis causas (FIRMANI *et al*, 2015; KUHN e TÜRP, 2018; CAMOINA *et al*, 2017; MACHADO *et al*, 2020).

De acordo com os artigos analisados, fatores psicossociais, como ansiedade e estresse emocional, foram considerados como condições de risco para o desenvolvimento de bruxismo, a pressão entre os dentes está relacionada a picos emocionais de ansiedade e estresse, por modificações dos níveis de alguns neurotransmissores (FIRMANI *et al*, 2015; KUHN e TÜRP, 2018; CAMOINA *et al*, 2017; MACHADO *et al*, 2020). Segundo Oliveira *et al.* (2015) crianças com bruxismo do sono apresentam elevada pontuação no questionário de ansiedade, o que correlaciona ainda mais esses dois transtornos e confirma que a ansiedade faz parte da etiologia do bruxismo.

Atualmente, a etiologia do bruxismo é multifatorial, pois, de acordo com Firmani *et al.* (2015), essa condição não está relacionada apenas com a estrutura dentária, já que envolve uma série de alterações de fatores fisiológicos, sejam esses gerais ou estomatognáticos. Desse modo, o bruxismo encontra-se associado, várias vezes, às disfunções temporomandibulares, apneia, distúrbios do sono, parafunções oromandibulares, má oclusão, dores orofaciais, cefaleias, distúrbios comportamentais e, inclusive, altos níveis de estresse e ansiedade.

Além disso, um estudo realizado por Kuhn e Türp (2018) sobre os fatores associados à ocorrência do bruxismo em adultos e crianças/adolescentes, traz resultados que apontam que, em adultos, hábitos e elementos consumíveis como o álcool, a cafeína e o tabaco são fatores predisponentes, além do estresse psicológico, apneia do sono e transtornos de ansiedade.

Sendo assim, para o profissional, é de suma importância estabelecer relação com o paciente e conhecer seus hábitos e condições psicofisiológicas, porém, às vezes, não é possível intervir com profilaxia ou tratamento das condições totais do paciente, então deve-se focar no conforto do indivíduo e preservação do caso (KUHN e TÜRP, 2018). Esses autores abordam a pluralidade de fatores associados ao bruxismo, destacando a presença de ansiedade como fator considerável potencial para o desenvolvimento da condição.

Do mesmo modo, Machado *et al.* (2020) abordam uma pesquisa que correlaciona a ansiedade com o bruxismo diurno e o tratamento ortodôntico, além de processos metodológicos que comprovam que os níveis de ansiedade e avaliação de traços psicológicos alterados interferem no resultado dos dados da pesquisa, o que se configura em um desafio para o cotidiano do paciente. Aliado a isso, os autores abordam as questões cognitivo-comportamentais que podem ser incluídas na análise de atenção aos pacientes,

auxiliando-os a entender a necessidade do relaxamento dos músculos da mastigação (MACHADO *et al*, 2020).

Os sintomas da ansiedade foram medidos com a utilização do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). Esse questionário de autorrelato integrou 21 itens e é utilizado para medir a gravidade da ansiedade. Os itens são classificados em uma escala de 4 pontos, variando de 0 (nada) a 3 (severamente), e a pontuação final é a soma de todos itens individuais. Nessa pesquisa, identificou-se a ansiedade como participante das alterações no paciente decorrente do bruxismo (MACHADO *et al*, 2020).

3.2 Ansiedade e Cannabis

A ansiedade é um problema enfrentado por toda a população mundial, sem distinção de idade, raça, cultura, se fazendo presente no cotidiano das pessoas, e traz consigo diversos problemas, desde os psicológicos até os odontológicos. Atualmente existem diversos tratamentos para a ansiedade, como a psicoterapia, meditação, medicamentos, e fitoterápicos como a *Cannabis sativa*. A partir da planta CS, é possível obter variados tipos de fitocanabinóides. O delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) são encontrados em maior concentração, quando comparado aos outros fitocanabinóides. (MACCALLUM, 2018).

O principal componente psicoativo da CS é o THC, que age especialmente como um agonista parcial fraco dos receptores CB1 e CB2, e é utilizado em variados sintomas e condições, incluindo a ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático e insônia. Em contrapartida, o CBD possui uma escassa afinidade direta pelos receptores CB1 e CB2, sendo um modulador alostérico negativo do CB1, e possuindo efeitos farmacológicos sob outros sistemas receptores, o que caracteriza sua efetividade ansiolítica. (MACCALLUM, 2018).

Os estudos revisados revelaram que, apesar de demonstrar efeitos benéficos, ainda são de evidências limitadas e não esclarecem sua real efetividade, nem um parâmetro de dosagem eficaz para tratamento dos sintomas de ansiedade e efeitos de uso em longo prazo. Foi observado que o principal impasse é fato do THC ser o componente mais presente na Cannabis sativa (principalmente em seu uso recreativo), apesar de possuir mais receptores no corpo que o CBD, em doses erradas pode apresentar mais efeitos adversos, neurotoxicidade (TURNA, 2017) e mais chance do paciente se tornar intolerante (MACCALLUM, 2018).

Uma alternativa para diminuir esses efeitos indesejáveis é aliar o uso do THC e CBD, pois o Canabidiol além de não ser tóxico, tem a capacidade de reverter os resultados indesejáveis do THC (MACCALLUM, 2018). Alguns estudos evidenciaram que o uso do CBD pode trazer efeitos antipsicóticos e ansiolíticos (LEE *et al*, 2017), porém se fazem necessários mais estudos.

Por fim, para que sejam obtidos os efeitos desejáveis contra os sintomas da

ansiedade, é importante que o profissional que irá prescrever o uso da CS, conheça as propriedades dos fitocanabinóides, saiba administrar e dosar de maneira correta, para que obtenha o controle dos sintomas da ansiedade, e não sua intensificação. (MACCALLUM, 2018).

3.3 Ansiedade, Bruxismo e Cannabis

Para Firmani *et al.* (2015), o bruxismo trata-se de uma disfunção relacionada à atividade muscular da mandíbula, frequentemente associada ao desgaste dentário decorrente do aperto e ranger dos dentes. Ademais, é considerado um fenômeno regulado principalmente pelo sistema nervoso central e influenciado por fatores periféricos. Pode manifestar-se em diferentes momentos e possui diversas causas, uma das principais está ligada a altos níveis de estresse e ansiedade.

À vista disso, uma das causas para o desenvolvimento do bruxismo em adultos são os transtornos de ansiedade e o estresse emocional. Por isso, é de suma importância o conhecimento sobre os fatores predisponentes ao bruxismo, já que pode ser válido para a realização da história médica pregressa do paciente (KUHN e TÜRP, 2018).

Em casos de bruxismo, propõe-se a execução de uma abordagem fixada no paciente, cujo método ressalta a auto-observação, o relaxamento muscular e a estabilização (TÜRP, 2017). Em contrapartida, o sistema endocanabinóide tem sido evidenciado como um meio possível para a formação de medicamentos, levando em consideração o controle fisiológico e comportamental do sistema de regulação da ansiedade (LUTZ *et al.*, 2015; METNA-LAURENT *et al.*, 2012; PATEL *et al.*, 2017; GRAY *et al.*, 2015).

Diante do exposto, determinados estudos buscaram investigar os efeitos da CS sobre a ansiedade em seres humanos, tais pesquisas atentaram-se a função de dois fitocanabinóides exógenos relevantes, os quais são o THC e o CBD, pois presumivelmente ambos podem funcionar em oposição, sabendo que o THC em doses mais altas são ansiogênicas e o CBD pode ser ansiolítico e neutralizador dos efeitos negativos do THC (ZUARDI *et al.*, 2006).

Além disso, o mecanismo de ação do CBD age através de dois receptores canabinóides, os quais tem sua existência conhecida no corpo humano. Sendo assim, são estes os receptores: CB1 e CB2, os receptores CB1 estão localizados principalmente no cérebro e modula a liberação de neurotransmissores de uma maneira que evita o excesso de atividade neuronal, promovendo a diminuição da ansiedade (SHANNON *et al.*, 2016).

4 | DISCUSSÃO

O bruxismo é uma desordem funcional, sendo desencadeado por múltiplos fatores, sejam esses fisiológicos, dores de cabeça, mordida aberta e disfunção temporomandibular ou psicossomáticos, ansiedade e estresse. Independente do seu agente iniciador, esse traz ao paciente diversas consequências. Por isso, se torna fundamental a anamnese detalhada

e uma avaliação clínica cautelosa na procura do principal fator envolvido, para desse ponto de partida se trilhar as medidas amenizadoras ou curativas (FIRMANI *et al*, 2015).

Primordialmente se deve compreender suas subdivisões, as quais são relacionados com o horário de início dos movimentos, já que esses informam se o desgaste é por pressão durante o dia, ou atrição à noite. Se após uma conversa com o paciente houve o relato de que o bruxismo ocorre quando esse se encontra com problemas referentes a ansiedade, então o profissional em questão pode usar o inventário de ansiedade de Beck, que mede a severidade desse transtorno, propiciando um melhor embasamento do quadro clínico (FIRMANI *et al*, 2015; KUHN e TÜRP, 2018; CAMOINA *et al*, 2017; MACHADO *et al*, 2020).

Métodos como a utilização da *Cannabis sativa*, a exemplo dos fitocanabinóides, são utilizados com a finalidade de amenizar as sequelas da ansiedade demasiada nas mais diversas áreas, entre elas a psicológica e a odontológica (MACCALLUM, 2018). Destarte, entre os fitocanabinóides mais presentes, destacam-se o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD) que funcionam como psicoativos, em especial o THC, agindo nos sintomas da ansiedade, depressão e transtorno pós-traumático devido a sua função de agonista parcial fraco dos receptores CB1 e CB2 (MACCALLUM, 2018).

Por conseguinte, apesar dos estudos demonstrarem efeitos positivos, as evidências são restritas no critério da dosagem para a intervenção dos sintomas da ansiedade. Visto que, à grande porção de THC influenciada pelas dosagens imprecisas, principalmente no quesito do uso recreativo, podem desencadear efeitos adversos (MACCALLUM, 2018).

Afim de que situações indesejadas como essas não ocorram, é fundamental a mesclagem do THC ao CBD, pois o CBD é capaz de contornar possíveis efeitos indesejados, além de trazer benefícios com seu poder antipsicótico e ansiolítico (LEE *et al*, 2017). Sendo primordial a presença de profissionais competentes que prescrevam o uso da CS, determinando a dosagem correta com a finalidade de diminuir os efeitos da ansiedade.

Ademais, é imprescindível entender que tanto o bruxismo quanto a ansiedade são problemas que causam alterações na qualidade de vida. Sendo o bruxismo um fenômeno regulado principalmente pelo sistema nervoso central e influenciado por fatores periféricos, que ocasiona desgaste dentário decorrente do aperto e ranger dos dentes, e a ansiedade, que torna-se patológica quando exacerbada, causando dessa forma, uma situação de alerta em demasia, acarretando prejuízo ao indivíduo, sendo citada na literatura como agente coadjuvante na etiologia do bruxismo (FIRMANI *et al*, 2015; MACHADO *et al*, 2020).

Diante de tal problemática, o sistema endocanabinóide está a cada dia mais sendo evidenciado como um meio possível para a formação de medicamentos, levando em consideração o controle fisiológico e comportamental do sistema de regulação da ansiedade e, conseqüentemente, impactando de maneira positiva o tratamento do bruxismo (LUTZ *et al*, 2015; METNA-LAURENT *et al*, 2012; PATEL *et al*, 2017; GRAY *et al*, 2015). Esse sistema endocanabinóide possui fitocanabinóides, em que um deles é o CBD, que possui receptores do tipo CB1 e CB2, nos quais os receptores CB1 estão localizados

principalmente no cérebro e modula a liberação de neurotransmissores de uma maneira que evita o excesso de atividade neuronal, promovendo assim, a diminuição da ansiedade (SHANNON *et al*, 2016).

5 | RESULTADOS

A partir da análise descritiva dos artigos, estabeleceu-se a formulação de uma tabela (TABELA 2) comparativa com relação aos tipos de trabalhos científicos produzidos sobre a temática. Dessa forma, observou-se que a maioria dos trabalhos produzidos, dentro do campo de análise, são artigos de pesquisa, estabelecendo estudos para os potenciais terapêuticos para a diminuição da ansiedade, e a diminuta quantidade de trabalhos científicos referentes à influência da *Cannabis sativa* como agente atenuante do transtorno de ansiedade e, conseqüentemente, do Bruxismo.

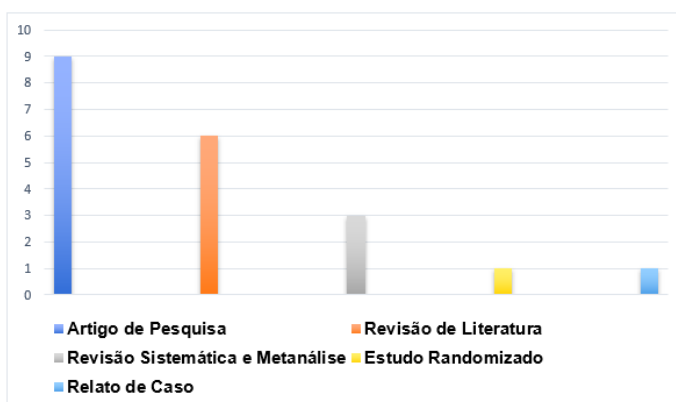


Tabela 2 – análise de artigos científicos

Fonte: Próprio autor, 2020

Nesse contexto, tornou-se perceptível a necessidade de uma nova linha de pesquisa clínica e laboratorial sobre o potencial atenuante da *Cannabis sativa* para com a Ansiedade e Bruxismo, além de muitos outros processos patológicos, sejam eles físicos ou psicológicos, que podem ser tratados com o uso terapêutica da CS.

6 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos fatos apresentados, não restam dúvidas que um fator desencadeante da desordem funcional do bruxismo é a ansiedade, assim como, para o controle dos transtornos da ansiedade, o uso da CS, em dosagens corretas, é dito efetivo, pois é demonstrado em diversos estudos a diminuição da ansiedade como consequência da interação do sistema

endocanabinóide.

Concomitantemente, o tratamento do bruxismo com a CS, pode ser considerado um fator que está indiretamente ligado à terapêutica canabinóide que é utilizada para a ansiedade, em pacientes que possuem o distúrbio funcional do bruxismo causado pela ansiedade, transformando-se em um efeito consequente. Porém, ainda são escassas as comprovações científicas em relação a essa efetividade. Ainda se carece de muitas pesquisas nesse âmbito para poder-se, finalmente, comprovar a efetividade dessa linha de tratamento.

7 | CONFLITOS DE INTERESSE

A autora Morgana Maria Souza Gâdelha de Carvalho e co-autores Annyelle Anastácio Cordeiro, Beatriz Simone Monteiro de Melo, Flávia Regina Galvão de Sousa, Lanna Lidia Monteiro Figueiredo, Larissa Alves Assunção de Deus, Maria Isabel Araújo André da Silva, Maria Ismaela Lima de Barros Dias, Matheus Andrade Rodrigues, Matheus Harllen Gonçalves Veríssimo, Mayara Medeiros Lima de Oliveira, Monara Henrique dos Santos, Yasmim Christynne Oliveira Reis de Freitas, garantem que não há conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

A Deus, à nossa família e amigos por total apoio nesse trabalho científico. À Universidade Estadual da Paraíba pelo apoio no desenvolvimento de trabalhos científicos e crescimento acadêmico do corpo docente. A todos que participam, direta ou indiretamente, da nossa formação acadêmica.

REFERÊNCIAS

ANDRE, C.M.; HAUSMAN, J.F.; GUERRIERO, G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. **Front Plant Sci** 2016 Feb 4;7:19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>.

BARON, E.P. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache: What a long strange trip it's been **Headache** 2015 Jun;55(6):885-916. DOI: <https://doi.org/10.1111/head.12570>.

CAMOINA, A. et al. Le bruxisme du sommeil chez l'enfant. Sleep bruxism in children. **Elsevier Masson SAS**. 2017; 24:6.

DE OLIVEIRA, M.T. et al. Sleep bruxism and anxiety level in children. **Braz Oral Res**. 2015; 29:1---5.

FIRMANI, M. et al. Bruxismo de sueño en niños y adolescentes. Revista Chilena de Pediatría, [s.l.], v. 86, n. 5, p. 01-07, set. 2015. **Sociedad Chilena de Pediatría**. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.05.001>.

GRAY, M. et al. Hormônio liberador de corticotropina promove a hidrólise da anandamida na amígdala para promover a ansiedade. **Journal of Neuroscience** 4 March 2015, 35 (9) 3879-3892; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2737-14.2015>

KUHN, M.; TÜRP, J.C. Risk factors for bruxism. **Swiss Dent J.** 2018;128(2):118-124.

LEE, J.L.C. et al. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. **Version of Record.** (2017). doi: 10.1111/bph.13724

LOBBEZOO, F.; et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. **J Oral Rehabil.** 2013;40(1):2-4. doi: 10.1111/joor.12011

LOBBEZOO, F.; et al. International consensus on the assessment of bruxism: report of a work in progress. **J Oral Rehabil.** 2018;45(11):837-44. doi: 10.1111/joor.12663

LUTZ, B. et al. O sistema endocanabinóide na proteção contra medo, ansiedade e estresse. **Nature Reviews Neuroscience** volume 16, pages 705–718 (2015).

MACCALLUM, C.A. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. **European Journal of Internal Medicine** (2018), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>.

MACHADO, N.A.G. et al. The association of self-reported awake bruxism with anxiety, depression, pain threshold at pressure, pain vigilance, and quality of life in patients undergoing orthodontic treatment. **J. Appl. Oral Sci.** vol.28 Bauru 2020 Epub Mar 27, 2020.

METNA-LAURENT, M. et al. Controle bimodal de estratégias de enfrentamento ao medo por receptores canabinóides CB 1. **Journal of Neuroscience.** 23 May 2012, 32 (21) 7109-7118; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1054-12.2012>

PATEL, S. et al. O sistema endocanabinóide como alvo para novos medicamentos ansiolíticos. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews** Volume 76, Part A, May 2017, Pages 56-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.033>

SCHLUTTENHOFER, C.; YUAN, L. Challenges towards revitalizing hemp: A multifaceted crop. **Trends Plant Sci** 2017 Nov;22(11):917-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2017.08.004>.

SHANNON, S.; OPILA-LEHMAN, J. Eficácia do óleo de canabidiol na ansiedade e insônia pediátricas como parte do transtorno de estresse pós-traumático: relato de caso. **Perm J.** 2016 Fall; 20(4): 16-005. Published online 2016 Oct 12. DOI: 10.7812/TPP/16-005

TURNA, J; PATTERSON, B.; AMERINGEN, M.V. Is cannabis treatment for anxiety, mood and related disorders ready for prime time? **Int. Wiley Periodicals,** 2017. *DepressAnxiety*.2017;1–12. DOI: 10.1002/da.22664

ZUARDI, A. W. et al. História da cannabis como medicamento: Uma revisão. **Rev. Bras. Psiquiatr.** vol.28 no.2 São Paulo June 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>

CAPÍTULO 13

EXTRATOS FERMENTADOS COSMÉTICOS: SUBSTRATOS E MICRORGANISMOS UTILIZADOS NO PROCESSO BIOTECNOLÓGICO - UMA REVISÃO

Data de aceite: 01/09/2020

Mariah Andressa Gomes da Silva

Centro Universitário Vale do Ipojuca, UNIFAVIP/
Wyden, Graduação em Farmácia, Caruaru/PE.

Débora Vanessa Bezerra da Silva

Centro Universitário Vale do Ipojuca, UNIFAVIP/
Wyden, Graduação em Farmácia, Caruaru/PE.

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Brasil (2014).

Professor Titular do Centro Universitário Vale
do Ipojuca, Caruaru/PE.

<http://lattes.cnpq.br/5935237427393091>

RESUMO: Por haver uma maior conscientização por questões ambientais a procura por produtos naturais e sustentáveis é crescente. A indústria farmacêutica utiliza dessa matéria prima não só para medicamentos terapêuticos como também para obtenção de cosméticos naturais, usando como diversas fontes de obtenção desse produto matérias de origem vegetal como plantas, ervas, frutas e frutos que possuem ações farmacológicas dentre suas propriedades e uma vasta variedade de substratos. A indústria cosmética vem utilizando os probióticos em produtos direcionados a cuidados pessoais como cremes e cosméticos para a pele pois contribuem para o equilíbrio da microbiota da pele e proporcionam benefícios com sua ação bacteriana, calmante, diminui as inflamações

estimulando o sistema imune da pele, estimula a renovação celular e contribuem para o combate do envelhecimento cutâneo. O processo de fermentação é feito com bactérias ou leveduras que quando combinadas com outros ingredientes suas propriedades se potencializam. Os estudos sobre cosméticos fermentados demonstram a sua eficácia no melhoramento da pele prevenindo espinhas e contribuindo para o clareamento da pele.

PALAVRAS-CHAVE: Fermentação; Cosméticos; Leveduras; Bactérias.

COSMETIC FERMENTED EXTRACTS: SUBSTRATES AND MICRO-ORGANISMS USED IN THE BIOTECHNOLOGICAL PROCESS - A REVIEW

ABSTRACT: With the increasing awareness of environmental issues, the demand for natural and sustainable products is growing. The pharmaceutical industry uses this raw material not only to produce therapeutic medicinal products but also to obtain natural cosmetics by using different plant origin materials as plants, herbs, fruits and fruit that have therapeutic actions in their properties and a wide substrates variety. The cosmetic industry has been using these probiotics directed to personal care as creams and skin care cosmetics as they contribute to the balance of the skin's microbiome and provide bacterial soothing action benefits, also reducing inflammation by stimulating the skin's immune system, stimulating cells renewal and contributing to the fight against skin aging. The fermentation process is made of bacterias and yeasts, that when combined with other ingredients can potencialize its properties.

Studies on fermented cosmetics demonstrate its effectiveness in improving the skin by preventing pimples and contributing to skin whitening.

KEYWORDS: Fermentation; Cosmetics; Yeasts; Bacteria.

1 | INTRODUÇÃO

A biotecnologia sempre esteve presente na vida dos homens, que desde a antiguidade usa a fermentação para a fabricação de laticínios, pães e bebidas, seu uso mais recente tem sido em indústrias alimentícias, farmacêuticas e cosméticas devido ao potencial de melhoramento de produtos através desse processo (EMILIANO; GUIMARÃES; NETZ,2002). A fermentação consiste na metabolização de açúcares que se transformam em uma substância mais simples como o álcool, esse processo é realizado por enzimas que provém das bactérias e leveduras que produzem energia para a sobrevivência do microrganismo. Atualmente estão sendo desenvolvidos muitos fermentados para cuidados de pele que envolvem fermentação de ingredientes naturais como plantas, ervas e frutas, garantindo um produto sustentável e ecologicamente correto. Os cosméticos fermentados são benéficos a pele pois fortalecem o metabolismo da pele o que a torna mais forte, saudável e contribuindo para a hidratação da pele (SINGH,2018).

A pele é o maior órgão do corpo e é constantemente exposta a desafios físicos, químicos, bacterianos e fúngicos. É sabido que os probióticos são úteis para distúrbios específicos e diferentes estudos clínicos indicaram que os probióticos têm efeitos especiais em aparelhos cutâneos, direta ou indiretamente, que podem ser consideráveis em aspectos versáteis. A bacterioterapia probiótica pode ter um grande potencial na prevenção e tratamento de doenças da pele, incluindo eczema, dermatite atópica, acne e inflamação alérgica ou na hipersensibilidade da pele, danos na pele induzidos por UV, proteção de feridas e como um produto cosmético (MAZONI; CAVALINNI; ROSSI, 2008).

Os probióticos são microrganismos provenientes das bactérias e leveduras que protegem o intestino, produzindo efeitos benéficos para o microbiota intestinal. Estudos recentes mostram que os probióticos são eficazes para o tratamento e prevenção de problemas de pele, impulsionando o desenvolvimento de novos cosméticos (VALE; BENDER, 2019). Os probióticos são uma alternativa para tratar e prevenir doenças relacionadas a pele, representando ativos mais seguros por ser produtos naturais com menor capacidade de causar alergias. São denominados de biocosméticos e possuem capacidade de estimularem de forma natural a recuperação da pele, com isso, impulsionam avanços biotecnológicos, científicos e o desenvolvimento de novos cosméticos (BRINEY,2004).

2 | REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fermentação

Produtos de fermentação são manuseados desde a antiguidade. Há registros que constataam o uso de alimentos fermentados pelos sumérios, egípcios antigos, assírios e babilônios. A produção de bebidas alcoólicas pela fermentação de grãos de cereais já era conhecida antes do ano 6.000 a.C. (VILLEN, 2009).

O processo fermentativo tem início com a oxidação da glicose a ácido pirúvico por meio de da via Embden-Meyerhof, em que enzimas glicolíticas catalisam a separação da glicose em dois açúcares de três carbonos. Tais açúcares são convertidos por oxidação, a duas moléculas de piruvato por meio de 10 reações catalisadas por várias enzimas (TORTORA, 2002).

Os microrganismos, embora tidos erroneamente como patogênicos, apresentam grande aplicação por conter diversos produtos e por realizarem processos fermentativos. Desta forma a biotecnologia, tornou possível o uso deles para objetivos específicos. Provinda do latim “fervere”, ou seja, ferver, a palavra fermentação é empregada para indicar processos anaeróbios (CORDEIRO, 2008).

O processo de fermentação depende de fatores físicos, químicos e microbiológicos, estes interferem na fermentação e na capacidade da mudança de açúcares em etanol. A temperatura ideal determinada para fermentação está entre 28 - 30°C. O pH deve estar entre 4,5 para que favoreça a levedura e iniba o crescimento de micro-organismos indesejáveis (PACHECO, 2010).

Quando em alta acumulação de oxigênio, ocorre um efeito denominado “Efeito Pasteur” onde a fermentação é inibida. Isto acontece devido à fisiologia da célula, em especial as leveduras que não se mostram em fase de crescimento, as quais fazem uso diminuído de glicose (STECKELBERG, 2001).

Nos organismos capazes de realizar fermentação alcoólica, o piruvato perde dióxido de carbono gerando acetaldéido, sendo reduzido a etanol (CAMPEBELL, 2003).

O fermentado de fruta, obtido através da fermentação alcoólica, é denominado como uma bebida que apresenta de quatro a quatorze por cento de álcool a 20°C, pelo qual é feito pela utilização de frutas sadias, frescas e maduras e até mesmo de seu suco, concentrado ou polpa, sendo por fim nomeado pela fruta de origem (ex.: fermentado de caju, fermentado de acerola, etc.) (BRASIL, 2009).

2.2 Microrganismos utilizados para fermentação

2.2.1 *Bifidobacterium animalis*

O uso de espécies de *Bifidobacterium* no leite fermentado e cultivado e o crescente conhecimento de sua taxonomia e ecologia resultaram em um aumento de sua popularidade

no final da década de 1970. Eles cresceram em popularidade considerando a baixa formação de ácido durante sua vida útil e maior consumo de ácido L (+) láctico em comparação com o ácido D (-) láctico. Entre as muitas características probióticas atribuídas às bifidobactérias estão: a) a indução da produção de imunoglobulinas; b) a melhoria do valor nutricional dos alimentos por assimilação de substratos não metabolizados pelo hospedeiro; c) atividade anti-carcinogênica e d) síntese de ácido fólico (MARTINEZ et al., 2013).

A *Bifidobacterium animalis* Bb-12 tem sido utilizada em ensaios clínicos isoladamente ou em conjunto com outras bactérias como *L. acidophilus* La-5 ou *Streptococcus thermophilus* (LARSEN et al., 2006). Vários efeitos benéficos foram atribuídos ao *L. acidophilus* La-5 e *B. animalis* Bb-12, entre eles: atividade profilática contra diarreia infecciosa por rotavírus em crianças (SAAVEDRA et al, 1994; WEIZMAN et al, 2005; WEICHERT et al, 2012), alívio dos sintomas clínicos da dermatite atópica em crianças (ISOLAURI et al, 2000).

2.2.2 *Lactobacillus acidophilus*

O *Lactobacillus acidophilus* são bactéria gram positivas, não formadoras de esporos, não possuem flagelos, apresentam forma bacilar ou coco bacilar (ALJEWICZ et al, 2014).

Desde 1921 essa espécie é citada devido aos seus benefícios nas regulações de desordem no trato digestório através da administração de leite fermentado contendo números elevados de *L. acidophilus* de origem humana. É recomendado como suplemento dietético por possuir alta capacidade de adesão ao epitélio intestinal, produzindo melhoria na digestão de produtos lácteos, melhoria da hiperlipidêmica e metabolismo lipídico hepático., além de diminuir os níveis de colesterol no intestino pela co-precipitação de sais biliares e previne infecções intestinais (NG, 2011).

2.2.3 *Lactobacillus brevis*

A *Lactobacillus brevis* é uma bactéria gram-positiva, possui forma de bastonete hetero fermentada, que tem como produto final o ácido láctico (HAMMES e VOGEL, 1995). As bactérias lácticas são capazes de reduzir o pH a valores próximos a 4, sendo muito empregadas em indústrias alimentícias na fermentação de alimentos (MACEDO, 1997).

2.2.4 *Lactobacillus casei*

Lactobacillus casei são bactérias lácticas, gram-positivas, anaeróbios, fenotipicamente e geneticamente heterogêneas, catalase-negativos, não esporulados e hetero fermentativo (FELIS et al, 2001).

Compõe uma fração substancial da microbiota constituída por *Lactobacillus* spp. Na mucosa intestinal. É utilizada como probiótico permitindo a melhoria do equilíbrio microbiológico através da estabilização de enzimas digestivas, regulam e ativam respostas imunológicas associadas a mucosa intestinas na defesa contra patógenos (VASQUES

et al, 2005). O desenvolvimento de produtos contendo probióticos tem sido empregada principalmente em indústrias alimentícias na formação de produtos lácticos. No Japão, por volta de 1930, Shirota focou sua pesquisa em cepas de bactérias intestinais que tinham a capacidade de sobreviver a passagem através do intestino e através dessas cepas desenvolver um leite fermentado, o primeiro produto contendo a *Lactobacillus casei* serviu como base para o estabelecimento da Yakult (TALWALKAR; KAILASAPATHY, 2004).

2.2.5 *Lactobacillus plantarum*

São bactérias gram-positivas, existentes na saliva e no trato gastrointestinal. A produção rápida de ácido láctico é uma das suas principais características (FELTRIN et al, 2000).

Esse microrganismo é usado para diversas aplicações em indústrias alimentícias, principalmente na produção de probióticos devido ao fato de serem tolerantes a acidez, aos sais biliares, sobrevivem a passagem pelo trato gastrointestinal usado em vários processos de fermentação de alimentos, contribuem para as propriedades sensoriais como textura e sabor, também são capazes de produzir compostos antimicrobianos, contribuindo para a segurança do produto final (TODOROV e MELO FRANCO, 2010).

2.2.6 *Leuconostoc mesenteroides*

As bactérias do gênero *leuconostoc* são consideradas bactérias de ácido láctico gram positivas. A *leuconostoc mesenteroides* é anaeróbica, facultativa, mesófila, não formadora de esporos, sendo muito utilizada em indústrias alimentícias na produção de cremes, manteigas e alguns vegetais fermentados (HEMME, FOUCAUD, 2004).

São bactérias hetero fermentadoras de glicose, produzindo ácido láctico, D-Lático, CO₂ e etanol, além de desempenha um importante papel na formação de aroma, textura e sabor aos produtos lácteos por produzir compostos aromáticos como cetonas e diacetil (OGIER et al, 2008).

3 | SUSTRATOS UTILIZADOS NA FERMENTAÇÃO

3.1 Aronia

Aronia (*Aronia melanocarpa*) é um gênero de bagas pertencentes às rosáceas, originalmente nativo da América do norte. A cor da fruta é o vermelho arroxeadado preto e a polpa é um pouco mais fraca que a pele, mas é também chamado chokeberry preto com cor roxa vermelha intensa. *Aronia* é um tipo de gado funcional, e a baga, que é uma das frutas, contém uma grande quantidade de pigmento de antocianina, e a antocianina vermelha está amplamente presente em frutas, flores, frutos, caule, compostos fenólicos (KANG, 2020).

Aronia contém 7,2 a 8 g de antocianina por kg e contém mais antocianinas do que

outras plantas de baga. Aronia contém substâncias fisiologicamente ativas, como ácidos fenólicos e flavonoides e é necessário desenvolvê-lo para processamento, e não como matéria-prima, devido ao seu sabor azedo único e sabor amargo. Até recentemente, estudos sobre a função de Aronia na Coréia eram relatados sobre efeito antioxidante, efeito antidiabético, efeito anti-inflamatório, atividade imunomoduladora, efeito protetor gástrico e similares como matérias-primas de alimentos e cosméticos funcionais e de saúde (KANG, 2020).

3.2 *Camellia sinensis*

Camellia sinensis é amplamente cultivada no sul da Ásia, incluindo China, Índia, Japão, Tailândia, Sri Lanka e Indonésia. Durante séculos, o chá tem sido considerado pelos orientais como uma bebida saudável, sendo utilizado na China há aproximadamente 3.000 anos, sendo este país o seu principal produtor (SENGER; SCHWANKE et al, 2010).

A bebida conhecida como chá é uma infusão de folhas processadas de várias formas de uma das variedades de um arbusto sempre verde, *Camellia sinensis* L. O chá é a bebida mais amplamente consumida o mundo. O chá verde, popular no Extremo Oriente, difere do o chá preto familiar no Ocidente em que um passo de oxidação (chamada “fermentação”) ocorre no processamento desta última composto, mas não o composto anterior. Embora tenha pouco valor nutricional per se, o chá é refrescante, levemente estimulante, e produz uma sensação de bem-estar. As duas últimas propriedades presumem-se que sejam devidos à cafeína, dos quais cerca de 50 mg está presente em uma xícara de chá; a cafeína é conhecida por ter “estimulante e ações anti-soporíferas, que elevam o humor, diminuem a fadiga e aumentar a capacidade de trabalho “ (HAMILTON-MILLER, 1995).

3.3 *Colorau*

A pimenta (*Capsicum annum* L.) é anual planta herbácea da família Solanaceae. Seu fruto é uma baga arredondada ou alongada, dependendo da variedade. As diferentes variedades de pimentões provaram ser muito interessante para pesquisadores que trabalham com carotenoides por duas razões principais: mudanças extraordinárias ocorrem em sua composição carotenoide e durante o amadurecimento das frutas, e os pigmentos parecem são exclusivos desse gênero (CHOLNOKY et al, 1955; CURL, 1962, 1964; CHARA e MONBGER, 1978; DAVIES et al, 1970).

O pimentão doce (*Capsicum annum* L.) é um vegetal importante usado para o nosso consumo diário. Pimentas são boas fontes vitaminas C e E, provitamina A e carotenoides (MATTERSKA e PERUCKA, 2005). As pimentas também contém vários fenólicos e flavonoides (LEE et al, 1995; AMARUKA et al 2002; DELGADO-VARGAS e PAREDES-LOPEZ, 2003). Estes compostos são antioxidantes e podem reduzir reações de oxidação prejudiciais no corpo humano; assim, o consumo de pimentão pode impedir várias doenças associadas à oxidação de radicais livres, como doenças cardiovasculares, câncer e distúrbios neurológicos (DOLL, 1990; HOLLMAN e KATAN, 1999; HARBORNE e

WILLIAMS, 2000; SHETTY, 2004).

3.4 Deodeok

Codonopsis lanceolata é uma herbácea selvagem erva perene que é amplamente utilizada para alimentos em geral na Coreia, China e Japão. É amplamente utilizado para alimentos e medicamentos devido ao seu sabor e aroma únicos (MOON, 2019).

Codonopsis lanceolata tem esterol, triterpenóide, cicloartenol, N-formilharman, 1-carbometoxi- β -carbolina, e aromas voláteis e foi relatado como tendo efeitos farmacológicos como redução lipídica sérica e efeitos antioxidantes. A eficácia de *C. lanceolata*, redução de lipídios séricos, aumento da imunidade e efeitos antioxidantes dos materiais da parede celular (MOON, 2019).

3.5 Ginseng vermelho

Ginseng vermelho é ginseng fresco que é colhido passados seis anos, depois processados a vapor com água a 98–100 ° C, seguida de secagem (KIM e IN, 2010). Consequentemente, o ginseng vermelho sofre certas alterações bioquímicas e tem efeitos farmacológicos propriedades antioxidantes, antienvhecimento e efeitos hepatoprotetores. O ginseng vermelho é um subproduto gerado após a extração com água quente do ginseng vermelho e geralmente é descartado como um produto residual. Recentemente, os benefícios do ginseng vermelho Marc têm sido estudados. Estes benefícios podem ser ligados à presença de bioativos componentes, tais como saponinas, polissacarídeos, e alcaloides, os quais são retidos no bagaço ginseng vermelho após extração (BAK et al, 2012).

O ginseng vermelho fermentado mediado por *Lactobacillus brevis* foi encontrado rico em metabólitos de ginsenosídeos, flavonoides, polifenóis e ácido urônico que o do ginseng vermelho não fermentado. O as atividades inibidoras da tirosinase e elastase aumentaram no ginseng vermelho fermentado quando comparado ao não fermentado. O teste de irritação e sensibilização da pele foi conduzido em cobaias Hartley e constatou que o ginseng fermentado (10%) era um material não irritante e tinha apenas 20% de sensibilização propriedade comparada ao não fermentado. O estudo afirmou que o ginseng vermelho fermentado aumentou clareamento e eficácia antirrugas e efeito tóxico reduzido do que o do não fermentado (SHIM, 2012).

3.6 Leite de Soja

“Leite” de soja é um produto de elevado valor nutricional, com alto conteúdo proteico, sendo um excelente produto para os indivíduos intolerantes à lactose. Seu processo é realizado quando se descasca o grão da soja, cozinha, lava, tritura, centrifuga e assim se obtém o “leite” de soja (CASÉ et al, 2005).

O processo de fermentação mediada por *Bifidobacterium animalis* aumentou a conteúdo de aminoácidos, açúcares, proteínas, peptídeos e isoflavonóides livres

do extrato fermentado de soja em comparação com a soja fresca, o que pode oferecer alguns benefícios cosmetológicos, como umidade, antienvelhecimento, emoliência e ação tensorial. Assim, a formulação da máscara facial foi preparada com o extrato fermentado de soja, e as análises físico-físico-químicas estabilidade foram avaliados. Os resultados sugeriram que a formulação com FSBE a 5% foi estável nos parâmetros medidos como teste de desempenho, pH, viscosidade aparente e organolépticas características que poderiam ser usadas como máscara facial segura (CASÉ et al, 2005).

4 | APLICAÇÃO DE FERMENTADOS

A biotecnologia é utilizada desde os primórdios na formulação de bebidas, pães e etc. Mesmo sendo uma prática antiga, vem se aprimorando cada vez mais através de estudos e de obtenção de novos produtos, dessa forma contribuindo para diversas áreas sendo uma das mais recentes a cosmética. (EMILIANO; GUIMARÃES; NETZ, 2012). Estando presente na produção de vacinas, fármacos, cosméticos, melhoramento genético de plantas e controle de pragas (FERREIRA; FALEIRO, 2008). Os avanços na área da biotecnologia têm impulsionado a produção de bioprodutos como cosméticos e fitoterápicos que focam principalmente na biodiversidade. Alguns setores se destacam enquanto a bioprodutos como indústrias de alimentos e bebidas (MOURÃO, 2012).

A biotecnologia na fermentação consiste no processo de conversão química das matérias primas em produto através da ação das leveduras. A fermentação consiste em mecanismos bioquímicos de transformações catalisadas por enzimas na presença de microrganismo (PEREIRA; SILVA, 2008).

A indústria de cosméticos utiliza de inúmeros ingredientes derivados da biotecnologia, proporcionando na obtenção de novos produtos que tenham aplicações antissinais, hidratantes e clareadoras. É notória a importância da biotecnologia na indústria cosmética, mostrando o quão é importante o desenvolvimento de novos estudos nessa área (RIOS, 2010).

Material de estudo	Micróbios envolvidos	Tipo de estudo	Resultados	Principais conclusões	Referência
<i>Aronia melanocarpa</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ; <i>L. casei</i> ; <i>L. plantarum</i>	In vitro	Ser utilizada com base em algumas atividades antioxidantes e na possibilidade de usá-lo como extrato vegetal e material cosmético.	Atividade antioxidante e eliminação de radicais.	KANG, 2020.
<i>Condonopsis lanceolata</i> (Deodeok)	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	In vitro	Melhorou o efeito hidratante da pele humana, aumentou o TEWL em 196%, a hidratação da pele em 15% e a taxa de sebo em 131%.	Adesivo de extrato fermentado de Deodeok, hidratante cosmético.	SIVAMARUTHI, 2018.
Extrato aquoso de <i>Camellia sinensis</i>	–	In vitro (Melan-A células)	Inibe a melanina acumulação e síntese.	Anti-melanogênico.	SHIM, 2012.
<i>Ginseng vermelho</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	In vitro, e em Vivo (Estirpe Hartley cobaias).	O processo de fermentação aumentou o ginsenósídeo metabolitos no ginseng. A eficácia do clareamento e antirrugas foi melhorada, e irritação da pele foi reduzido.	Clareamento e atividade antirrugas.	SHIM, 2012.
Soja fermentada extrato (Leite de Soja)	<i>Bifidobacterium animalis</i>	In vitro	As formulações foram avaliadas quanto à estabilidade em várias condições físicas.	Máscara facial formulação contendo 5% de FSBE foi estável em organoléptico características.	VIEIRA, 2009.

Suco de <i>Capsicum annuum</i> L. (Colorau)	<i>Lactobacillus plantarum</i>	In vitro	Aplicado como novo material natural de antioxidante e antienvhecimento.	Efeito antioxidante e antienvhecimento.	BAK, 2012.
---	--------------------------------	----------	---	---	------------

Tabela 1: Propriedades cosméticas de extratos fermentados de substratos.

Fonte: Autores.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Cada vez mais as pessoas estão sabendo dos benefícios ao usar produtos naturais, principalmente para o uso cosmético. Fermentação usando micróbios naturais estão sendo muito estudados, principalmente na Ásia. Estudos vistos nas metodologias usadas, mostraram que os efeitos estão entre, atividade antioxidante, eliminação de radicais, anti-melanogênico, clareamento, antirugas, antienvhecimento, entre outros, além de também não apresentar efeitos adversos. Aplicação de cosméticos com extratos fermentados precisam de mais estudos, pois é visto que além de ser um meio de obtenção que é sustentável e de proteção ambiental.

REFERÊNCIAS

- ALJEWICZ, M.; SIEMIANOWSKA, E.; CICHOSZ, G.; TONSKA, E. **The effect of probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus paracasei* LPC-37, and *Lactobacillus acidophilus* NCFM) on the availability of minerals fro Dutch-type cheese.** Journal of Dairy Science, 2014. cap. 97, n. 2, p. 4824 – 4831.
- AMAKURA, Y.; UMINO, Y.; et al. **Constituents and their antioxidative effects in eucalyptus leaf extract used as a natural food additive.** Food Chem, 2002. cap. 77, p. 47–56.
- BAE, S. J.; SONG, M. H., et al. **Development of Cosmetic Ingredient by Fermented Paprika Juice.** J. Soc. Cosmetic Scientia Korea, 2018. Cap. 44, p. 117-124.
- BAK, M. J., HONG, S. G., LEE, J. W., & JEONG, W. S. **Red ginseng marc oil inhibits iNOS and COX-2 via NFκB and p38 pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages.** Molecules, 2012. Cap. 17, p. 13769-13786.
- BRASIL. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.** Decreto nº 6.871, de 04 de junho de 2009. Regulamenta a Lei n. 8.918, de 14 de julho de 1994, que dispõe sobre a padronização, a classificação, o registro, a inspeção, a produção e a fiscalização de bebidas.
- BRINEY, C. **State of the industry.** Global Cosmetic Industry, 2004. cap. 172, p. 26-30.

7. CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**. 3ª ed. Porto Alegre, 2003.
8. CASÉ, F.; DELIZA, R.; et al. **Produção de “leite” de soja enriquecido com cálcio**. Food Science and Technology, 2005. Cap. 25.
9. CHARA, B.; MONEBGER, R. **Free and Esterified Carotenoids in Green and Red Fruits of *Capsicum annuum***. Phytochemistry, 1978. Cap. 17, p. 91-93.
10. CHOLNOSKY, L.; et al. **Investigations of Carotenoid Pigments. I. Pigments of Red Paprika**. Acta Chim. Hung, 1995. Cap. 6, p. 143-171.
11. CORDEIRO, P. T. **Estudo cinético da fermentação alcoólica com células imobilizadas em alginato de cálcio**. 2008. 116 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia. 2008.
12. CURL, A. L. **The Carotenoids of Red Bell Pepper**. J. Agric. Food Chem., 1962. Cap. 10, p. 504-509.
13. CURL, A. L. **The Carotenoids of Green Bell Pepper**. J. Agric. Food Chem, 1964. Cap. 12, p. 522-524.
14. DAVIES, B. H.; MATTWES, S.; KIRK, J. T. O. **The Nature and Biosynthesis of the Carotenoids of Different Color Varieties of *Capsicum annuum***. Phytochemistry, 1970. Cap. 9, p. 797-805.
15. DELGADO-VARGAS, F.; PAREDES-LOPEZ, O. **Natural colorants for food and nutraceutical uses**. Boca Raton, Fla, 2003. p 257–305.
16. DOLL, R. **An overview of the epidemiologic evidence linking diet and cancer**. Proc Nutr Soc, 1990. Cap. 49, p. 119–31.
17. EMILIANO, A.; GUIMARÃES, F.; NETZ, D. **Biotecnologia na obtenção de ativos e excipientes cosméticos**. TCC (Graduação) - Curso de Cosmetologia e Estética, Universidade do Vale do Itajaí. 2012. p. 22.
18. FELIS, G.E.; DELLAGLIO, F., et al. **Comparative sequence analysis of a recA gene fragment brings new evidence for a gange in the taxonomy of the *Lactobacillus casei* group**. Int J Syst Evol Microbiol, 2001. Cap. 51 (6), p. 2113-2117.
19. FELTRIN, V. P; et al. **Produção de *Lactobacillus plantarum* em melão de cana-deaçúcar**. Braz. arch. biol. Technol., 2000. cap. 43, n.1.
20. FERREIRA, M. E.; FALEIRO, F. G. **Biotecnologia: Avanços e aplicações no melhoramento genético vegetal**. In: FALEIRO, G. F.; NETO, A. L. de F. (ed.téc). Savanas: Desafios e estratégias para o equilíbrio entre sociedade, agronegócio e recursos naturais, Simpósio, 2008. Cap. 23, p. 765-792, Planaltina, DF: EMBRAPA Cerrados.
21. HAMMES, W.P.; VOGEL, R.F. **The genus *Lactobacillus***. In: WOOD, B.J.B.; HLZAPFEL, W.H. The lactic acid bacteria. London: Blackie, 1995. cap. 2, p. 19-54.

22. HAMILTON-MILLER, J. M. T. **Antimicrobial Properties of Tea (*Camellia sinensis* L.)**.
23. **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY**, 1995. Cap. 39, p. 2375-2377.
24. HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. **Advances in flavonoid research since 1992**. *Phytochemistry*, 2000. Cap. 55, p. 481–504.
25. HEMME, D.; FOUCAUD-SCHEUNEMANN, C. **Leuconostoc, characteristics, use in dairy technology and prospects in functional foods**. *International Dairy Journal*, 2004. cap. 14, n. 6, p. 467–494.
26. ISOLAURI, E., ARVOLA, T., SUTAS, Y., MOILANEN, E., et al. **Probiotics in the management of atopic eczema**. *Clinical & Experimental Allergy*, 2000. cap. 30, p. 1604-1610.
27. KANG, J. R.; OH, D., et al. **A study of Physiological Activies for Corneceutical Ingredient from Fermented *Aroniamelacarpa* Extract**. *Journal of Convergence for Information Technology*, 2020. Cap. 10, p. 243-250.
28. KIM, D. C., & In, M. J. **Production of hydrolyzed red ginseng residue and its application to lactic acid bacteria cultivation**. *Journal of Ginseng Research*, 2010. Cap. 34, p. 321-326.
29. HOLLMAN, P. C. H.; KATAN, M. B. **Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability**. *Food Chem Toxicol*, 1999. cap. 37, p. 937–42.
30. LARSEN, C.N., NIELSEN, S., et al. **Dose-response study of probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* CRL-341 in healthy young adults**. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2006. cap. 60, p. 1284-1293.
31. LEE, Y.; HOWARD, L.R.; et al. **Flavonoids and antioxidant activity of fresh pepper (*Capsicum annuum*) cultivars**. *J Food Sci*, 1995. Cap. 60, p. 473–476.
32. MACEDO, R. **Desenvolvimento de bebida Láctea fermentada a base de extrato hidrossolúvel de soja e soro de leite de búfala por cultura mista de *Lactobacillus casei shirota* e *Bifidobacterium adolescentis***. Curitiba, 1997. 141 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Química, Área de Concentração em Tecnologia de Alimentos) – Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná.
33. MATERSKA, M.; PERUCKA, I. **Antioxidant activity of the main phenolic compounds isolated from hot pepper fruit (*Capsicum annuum* L.)**. *J Agric Food Chem*, 2005. Cap. 53, p. 1750–6.
34. MARTINEZ, F. A. C.; BALCIUNA, E. M., et al. **Bacteriocin production by *Bifidobacterium* spp.: a review**. *Biotechnology Advances*, 2013. Cap. 31(4), p. 482-488.
35. MAZONI, M.; CAVALINNI, D.; ROSSI, E. **Efeitos do consumo de probióticos nos lipídeos sanguíneos**. Pós-Doutorado - Faculdade de ciências farmacêuticas, São Paulo, 2008.
36. MOON, J.; YOU, S., et al. **A Study on Antioxidative Effects of *Codonopsis lanceolate* and *Phatycodon grandiflorum* Extracts**. *Medico-legal Update*, 2019. Cap. 19.

37. MOURÃO, M. **A biodiversidade na indústria dos cosméticos: contexto internacional e mercado brasileiro.** 2012. 273 f. Tese (Doutorado) - Curso de Geografia Humana, Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas São Paulo, Universidade de São Paulo (usp), São Paulo, 2012. Cap. 3.
38. NG, E. W.; YEUNG, M.; TONG, P. S. **Effects of yogurt starter cultures on the survival of *Lactobacillus acidophilus*.** International Journal of Food Microbiology, 2011. cap. 145, n.1, p. 169-175.
39. OGIER, J. C.; CASALTA, E.; FARROKH, C.; SAÏHI, A. **Safety assessment of dairy microorganisms: The *Leuconostoc* genus.** International Journal of Food Microbiology, 2008. cap. 126, p. 286–290.
40. PACHECO, T. F. **Fermentação alcoólica com leveduras de características floculantes em reator tipo torre com escoamento ascendente.** 2010. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Faculdade de Engenharia Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2010.
41. RIOS; M. **Anúncios de cosméticos antissinais: sinais de uma beleza jovem, saudável e atemporal /** Mivla Helena Vilela Rios. Belo Horizonte, 2010. 149f.: il.
42. SAAVEDRA, J.M., BAUMAN, N.A., et al. **Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus,** 1994, cap. 344, p. 1046-1049.
43. SENGER, A. E. V.; SCHWANKE, C. H. A.; et al. **Chá verde (*Camellia sinensis*) e suas propriedades funcionais nas doenças crônicas não transmissíveis.** Scientia Medica, 2010. Cap. 20, p. 293-300.
44. SHETTY, K. **Role of proline-linked pentose phosphate pathway in biosynthesis of plant phenolics for functional food and environmental applications: a review.** Process Biochem, 2004. Cap. 39, p. 789–803.
45. SINGH, V. K. **Fermentation cosmetics.** General Manager-Technical, Mikasa Cosmetics Limited, Ahmedabad, Gujarat, 2018. Disponível em: <<https://www.pharmatutor.org/articles/fermentation-cosmetics>>. Acesso em: 18 de outubro 2019.
46. SIVAMARUTHI, B. S.; CHAIYASUT, C., et al. **Cosmeceutical Importance of Fermented Plant Extract: A Short Review.** International Journal of Applied Pharmaceutics, 2018. Cap. 10.
47. SHIM, S.; CHUN, Y. **The Study of Skin Safety and Efficacy os *Codonopsis Lanceolata* Root Fermentation Extract.** Journal of the Korea Academia-Industrial, 2012. Cap. 13, p. 5623-5627.
48. STECKELBERG, Cláudia. **Caracterização de leveduras de processos de fermentação alcoólica utilizando atributos de composição celular e características cinéticas.** 2001. 202 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Química, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, 2001.
49. TALWALKAR, A.; KAILASAPATHY, K. **Comparison of selective and differential media for the accurate enumeration of strains of *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus casei* complex from commercial yoghurts.** Int Dairy J, 2004. cap. 14, p. 143-149.

50. TODOROV, S. V.; MELO FRANCO, B. D. G. **Lactobacillus plantarum: Characterization of the Species and Application in Food Production.** Food Ver. Int., 2010. cap. 26, p.205–229.
51. TORTORA, G. J; FUNKE, B. R; CASE, C. L. **Microbiologia.** 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p. 827.
52. VALE, J. C.; BENDER, S.; ZANIN, G. D.; JAMAL, Y. **Desenvolvimento de um creme Antioxidante para uso dermatológico a partir de um princípio ativo contendo pré-probióticos.** 2015. cap. 1, p. 1-10.
53. VÁSQUEZ, A.; MOLIN, G., et al. **DNA-based classification and sequence heterogeneities in the 16S rRNA genes of Lactobacillus casei/paracasei and related species.** Syst Appl Microbiol, 2005. Cap. 28 (5), p. 430-441.
54. VIEIRA, R. P.; FERNANDES, A. R., et al. **Physical and physicochemical stability evaluation of cosmetic formulations containing soybean extract fermented by Bifidobacterium animalis.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009. Cap. 45.
55. VILLEN, R. A. **Mauá: Biotecnologia – Histórico e Tendências.** Escola de Engenharia de Mauá, 2009.
56. WEICHERT, S., SCHROTEN, H., ADAM, R. **The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases.** Pediatric Infectious Disease Journal, 2012. cap. 31, p.859-862.
57. WEIZMAN, Z., ASLI, G., ALSHEIKH, A. **Effect of a probiotic infant formula on infections in child centers: comparison of two probiotic agents.** Pediatrics, 2005. cap.115, p. 5-9.

AÇÃO INIBITÓRIA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DE *ORIGANUM VULGARE* E *ROSMARINUS OFFICINALIS* CONTRA *ASPERGILLUS SPP*

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 12/06/2020

Antonia Carolina Melo Monteiro

Centro Universitário Euro Americano
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/8315438188750366>

Aminata Doucoure Drame

Centro Universitário Euro Americano
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/0048084495159795>

Francisca Melo Nascimento

Centro Universitário Euro Americano
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/6725890727091108>

Ieler Ferreira Ribeiro

Centro Universitário Euro Americano
Brasília – Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/3292269015902611>

RESUMO: A aspergilose é uma infecção fúngica respiratória provocada pela inalação de conídios assexuais de *Aspergillus* spp. disseminados no ambiente. O tratamento de primeira linha desta infecção são os antifúngicos azólicos. No entanto, essa classe terapêutica tem apresentado mecanismos de resistência, sendo necessário outras alternativas de tratamento com amplo espectro de ação. Os óleos essenciais (OE) são líquidos lipofílicos constituídos por misturas complexas de substâncias biologicamente ativas, e têm demonstrado atividade antifúngica

in vitro, provocando perda instantânea da integridade da membrana celular. Nesta revisão, foram analisados artigos científicos que avaliaram a ação inibitória dos OE de *Origanum vulgare* e *Rosmarinus officinalis* contra *Aspergillus* spp. Estes OE estão sendo fontes de alternativas naturais às drogas sintéticas, devido aos metabólitos secundários presentes em sua composição química. No entanto, observa-se que a concentração inibitória mínima (CIM) desses OE variaram entre os estudos. Apesar dos resultados promissores obtidos *in vitro* dos OE de *O. vulgare* e *R. officinalis* contra as espécies de *Aspergillus*, serão necessários novos estudos *in vivo* para comprovar os efeitos inibitórios, assim como, padronizar a CIM antes desses OE serem destinados ao tratamento da aspergilose em seres humanos.

PALAVRA-CHAVE: *Aspergillus* spp; Óleos essenciais; *Origanum vulgare*; *Rosmarinus officinalis*

INHIBITORY ACTION OF THE ESSENTIAL OILS OF *ORIGANUM VULGARE* AND *ROSMARINUS OFFICINALIS* AGAINST *ASPERGILLUS SPP*

ABSTRACT: Aspergillosis is a respiratory fungal infection caused by inhaling asexual conidia of *Aspergillus* spp. disseminated in the environment. The first-line treatment for this infection uses azole antifungals. However, this therapeutic class has shown resistance mechanisms, requiring other treatment alternatives with a broad spectrum of action. Essential oils (EO) are lipophilic liquids made up of complex mixtures of biologically active substances; they have demonstrated

antifungal activity *in vitro*, causing instantaneous loss of cell membrane integrity. This review covers scientific articles that evaluated the inhibitory action of the EO of *Origanum vulgare* and *Rosmarinus officinalis* against *Aspergillus* spp. These EOs are sources of natural alternatives to synthetic drugs, due to the secondary metabolites present in their chemical composition; however, the minimum inhibitory concentration (MIC) of these EOs varied between studies. Despite the promising results obtained *in vitro* from the EO of *O. vulgare* and *R. officinalis* against *Aspergillus* species, further *in vivo* studies will be necessary to prove the inhibitory effects, as well as standardizing the MIC before these EOs can be used for the treatment of aspergillosis in humans.

KEYWORDS: *Aspergillus* spp; Essential oils; *Origanum vulgare*; *Rosmarinus officinalis*

1 | INTRODUÇÃO

A aspergilose é uma infecção fúngica provocada por espécies do gênero *Aspergillus*, sendo uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes imunocomprometidos (EIGL *et al.*, 2015). A infecção é causada pela inalação de conídios assexuais disseminados no ambiente e se apresenta de várias formas clínicas, como aspergilose pulmonar invasiva, aspergilose broncopulmonar alérgica e aspergilose pulmonar crônica (AZEVEDO *et al.*, 2015; BALTUSSEN *et al.*, 2018).

Os antifúngicos azólicos são a principal escolha no tratamento farmacológico da aspergilose. No entanto, com os crescentes casos de resistência a esses agentes antifúngicos, outras alternativas de tratamento têm sido apresentadas, como os óleos essenciais (OE), que têm demonstrado eficácia contra esses patógenos (KOHIYAMA *et al.*, 2015; CISAROVÁ *et al.*, 2016; HOPE *et al.*, 2017).

Os OE são produtos aromáticos, lipofílicos e voláteis, biossintetizados por plantas e constituídos por misturas complexas de substâncias biologicamente ativas, com atividades antioxidantes, antiviral e anticâncer (JAMIL *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2019). Esses constituintes se acumulam na membrana celular, tornando-a altamente permeável e alterando respostas biológicas das células dos microrganismos (KONUK *et al.*, 2020).

Na literatura, os OE da família Lamiaceae têm apresentado atividade antifúngica contra *Aspergillus* spp., especialmente as espécies *Origanum vulgare* e *Rosmarinus officinalis*, conhecidos popularmente como orégano e alecrim, respectivamente (PRAKASH *et al.*, 2015; OSÓRIO *et al.*, 2019). Há uma variedade de metabólitos secundários presentes nesses OE, que são capazes de interagir com outras moléculas alvo e funções celulares, promovendo a inibição do metabolismo energético e da síntese de ácidos nucleicos dos fungos (BOMFIM *et al.*, 2015; BLANK *et al.*, 2016).

Dessa forma, os OE tornaram-se uma estratégia promissora para o tratamento da aspergilose. Portanto, o objetivo dessa revisão foi apresentar evidências científicas das propriedades terapêuticas dos OE de *Origanum vulgare* e *Rosmarinus officinalis* contra *Aspergillus* spp.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica exploratória, visando artigos publicados entre 2014 a 2020, referente à ação inibitória dos óleos essenciais de *Origanum vulgare* e *Rosmarinus officinalis* contra *Aspergillus* spp.

Foram realizadas pesquisas de artigos científicos originais indexados nas bases de dados *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Google acadêmico, utilizando os descritores: *Aspergillus* spp.; *Origanum vulgare*; *Rosmarinus officinalis*; óleos essenciais/essential oils; aspergilose/aspergillosis; resistência a azoles/azoles resistance, sem restrição de autores.

3 | REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Resistência aos azóis para o tratamento de infecções por *Aspergillus* spp.

O *Aspergillus* é um fungo filamentosos, da classe Eurotiomycetes, que produz esporos unicelulares presentes no ar, capazes de serem inalados por seres humanos (LEE *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2016). Taxonomicamente, o gênero *Aspergillus* é dividido em seções de espécies que podem ser clinicamente significativas, sendo *Fumigati*, *Flavi*, *Terrei*, *Usti*, *Nigri*, *Versicolores* e *Nidulantes* (VIDAL-ACUÑA *et al.*, 2017; WON *et al.*, 2017).

As espécies de *Aspergillus* provocam várias infecções clínicas que afetam o sistema respiratório, desde alergias a doenças invasivas crônicas, podendo formar o aspergiloma. As espécies patogênicas mais frequentes que causam a aspergilose são *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* e *A. niger*, entretanto, espécies crípticas e raras também estão sendo identificadas em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos, incluindo membros do complexo de espécies de *Aspergillus viridinutans* (GUPTA *et al.*, 2015; MASIH *et al.*, 2016; TALBOT *et al.*, 2017).

Os azólicos são agentes antifúngicos utilizados como primeira escolha de tratamento por via oral em infecções por *Aspergillus* e incluem itraconazol, voriconazol e posaconazol (RIVERO-MENENDEZ *et al.*, 2019; MOIN *et al.*, 2020). A terapia antifúngica a longo prazo, com duração de pelo menos seis meses, é necessária para avaliar a resposta terapêutica (GODET *et al.*, 2016).

Os azólicos agem inibindo a biossíntese do ergosterol, resultando em desmetilação do lanosterol, entretanto, mutações nesta enzima alteram a capacidade desses fármacos em se ligarem ao grupo heme (FLOWERS *et al.*, 2014; ABDOLRASOULI *et al.*, 2015). Existem relatos na literatura de resistência a essa classe que podem estar relacionados com os mecanismos inatos ou adquiridos dos fungos, o que pode causar impactos clínicos e limitar as opções disponíveis de tratamentos profiláticos e terapêuticos (TALBOT *et al.*, 2019; PRIGITANO *et al.*, 2020).

No estudo realizado por Hokken *et al.* (2019), foram analisadas as adaptações

fisiológicas e análises de transcriptomas de isolados de *A. fumigatus* durante a incubação com itraconazol. Observaram que o fungo seria capaz de se adaptar ao hospedeiro humano ou ao ambiente externo, por meio do aumento da atividade da bomba de efluxo e alteração do metabolismo lipídico, pois a depleção do ergosterol afetaria a homeostase da membrana, contribuindo para a resistência dessa classe terapêutica (HOKKEN *et al.*, 2019).

Em contextos clínicos, o tratamento atual para aspergilose tem demonstrado seletividade limitada de agentes antifúngicos, resistência e incerteza sobre a duração apropriada da terapia, sendo necessário novas substâncias ativas contra o *Aspergillus* spp. (RAJKOVIC *et al.*, 2015; HOPE *et al.*, 2017).

3.2 Óleos essenciais

Os OE são compostos naturais bioativos, aromáticos, com alta volatilidade e características hidrofóbicas, obtidos de diferentes partes das plantas. Esses produtos têm demonstrado propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, devido aos metabólitos secundários presentes em seu perfil químico (PUŁKÁROVÁ *et al.*, 2017; SCHLÖSSER *et al.*, 2018). Os terpenos fenólicos, oxigenados e hidrocarbonetos, são constituintes que possivelmente provocam a inibição *in vitro* de bactérias e fungos patogênicos, incluindo as espécies do gênero *Aspergillus* (KHAN *et al.*, 2019; OSÓRIO *et al.*, 2019).

Os efeitos dos OE são dependentes da composição química e das condições ambientais, uma vez que plantas da mesma espécie cultivadas em locais diferentes, podem apresentar variabilidade química. Alguns fatores podem limitar a utilização dessas substâncias, incluindo a baixa solubilidade em água, o calor e a umidade (JAMIL *et al.*, 2016; KHAN *et al.*, 2018).

Os OE são encontrados especialmente nas plantas da família Lamiaceae que possuem formas taxonômicas importantes, como os tricomas glandulares que produzem a maioria dessas substâncias e têm papel protetor contra a evaporação da água das plantas (SHAFIEE-HAJIABAD *et al.*, 2014). As espécies dessa família, como *O. vulgare* e *R. officinalis*, secretam OE que estão sendo fontes alternativas naturais às drogas sintéticas, tornando-se candidatos para aplicação na indústria farmacêutica (WALLER *et al.*, 2016; MORSHEDLOO *et al.*, 2017).

Os OE de *O. vulgare* são constituídos majoritariamente por compostos orgânicos responsáveis pelas características biológicas e aromáticas, sendo os mais frequentes em sua composição química os monoterpenoides fenólicos timol e carvacrol, seguido dos monoterpenoides acíclicos e dos sesquiterpenoides (MORSHEDLOO *et al.*, 2017; KHAN *et al.*, 2019). Estes fitoconstituintes fenólicos são descritos nas bibliografias, como possivelmente responsáveis pelas atividades antimicrobianas e antifúngicas (BERNARDOS *et al.*, 2014; ENGEL *et al.*, 2017).

R. officinalis é um arbusto aromático conhecido popularmente como alecrim e é

caracterizado por alto teor antioxidante. Essa espécie tem sido utilizada como estimulante, adstringente e agente anti-inflamatório (KIRAM; PRAKASH, 2015; CONDE-HERNÁNDEZ *et al.*, 2017). A composição química predominante dos OE dessa espécie são 1,8-cineol, cânfora e a-pinene; entretanto, substâncias quantitativas e qualitativas podem ser influenciadas por fatores intrínsecos e extrínsecos (PRAKASH *et al.*, 2015; TUTTOLOMONDO *et al.*, 2015). Outros estudos sugerem que os diterpenos fenólicos possuem propriedades inibitórias por modificação da morfologia das colônias fúngicas, o que resultaria na rigidez e no bloqueio do crescimento celular (BOMFIM *et al.*, 2015; BOMFIM *et al.*, 2019).

3.2.1 Atividade antifúngica dos óleos essenciais

os OE têm diferentes mecanismos antifúngicos, sendo os principais alvos as paredes celulares, as bicamadas fosfolipídicas das membranas, as proteínas intracelulares e os ácidos nucleicos (KONUK *et al.*, 2019). A natureza lipofílica dos OE permite que os constituintes químicos provoquem a perda instantânea da integridade da membrana, mantendo a homeostase de íons. Esse processo controla as atividades celulares, incluindo a transcrição de DNA, a síntese de proteínas e a atividade de enzimas (WANG *et al.*, 2015).

Os compostos fenólicos podem se acumular na membrana celular devido à presença do anel aromático hidrofóbico e do grupo hidroxila (OH⁻), que é utilizado como porções hidrofílicas para obter a solubilidade adequada. A capacidade de ligação de hidrogênio e troca de prótons do OH⁻ pode induzir a modificação conformacional da membrana (KONUK *et al.*, 2020). A desestabilização das células fúngicas pode alterar a morfologia das colônias, diminuindo a quantidade e o conteúdo citoplasmático de conídios e hifas, resultando em estruturas finas, enrugadas e achatadas. Por consequência da modificação na parede celular, ocorre a redução da pressão do turgor (BOMFIM, *et al.*, 2015; BOMFIM, *et al.*, 2019).

Os quimiotipos carvacrol (5-isopropil-2-metilfenol) e timol (2-isopropil-5-metilfenol) são os monoterpênicos predominantes no OE de *O. vulgare*, que inibem as ações bacterianas e fúngicas induzindo a autólise, liberando materiais celulares dos microrganismos (DNA e proteínas) e causando impactos no estresse oxidativo (CHAVAN *et al.*, 2014; LLANA-RUIZ-CABELLO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2017).

Os constituintes do OE de *R. officinalis* 1,8-cineol, cânfora e a-pinene, também são relatados na literatura como os responsáveis pelos efeitos antibacterianos e antifúngicos, prejudicando as reações da cadeia respiratória das mitocôndrias, alterando o funcionamento das bombas de Na⁺ e K⁺, modificando o potencial elétrico das membranas celulares, bem como, incorporando bicamadas lipídicas entre as cadeias acilas (WALLER *et al.*, 2016; NEVES *et al.*, 2019).

Apesar dos resultados promissores dos OE de *O. vulgare* e *R. officinalis*, observa-se que não existe uma concentração inibitória mínima (CIM) padronizada nos estudos avaliados, sendo que as concentrações variam muito de acordo com a metodologia

utilizada, conforme apresentado na Tabela 1.

Óleo essencial	Patógenos testados	Concentrações	Resultado (CIM)	Referências
<i>O. vulgare</i>	<i>A. flavus</i>	10, 100, 250, 500 e 1000 mg/L	ED50 152 - 505 mg/L	GÓMEZ et al., 2017
	<i>A. parasiticus</i>		ED50 260 - 425 mg/L	
	<i>A. fumigatus</i>	5, 10, 25, 50 e 75% (p/v)	0,025 % (p/v)	PULKÁROVÁ et al., 2017
	<i>flavus</i>	250 – 31,5 µL/L	0,1 - 2,0 µL/L	CISAROVÁ et al., 2016
	<i>A. parasiticus</i>			
<i>A. fumigatus</i>		0,1875%	OSÓRIO et al., 2019	
<i>A. flavus</i>	6,0% – 0,011%	0,75%		
<i>A. Niger</i>				
<i>R. officinalis</i>	<i>A. niger</i>	100, 250, 500, 1000 e 2000 µg/mL	250 µg/mL	BOMFIM et al., 2019
	<i>A. flavus</i>	250 – 31,5 µL/L	10 – 100 µL/L	CISAROVÁ et al., 2016
	<i>A. parasiticus</i>			
	<i>A. flavus</i>	0,25 – 5,0 µL/L mL	1,5 µL mL	PRAKASH et al., 2015
	<i>A. niger</i>	10 e 20 µg/mL	10 µg/mL	FERDES et al., 2017
<i>A. oryzae</i>				

Tabela 1 – Relação das concentrações testadas dos OE de *O. vulgare* e *R. officinalis* para inibição de *Aspergillus* ssp. adotadas em publicações científicas.

Espécies de *Aspergillus* transportam conídios pelo ar que crescem na matéria orgânica, assim como produzem aflatoxinas (AF) que são imunotóxicas, mutagênicas e cancerígenas (ABDOLRASOULI *et al.*, 2015; GÓMEZ *et al.*, 2018). Bomfim e colaboradores (2019) realizaram um estudo *in vitro* para avaliar o efeito inibitório do OE de *R. officinalis* em AF produzidas pelo *Aspergillus flavus*, nas concentrações de 100, 250, 500, 1000 e 2000 µg/mL (Tabela 1). Foram detectadas reduções na produção de AF desde a primeira concentração testada e inibição completa no tratamento de 250 µg/mL. A partir da concentração de 250 µg/mL, foi observado que os conídios de *A. flavus* foram visivelmente reduzidos, afetando o crescimento e a morfogênese fúngica (BOMFIM *et al.*, 2019).

Cisarová *et al.* (2016) investigaram as propriedades antifúngicas e anti-toxinogênicas de 15 OE, incluindo *O. vulgare* e *R. officinalis*, em cepas de *A. parasiticus* e *A. flavus*. Observaram que após 14 dias de incubação, o OE de *Origanum vulgare* proporcionou a inibição do crescimento micelial utilizando a concentração de 31,5 µL/L. Já o OE de *R.*

officinalis apresentou melhor efeito anti-toxinogênico, inibindo totalmente a produção de micotoxinas em todas as cepas, com a concentração de 500 µl/L (CISAROVÁ *et al.*, 2016).

No ensaio desenvolvido por Puškárová *et al.* (2017), seis OE foram avaliados quanto a atividade fungistática e fungicida, inclusive o OE de *Origanum vulgare*. Neste trabalho, foi possível observar que o líquido volátil dessa espécie induziu a inibição do crescimento micelial do *A. fumigatus*, demonstrando a CIM de 0,025% e a concentração fungicida mínima (CFM) de 0,075% (Tabela 1). Quando realizaram a análise de citotoxicidade *in vitro* dos OE em células pulmonares embrionárias humanas (HEL) 12469, observaram que o efeito dos OE dependia da concentração e possivelmente não danificariam as células HEL (PUŠKÁROVÁ *et al.*, 2017).

Dessa forma, os dados presentes na literatura com esses OE sugerem resultados promissores na inibição *in vitro* dos *Aspergillus* spp. que causam danos à saúde, criando perspectivas no tratamento da aspergilose (OSÓRIO *et al.*, 2019).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos *in vitro* com os OE de *O. vulgare* e *R. officinalis* têm demonstrado resultados significativos quanto à atividade fungistática e fungicida em espécies do gênero *Aspergillus* spp., responsáveis pela aspergilose.

Esses trabalhos associam essa atividade antifúngica aos compostos fenólicos, que causariam alterações na integridade da membrana e comprometimento do crescimento celular do fungo. Outros metabólitos também estariam envolvidos na ação inibitória, tais como, o timol e o carvacrol para o OE de *O. vulgare* e 1,8-cineol, cânfora e α-pinene no OE de *R. officinalis*.

No entanto, apesar dos resultados promissores obtidos *in vitro* dos OE de *O. vulgare* e *R. officinalis* contra fungos *Aspergillus* spp., observa-se uma ampla variação das CIM utilizadas nos estudos apresentados. Dessa forma, serão necessários novos estudos para padronizar essas concentrações, além de testes *in vivo*, antes desses OE serem destinados ao tratamento da aspergilose em seres humanos.

REFERÊNCIAS

ABDOLRASOULI, Alireza *et al.* **Genomic Context of Azole Resistance Mutations in *Aspergillus fumigatus* Determined Using Whole-Genome Sequencing.** *Mbio*, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 1-11, 2 jun. 2015. American Society for Microbiology.

AZEVEDO, Priscila Zacarias de *et al.* **Evaluation of the double Agar Gel Immunodiffusion test and of the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Chronic Pulmonary Aspergillosis.** *Plos One*, [s.l.], v. 10, n. 8, p. 1-16, 13 ago. 2015. Public Library of Science (PLOS).

BALTUSSEN, Tim J.h. *et al.* **Gene co-expression analysis identifies gene clusters associated with isotropic and polarized growth in *Aspergillus fumigatus* conidia.** *Fungal Genetics And Biology*, [s.l.], v. 116, p. 62-72, jul. 2018. Elsevier BV.

BERNARDOS, Andrea *et al.* **Antifungal effect of essential oil components against *Aspergillus niger* when loaded into silica mesoporous supports.** *Journal Of The Science Of Food And Agriculture*, [s.l.], v. 95, n. 14, p. 2824-2831, 19 dez. 2014.

BLANK, Daiane Einhardt *et al.* **Composição química e citotoxicidade de *Origanum vulgare* L. E *Rosmarinus officinalis* L.** *Science And Animal Health*, [s.l.], v. 4, n. 2, p. 117-130, 1 jun. 2017.

BOMFIM, Natalia da Silva *et al.* **Antifungal activity and inhibition of fumonisin production by *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in *Fusarium verticillioides* (Sacc.) Nirenberg.** *Food Chemistry*, [s.l.], v. 166, p. 330-336, jan. 2015. Elsevier BV.

BOMFIM, Natália da Silva *et al.* **Antifungal and anti aflatoxigenic activity of rosemary essential oil (*Rosmarinus officinalis* L.) against *Aspergillus flavus*.** *Food Additives & Contaminants: Part A*. [s.l.], p. 1-9, 23 out. 2019.

CISAROVÁ, Miroslava *et al.* **The *in vitro* effect of select essential oils on the growth and mycotoxin production of *Aspergillus* species.** *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. [s.l.], p. 668-674. June 2016.

CONDE-HERNÁNDEZ, Lilia A. *et al.* **CO₂-supercritical extraction, hydrodistillation and steam distillation of essential oil of rosemary (*Rosmarinus officinalis*).** *Journal of Food Engineering*, [s.l.], v. 200, p. 81-86, maio 2017. Elsevier BV.

CHAVAN, Pradnya S. *et al.* **Antifungal activity and mechanism of action of carvacrol and thymol against vineyard and wine spoilage yeasts.** *Food Control*, [s.l.], v. 46, p. 115-120, dez. 2014. Elsevier BV.

EIGL, Susanne *et al.* **Multicenter evaluation of a lateral-flow device test for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in ICU patients.** *Critical Care*, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 1-9, 17 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC.

ENGEL, Juliana Both *et al.* **Antimicrobial activity of free and liposome encapsulated thymol and carvacrol against *Salmonella* and *Staphylococcus aureus* adhered to stainless steel.** *International Journal Of Food Microbiology*, [s.l.], v. 252, p. 18-23, jul. 2017. Elsevier BV.

FERDES, M. *et al.* **Inhibitory effect of some plant essential oils on growth of *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Mucor pusillus* and *Fusarium oxysporum*.** *South African Journal Of Botany*, [s.l.], v. 113, p. 457-460, nov. 2017. Elsevier BV.

FLOWERS, Stephanie A. *et al.* **Contribution of Clinically Derived Mutations in ERG11 to Azole Resistance in *Candida albicans*.** *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, [s.l.], v. 59, n. 1, p. 450-460, 10 nov. 2014. American Society for Microbiology.

GODET, Cendrine *et al.* **CT Imaging Assessment of Response to Treatment in Chronic Pulmonary Aspergillosis.** *Chest*, [s.l.], v. 150, n. 1, p. 139-147, jul. 2016. Elsevier BV.

GÓMEZ, José V. *et al.* **Selected plant essential oils and their main active components, a promising approach to inhibit aflatoxigenic fungi and aflatoxin production in food.** *Food additives & Contaminants: Part A*, [s.l.] jan, 2018.

GUPTA, Prahladrai *et al.* **A comparative study of itraconazole in various dose schedules in the treatment of pulmonary aspergilloma in treated patients of pulmonary tuberculosis.** *Lung India*, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 342, 2015. Medknow.

HOKKEN, Margriet W. J. *et al.* **Phenotypic plasticity and the evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*; an expression profile of clinical isolates upon exposure to itraconazole.** *Bmc Genomics*, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 1-17, 9 jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC.

HOPE, William W. *et al.* **Pharmacodynamics of the Orotomides against *Aspergillus fumigatus*: new opportunities for treatment of multidrug-resistant fungal disease.** *New Opportunities for Treatment of Multidrug-Resistant Fungal Disease.* *Mbio*, [s.l.], v. 8, n. 4, p. 1-17, 22 ago. 2017. American Society for Microbiology.

JAMIL, Bushra *et al.* **Encapsulation of Cardamom Essential Oil in Chitosan Nano-composites: *in-vitro* efficacy on antibiotic-resistant bacterial pathogens and cytotoxicity studies.** *Frontiers In Microbiology*, [s.l.], v. 7, p. 1-10, 4 out. 2016. Frontiers Media SA.

KHAN, Imran *et al.* **Antimicrobial Potential of Carvacrol against Uropathogenic *Escherichia coli* via Membrane Disruption, Depolarization, and Reactive Oxygen Species Generation.** *Frontiers In Microbiology*, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 1-9, 6 dez. 2017. Frontiers Media SA.

KHAN, Merajuddin *et al.* **The composition of the essential oil and aqueous distillate of *Origanum vulgare* L. growing in Saudi Arabia and evaluation of their antibacterial activity.** *Arabian Journal Of Chemistry*, [s.l.], v. 11, n. 8, p. 1189-1200, dez. 2018. Elsevier BV.

KHAN, Merajuddin *et al.* **Chemical diversity in leaf and stem essential oils of *Origanum vulgare* L. and their effects on microbicidal activities.** *Amb Express*, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 1-15, 31 out. 2019.

KIRAN, S.; PRAKASH, Bhanu. **Toxicity and biochemical efficacy of chemically characterized *Rosmarinus officinalis* essential oil against *Sitophilus oryzae* and *Oryzaephilus surinamensis*.** *Industrial Crops And Products*, [s.l.], v. 74, p. 817-823, nov. 2015. Elsevier BV.

KOHIYAMA, Cássia Yumie *et al.* **Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production of *Thymus vulgaris* L. by *Aspergillus flavus* Link.** *Food Chemistry*, [s.l.], v. 173, p. 1006-1010, abr. 2015. Elsevier BV.

KONUUK, Hatice Büşra *et al.* **Spindle pole body duplication defective yeast cells are more prone to membrane damage.** *Mycologia*, [s.l.], v. 111, n. 6, p. 895-903, 9 out. 2019. Informa UK Limited.

KONUUK, Hatice Büşra *et al.* **Phenolic –OH group is crucial for the antifungal activity of terpenoids via disruption of cell membrane integrity.** *Folia Microbiologica*, [s.l.], p. 1-9, 19 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

LEE, Seungeun *et al.* **Accuracy of the high-throughput amplicon sequencing to identify species within the genus *Aspergillus*.** *Fungal Biology*, [s.l.], v. 119, n. 12, p. 1311-1321, dez. 2015. Elsevier BV.

LEE, S. *et al.* **High-throughput sequencing reveals unprecedented diversities of *Aspergillus* species in outdoor air.** *Letters In Applied Microbiology*, [s.l.], v. 63, n. 3, p. 165-171, 25 jul. 2016. Wiley.

LLANA-RUIZ-CABELLO, María *et al.* **Cytotoxicity and morphological effects induced by carvacrol and thymol on the human cell line Caco-2.** *Food And Chemical Toxicology*, [s.l.], v. 64, p. 281-290, fev. 2014. Elsevier BV.

MASIH, Aradhana *et al.* **Identification by Molecular Methods and Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and Antifungal Susceptibility Profiles of Clinically Significant Rare *Aspergillus* Species in a Referral Chest Hospital in Delhi, India.** *Journal Of Clinical Microbiology*, [s.l.], v. 54, n. 9, p. 2354-2364, 13 jul. 2016. American Society for Microbiology.

MOIN, Safia *et al.* **Screening for triazole resistance in clinically significant *Aspergillus* species; report from Pakistan.** *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 1-8, 11 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC.

MORSHELOO, Mohammad Reza *et al.* **Effect of prolonged water stress on essential oil content, compositions and gene expression patterns of mono- and sesquiterpene synthesis in two oregano (*Origanum vulgare* L.) subspecies.** *Plant Physiology And Biochemistry*, [s.l.], v. 111, p. 119-128, fev. 2017.

NEVES, Juliete Silva *et al.* **Preparation of terpolymer capsules containing *Rosmarinus officinalis* essential oil and evaluation of its antifungal activity.** *Rsc Advances*, [s.l.], v. 9, n. 39, p. 22586-22596, 2019. Royal Society of Chemistry (RSC).

OSÓRIO, L.g. *et al.* **Atividade *in vitro* do óleo essencial de *Origanum vulgare* L. em isolados clínicos de *Aspergillus* spp.** *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, [s.l.], v. 71, n. 1, p. 204-210, fev. 2019.

PARK, Ju Heon *et al.* **Evaluation of matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for identification of 345 clinical isolates of *Aspergillus* species from 11 Korean hospitals: comparison with molecular identification.** *Diagnostic Microbiology And Infectious Disease*, [s.l.], v. 87, n. 1, p. 28-31, jan. 2017. Elsevier BV.

PRAKASH, Bhanu *et al.* **Assessment of chemically characterized *Rosmarinus officinalis* L. essential oil and its major compounds as plant-based preservative in food system based on their efficacy against food-borne moulds and aflatoxin secretion and as antioxidant.** *International Journal Of Food Science & Technology*, [s.l.], v. 50, n. 8, p. 1792-1798, 9 maio 2015. Wiley.

PRIGITANO, A. *et al.* **Prospective multicenter study on azole resistance in *Aspergillus* isolates from surveillance cultures in haematological patients in Italy.** *Journal Of Global Antimicrobial Resistance*, [s.l.], p. 1-20, fev. 2020. Elsevier BV.

PULKÁROVÁ, Andrea *et al.* **The antibacterial and antifungal activity of six essential oils and their cyto/genotoxicity to human HEL 12469 cells.** *Scientific Reports*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1-11, 15 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

RAJKOVIC, Katarina *et al.* **Inhibitory effect of thyme and cinnamon essential oils on *Aspergillus flavus*: optimization and activity prediction model development.** *Industrial Crops And Products*, [s.l.], v. 65, p. 7-13, mar. 2015. Elsevier BV.

RIVERO-MENENDEZ, Olga *et al.* **Molecular Identification, Antifungal Susceptibility Testing, and Mechanisms of Azole Resistance in *Aspergillus* Species Received within a Surveillance Program on Antifungal Resistance in Spain.** *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, [s.l.], v. 63, n. 9, p. 1-10, 8 jul. 2019. American Society for Microbiology.

SCHLÖSSER, Inga *et al.* **Antifungal activity of selected natural preservatives against the foodborne molds *Penicillium verrucosum* and *Aspergillus westerdijkiae*.** *Fems Microbiology Letters*, [s.l.], v. 365, n. 13, p. 1-8, 25 maio 2018. Oxford University Press (OUP).

SHAFIEE-HAJIABAD, Marzieh *et al.* **Comparative investigation about the trichome morphology of Common oregano (*Origanum vulgare* L. subsp. *vulgare*) and Greek oregano (*Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum*).** *Journal Of Applied Research On Medicinal And Aromatic Plants*, [s.l.], v. 1, n. 2, p. 50-58, ago. 2014. Elsevier BV.

TALBOT, Jessica J. *et al.* **Discovery of *Aspergillus frankstonensis* sp. nov. during environmental sampling for animal and human fungal pathogens.** *Plos One*, [s.l.], v. 12, n. 8, p. 1-17, 9 ago. 2017. Public Library of Science (PLoS).

TALBOT, Jessica J. *et al.* **Cyp51A Mutations, Extrolite Profiles, and Antifungal Susceptibility in Clinical and Environmental Isolates of the *Aspergillus viridinutans* Species Complex.** *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, [s.l.], v. 63, n. 11, p. 1-13, 26 ago. 2019. American Society for Microbiology.

TUTTOLOMONDO, Teresa *et al.* **Study of quantitative and qualitative variations in essential oils of Sicilian *Rosmarinus officinalis* L.** *Natural Product Research*, [s.l.], v. 29, n. 20, p. 1928-1934, 12 fev. 2015. Informa UK Limited.

VIDAL-ACUÑA, M Reyes *et al.* **Identification of clinical isolates of *Aspergillus*, including cryptic species, by matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS).** *Medical Mycology*, [s.l.], v. 56, n. 7, p. 838-846, 8 dez. 2017. Oxford University Press (OUP).

WALLER, Stefanie Bressan *et al.* **In Vitro Susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* to Essential Oils of Lamiaceae Family.** *Mycopathologia*, [s.l.], v. 181, p. 857-863, 16 ago. 2016.

WANG, Yanzhen *et al.* **Inhibitory effect of nerol against *Aspergillus niger* on grapes through a membrane lesion mechanism.** *Food Control*, [s.l.], v. 55, p. 54-61, set. 2015. Elsevier BV.

WON, Eun Jeong *et al.* **Antifungal susceptibilities to amphotericin B, triazoles and echinocandins of 77 clinical isolates of cryptic *Aspergillus* species in multicenter surveillance in Korea.** *Medical Mycology*, [s.l.], v. 56, n. 4, p. 501-505, 12 set. 2017. Oxford University Press (OUP).

CAPÍTULO 15

UTILIZAÇÃO DE FOLDER NO ENSINO ACADÊMICO SOBRE ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA DISMENORREIA PARA POPULAÇÃO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Data de aceite: 01/09/2020

Data de submissão: 05/06/2020

Nicole Araújo Martins

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6875693206462147>

José Bruno Menezes Parente

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8150841393607625>

Maria Clara Fontenele da Cunha Melo

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2537879310998160>

Marília Melo Prado Cavalcante

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/5617958465807087>

Ana Kariny de Aguiar

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1573169790880501>

Carla Isnara Menezes Vasconcelos

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1178224238146188>

Clévia de Sousa Rodrigues

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/8784085190722148>

Maria Elenice Felício Pereira

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4500710760921981>

Ana Valeska Costa Vasconcelos

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/3832127758083788>

Alana Sales Cavalcante

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/2171463445108525>

Ianna Vasconcelos Feijão

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/7543456546509023>

Ingrid Freire Silva

Centro Universitário INTA (UNINTA)
Sobral – Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6693962594459052>

RESUMO: Dismenorreia ou cólica menstrual é um transtorno que afeta mulheres desde a adolescência até o início da menopausa. O presente trabalho relata a vivência acerca da construção de um folder educativo, elaborado por acadêmicos da disciplina de Assistência Farmacêutica do Curso de Bacharelado em Farmácia de um Centro Universitário do interior do Ceará. O folder utilizou como base as informações do Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde (ProFar) – Dismenorreia, uma ferramenta disponibilizada

pelo Conselho Federal de Farmácia. Este programa tem como objetivo o desenvolvimento de habilidades para provisão de serviços farmacêuticos que proporcionem cuidado ao paciente, à família e a comunidade, contribuindo assim, para o uso racional de medicamentos, otimização da farmacoterapia, prevenção de doenças e a promoção e recuperação da saúde. O conteúdo do folder foi projetado para transmitir orientações de maneira lúdica e com informações objetivas sobre um assunto que atinge grande parte das mulheres, a dismenorrea. Apesar de, inicialmente, ter sido julgada como uma atividade simples, no decorrer de sua produção, apresentou-se como desafiadora e de fundamental importância tanto para a orientação para comunidade como para a formação acadêmica, ressaltando também a necessidade do uso de metodologias ativas junto à população. A construção do folder possibilitou aos discentes tanto o aprofundamento técnico sobre o tema, quanto o desenvolvimento de habilidades de comunicação para construção de materiais informativos para a população. A experiência foi essencial para sensibilização dos educandos para o trabalho informativo alinhado com o letramento em saúde e utilização de estratégias convidativas a leitura de materiais educativos.

PALAVRAS-CHAVE: Dismenorrea, Educação na Saúde, Assistência Farmacêutica

USE OF FOLDER IN ACADEMIC EDUCATION ON PHARMACEUTICAL PERFORMANCE IN DYSMENORRHEA FOR THE POPULATION: EXPERIENCE REPORT

ABSTRACT: Dysmenorrhea or menstrual cramps is a disorder that affects women from adolescence to the onset of menopause. The present work reports the experience about the construction of an educational folder, elaborated by students of the Pharmaceutical Assistance discipline of the Bachelor of Pharmacy Course at a University Center in the interior of Ceará. The folder used information from the Pharmaceutical Care Support Program in Health Care (ProFar) - Dysmenorrhea, a tool provided by the Federal Pharmacy Council. This program aims to develop skills to provide pharmaceutical services that provide care to the patient, family and community, thus contributing to the rational use of medicines, optimization of pharmacotherapy, disease prevention and health promotion and recovery. The contents of the folder were designed to transmit guidance in a playful manner and with objective information on a subject that affects most women, dysmenorrhea. Although, initially, it was judged as a simple activity, in the course of its production, it presented itself as challenging and of fundamental importance both for community orientation and academic training, also emphasizing the need to use active methodologies together the population. The construction of the folder made it possible for students both to deepen their technical knowledge on the topic, as well as to develop communication skills for the construction of informative materials for the population. The experience was essential to raise students awareness of informative work in line with health literacy and the use of inviting strategies to read educational materials.

KEYWORDS: Dysmenorrhea, Health Education, Pharmaceutical Assistance

1 | INTRODUÇÃO

Dismenorrea ou cólica menstrual é um transtorno que afeta mulheres desde a adolescência até o início da menopausa. É uma patologia que ocasiona alguns desconfortos

no cotidiano feminino, caracterizando-se por dores intensas no período pré-menstrual e podendo perdurar durante a menstruação. Essas dores podem ser na região do baixo ventre, lombar, na cabeça e nas pernas (ALVES et al., 2016).

A cólica menstrual é classificada de acordo com o grau de intensidade em primária e secundária. A Dismenorreia Primária é conhecida também como funcional ou espasmódica, estando ligada aos fluxos menstruais regulares causados pelo aumento na produção de prostaglandinas pelo endométrio, já a Dismenorreia Secundária, é denominada também de orgânica, podendo surgir muitos anos depois do início da menorreia, onde a mesma pode estar associada a alguma disfunção no organismo (SILVA et al., 2016).

A dismenorreia primária atinge entre 50% a 90% das mulheres durante a fase ovulatória, sendo mais intensa principalmente no primeiro dia do fluxo. Desta forma, cerca de 10% ficam incapazes de realizar suas tarefas do cotidiano. Essa dor menstrual, quando muito forte, pode vir acompanhada por náuseas, vômitos, vertigens e até desmaios. Todas essas manifestações podem melhorar com o passar da idade ou após uma gestação. A dismenorreia secundária está associada a problemas na região pélvica, podendo surgir mais tardiamente, normalmente após os 30 anos de idade. As causas principais são: inflamações dos anexos do útero (ovários e trompas), endometriose (inflamação do tecido que envolve o útero), complicações causadas por DST como pelviperitonites, tumores pélvicos e miomas, dentre outros problemas.

O diagnóstico é feito por meio de anamnese, histórico da paciente e exames laboratoriais e de imagem, como ultrassonografia pélvica e/ou transvaginal. Essa análise clínica serve para classificar a dismenorreia em primária ou secundária. Entretanto, apesar do desconforto causado, muitas mulheres não buscam tratamento adequado (SANTOS et al., 2017).

O tratamento pode ser não farmacológico, mas em algumas situações pode ser necessária a abordagem medicamentosa, que pode compreender o uso de antiinflamatórios não esteroidais, antiespasmódicos, analgésicos e contraceptivos (ALVES, et al, 2016). O tratamento não farmacológico destaca-se pela prática de atividades físicas, chás, massagens, uso de aromaterapia, crioterapia e termoterapia dentre os métodos que podem minimizar os sintomas da dismenorreia (SANTOS et al., 2017).

Dentre os profissionais envolvidos no manejo e tratamento de dismenorreia, o farmacêutico trás sua contribuição e fácil acesso em farmácias comunitárias, podendo manejar situações mais leves e encaminhar casos necessários para avaliação médica.

O papel do Farmacêutico, nesse contexto, de doenças autolimitadas como a dismenorreia, pode contribuir tanto na rede pública como na privada, realizando práticas de educação em saúde, bem como na avaliação da farmacoterapia da paciente, identificando problemas relacionados à adesão e possíveis interações medicamentosas (FERRAZ, 2018).

A proposta de criação do folder na disciplina está alinhada com propostas de

atendimento às novas Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) para formação em Farmácia, buscando trabalhar as competências para atuação no cuidado em saúde e na inovação em tecnologias de saúde. Tal abordagem integra o desenvolvimento de habilidades de comunicação aliada ao conhecimento técnico científico determinado em protocolos de atuação do farmacêutico lançados pelo Conselho Federal de Farmácia (BRASIL, 2017; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

Diante do exposto, o presente trabalho objetivou compartilhar a experiência de construção de um folder educativo por acadêmicos do curso de Farmácia, destacando a atuação do profissional farmacêutico no controle e orientação sobre a dismenorreia. Adicionalmente, a experiência também aborda a sensibilização dos discentes para sua futura atuação profissional e a importância da construção de materiais como ferramenta de comunicação lúdica para a comunidade.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um relato de experiência acerca da utilização de um folder educativo em 2019, elaborado por acadêmicos da disciplina de Assistência Farmacêutica do curso de Bacharelado em Farmácia de um Centro Universitário do interior do Ceará, sendo válido como componente formativo e somativo, constituindo uma avaliação acadêmica.

O folder foi construído baseado no protocolo do Programa de Suporte ao Cuidado Farmacêutico na Atenção à Saúde (ProFar) – Dismenorreia, uma ferramenta algorítmica disponibilizada pelo Conselho Federal de Farmácia para o atendimento de pessoas, famílias e comunidades. O ProFar tem como objetivo o desenvolvimento de habilidades para provisão de serviços farmacêuticos que proporcionem cuidado ao paciente, à família e a comunidade, contribuindo assim, para o uso racional de medicamentos, otimização da farmacoterapia, prevenção de doenças e a promoção e recuperação da saúde.

O referido material apresenta 2 páginas com as características da dismenorreia, distinguindo a forma primária da forma secundária, além das exercidas pelo Farmacêutico, desde o acolhimento, anamnese, plano de cuidados e a avaliação dos resultados, priorizando uma linguagem popular e de fácil compreensão para a população.

O constructo foi desenvolvido para fortalecimento das orientações à comunidade durante uma atividade de educação em saúde para mulheres de um Centro de Saúde da Família de um município do interior do Ceará. Por se tratar de uma atividade realizada integrando a disciplina de assistência farmacêutica e os estágios supervisionados no contexto de prática cotidiana, objetivando o aprofundamento teórico de situações que emergem espontânea e contingencialmente na prática profissional, e realizada com o intuito educativo de alunos de graduação, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme Resolução N° 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2016).

3 I RESULTADOS

Para a produção do folder, foi importante retomar estudos acerca do assunto, além do desafio em construí-lo com linguagem não verbal e didática. O conteúdo do folder (Figura 1), transmite informações sobre um assunto que atinge grande parte das mulheres, a dismenorreia. As pesquisas para a produção do material fomentaram o conhecimento acerca das diferentes características da dismenorreia, seu diagnóstico, tratamento, e acompanhamento farmacoterapêutico voltado ao público alvo.

Desta forma, apresentou-se criativo, dinâmico, atraindo o interesse das pessoas no seu conteúdo. As informações foram transmitidas de forma sucinta e objetiva, facilitando o entendimento dos interessados no assunto e enfatizando a atuação e contribuição do farmacêutico no tratamento desta enfermidade.

O uso de imagens instigou a curiosidade das participantes e contribuiu no fortalecimento do entendimento das pessoas sobre a doença em questão, pois facilitou o entendimento sobre o significado, os seus sintomas e suas formas de tratamento, despertando uma discussão de forma didática sobre o assunto entre os pacientes e os acadêmicos, ocorrendo um conhecimento mútuo entre ambas as partes. Parte do folder pode ser visualizado na Figura 1.



Figura 1 - Folder educativo sobre a atuação do farmacêutico na dismenorreia para populações sem instrução na área.

Fonte: Autoria própria.

Apesar de, inicialmente, ter sido julgada como uma atividade simples, no decorrer de sua produção, apresentou-se como desafiadora e de fundamental importância para a formação do farmacêutico, ressaltando também a necessidade do uso de metodologias ativas junto à população. Dentre os principais desafios na construção do folder, percebeu-se a sistematização de informação de forma objetiva e lúdica, com linguagem simples.

4 | DISCUSSÃO

Para Barreto (2014), os folders difundem de forma prática e explicativa elementos que expressam produtos, opiniões e informações de forma barata e eficiente, apesar do avanço da internet e outros meios de comunicação. O modelo de síntese apresentado no folder faz com que o mesmo seja aceito e lido, ao contrário de muitos manuais, catálogos e textos longos.

Ainda nesse contexto, segundo Freitas e Cabral (2008), o material escrito é uma ferramenta que facilita o processo de educação em saúde, uma vez que permite o leitor uma leitura posterior do informe a ser divulgado, podendo tirar dúvidas sobre o conteúdo em outros momentos, através do processo de decodificação e memorização.

Para Freitas e Filho (2009), os folders elaborados para a educação em saúde apresentam conteúdos de extrema importância para auxiliar na prevenção ou tratamento de doenças. Dessa maneira, este material repassa informações sobre mecanismos que favorecem estados ideais de saúde, reforçando orientações que são transmitidas oralmente em consultas ou palestras, contribuindo significativamente nos cuidados necessários para o tratamento ou prevenção de doenças.

Nesse cenário, é fundamental a participação de profissionais de saúde que busquem a interação população x profissional, entre eles, destaca-se o farmacêutico, na qual é habilitado para realizar o manejo de doenças autolimitadas, como a dismenorreia. Sendo assim, o farmacêutico além de repassar todas as orientações necessárias acerca do assunto, ele pode ainda fazer o acompanhamento farmacoterapêutico através de vários encontros com pacientes, bem como orientar sobre o uso correto dos medicamentos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2017).

Somado a isso, no que se refere ao processo de cuidado, o farmacêutico identifica possíveis problemas relacionados aos medicamentos e resultados negativos da farmacoterapia, analisando e se possível, realizando intervenções documentadas a fim de resolver ou prevenir falhas que resultem no insucesso do tratamento (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2016).

5 | CONCLUSÃO

O folder construído sistematizou as principais informações para a orientar a

identificação e busca por atendimento profissional para manejo da dismenorreia. Ademais, contribuiu para o desenvolvimento de habilidades e competências farmacêuticas no cuidado em saúde.

Para o futuro, vislumbra-se a possibilidade de avaliação e aperfeiçoamento da ferramenta, tendo a participação de expertises no tema para lapidar a ferramenta e da comunidade para validação da informação compreendida.

REFERÊNCIAS

ALVES, T. P. et al. **Dismenorreia: diagnóstico e tratamento**. Ciências da Saúde. v, 7, n. 2, p. 1 – 12. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO FARMACÊUTICA; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Proposta para a elaboração das Diretrizes Curriculares Nacionais para a graduação em Farmácia**. Brasília: [s.n.], 2016.

BARRETO, R. N. **Elaboração** de folder educativo para diabetes e alcoolismo. 2014. 27 f. Trabalho de Conclusão de Especialização (Especialização em Linhas de Cuidado em Enfermagem). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis. 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO CONSELHO NACIONAL DE EDUCAÇÃO CÂMARA DE EDUCAÇÃO SUPERIOR. **Resolução CNE/CES 6/2017**. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 20 de outubro de 2017, Seção 1, p. 30

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução CNS/MS 510/2016**. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Farmácia e dá outras providências Publicada no DOU nº 98, terça-feira, 24 de maio de 2016 - seção 1, páginas 44, 45, 46.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Guia de prática clínica: sinais e sintomas do aparelho genital feminino: dismenorreia**. 2016. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/Profar-vol2-Dismenorreia-FINAL-TELA%20001.pdf>. Acesso em: 26 mai. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Revolução Silenciosa**. 2017. Disponível em: <https://crfms.org.br/noticias/artigo/3901-undefinedrevolucao-silenciosa#imprimir>. Acesso em: 26 mai. 2020.

FERRAZ, J. L. **Prós e contras das terapias de reposição hormonal no período pós-menopausa e papel do farmacêutico na orientação clínica: uma revisão bibliográfica**. 2018. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2020.

FREITAS, A.A.S., CABRAL, I.E. **O cuidado à pessoa traqueostomizada: análise de um folheto educativo**. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem, v.12, p.1, p. 84 – 9. Mar. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ean/v12n1/v12n1a13.pdf>. Acesso em: 15 mai. 2020.]

FREITAS, F.V.; FILHO, L.A.R. **Modelos de comunicação e uso de impressos na educação em saúde: uma pesquisa bibliográfica**. Interface – Comunicação, Saúde, Educação. v. 15, n. 36, p. 243 - 55. 2011.

NASCIMENTO, E. A. **Folhetos educativos em saúde: estudo de recepção.** Revista da Escola de Enfermagem da USP. v. 49, n. 3, p. 435 – 442. 2015.

SANTOS, A. F. et al. **Métodos não farmacológicos utilizados para o alívio da dismenorreia: revisão integrativa.** Journal of Health Connections. v. 1, n. 1, p. 19 – 32. 2017.

SILVA, B. C. P. da. et al. **Estimulação elétrica nervosa transcutânea no tratamento da dor pélvica causada pela dismenorréia primária.** ConScientiae Saúde. v. 15, n. 4, p. 650 – 656. 2016.

SILVA, F. B. P. et al. **Prevalência da dismenorreia e sua influência na vida de trabalhadoras brasileiras.** Saúde e Desenvolvimento. v. 13, n. 14, p. 64 – 82. 2019.

BENEFÍCIOS DO EXTRATO DE CAMELLIA SINENSIS PARA A SAÚDE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/09/2020

Tâmara Gabrielly Torres Silva

Centro Univesitário -UNIFAVIPI Wyden
Cauaru-PE
<http://lattes.cnpq.br/5935237427393091>

Tibério César Lima de Vasconcelos

Centro Univesitário -UNIFAVIPI Wyden
Cauaru-PE
<http://lattes.cnpq.br/3643451087562378>

RESUMO: A *Camellia sinensis* é um arbusto de pequeno porte de origem chinesa que é utilizado de três formas distintas como chá verde onde há maior concentração de metabólitos secundários. Esse vegetal é rico em flavonóides, catequinas, polifenóis, alcalóides, que ajudam bastante no tratamento e profilaxia de várias patologias. Foi observado eficácia do chá verde na redução de gordura, as catequinas, flavonóides e teaflavinas presentes no chá verde têm potentes funções antioxidantes e bloqueadores de radicais livres. Dentre outras ações destacamos a vasoprotetora, antienvelhecimento e anticarcinogênica.

PALAVRAS CHAVE: Chá verde, *Camellia sinensis*.

HEALTH BENEFITS OF CAMELLIA SINENSIS EXTRACT: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: *Camellia sinensis* is a small shrub of Chinese origin that is used in three different ways

as green tea where there is a higher concentration of secondary metabolites. This vegetable is rich in flavonoids, catechins, polyphenols, alkaloids that help a lot in the treatment and prophylaxis of various pathologies. Green tea's effectiveness in reducing fat has been observed. The catechins, flavonoids and teaflavins present in green tea have powerful antioxidant functions, blocking free radicals. Among other actions we highlight the vasoprotective, anti-aging and anticarcinogenic.

KEYWORDS: Tea green, *Camellia sinensis*.

INTRODUÇÃO

A *Camellia sinensis* é um arbusto de pequeno porte de origem chinesa que se tornou popular em todo o mundo por suas atividades terapêuticas. É utilizado de três formas distintas como chá verde onde há maior concentração de metabólitos secundários e de outra duas formas que é o chá preto e o oolong que passam por fermentação mudando a cor original da planta e reduzindo assim a quantidade de compostos medicinais (NISHIYAMA et al., 2010).

O chá verde foi alvo de muitos estudos, graças a sua rica quantidade de substâncias ativas e funções eficientes na prevenção de doenças, proteção de células, quimioproteção, antioxidante, antiinflamatória entre tantas várias, o que deixou essa planta muito conhecida por sua eficácia junto aos benefícios a saúde (SAIGG; SILVA, 2009).

Esse vegetal é rico em flavonóides, catequinas, polifenóis e alcalóides que ajudam

bastante no tratamento e profilaxia de várias patologias, contém também cerca de 30% de compostos fenólicos em suas folhas. Esses compostos são de extrema importância para exercer as funções biológicas e terapêuticas de uma planta considerada medicinal (LORENZI; MATOS, 2002 apud DUARTE; MENARIM, 2006).

Pode-se observar também a presença de proteínas, carboidratos, água, sais minerais, metilxantinas, cafeína e teobromina (que são estimuladores do Sistema Nervoso Central), taninos e flúor. Vale ressaltar que as metilxantinas são causadoras de interações com fármacos e efeitos indesejados (HERNANDEZ, et al 2004).

As catequinas, flavonóides e teaflavinas presentes no chá verde têm potentes funções antioxidantes, bloqueadores de radicais livres, quelantes de metais e inibem a lipoperoxidação que é um processo tóxico as células (SCHMITZ et al,2005).

A catequinas quando administradas via oral são absorvidas pelo intestino sofrendo conjugações no fígado caindo na corrente sanguínea, segundo testes em roedores, já no homem também verificou-se a disponibilidade dessas moléculas na corrente sanguínea em período máximo de cerca de 2 horas atingindo cerca 75% de disponibilidade (OKUSHIO, 2003).

Baseado nas informações colhidas nas bases de dados científicos observou-se que o extrato de *Camellia sinensis* possui uma excelente atividade biológica na redução de gorduras e diminuição do peso corporal e outras demais ações benéficas como vaso proteção, antioxidante, cardioprotetora e anticarcinogênico por ter uma biodisponibilidade ótima via oral é utilizada em forma de chá, podendo assim desenvolver outros estudos para verificar formas farmacêuticas que poderiam otimizar a terapia.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi baseado em uma pesquisa em documentos científicos para formar uma revisão literária do tipo integrativa sobre os benefícios terapêuticos da *Camellia sinensis* pra a saúde. O estudo foi realizado no Centro Universitário do Vale do Ipojuca-UNIFAVIP I Wyden, localizado na Av. Adjair da Silva Casé, nº 800- Indianópolis 55.024-740, Caruaru-PE.

A coleta das informações foi realizada em artigos, livros, periódicos, e textos científicos disponibilizados na internet. Foram selecionados os documentos com os seguintes descritores: *Camellia sinensis*, benefícios à saúde e chá verde. O período de seleção dos artigos foi de 2000 a 2020.

A análise dos resultados foi do tipo integrativa com o objetivo de ampliar as informações sobre os benefícios da *Camellia sinensis*. Os artigos foram referenciados de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ação de redução de gorduras e perda de peso

Foi observado eficácia do chá verde na redução de gordura em um estudo realizado por Cardoso,(2011) verificou-se que a uso do chá verde associado com cafeína obteve uma considerável diminuição de peso, em outro estudo com um grupo de cerca de 4 mil pessoas mostrou que alguns metabólitos presentes neste chá tem uma potente ação redutora de gorduras (HUGHES et al, 2008).

Quanto ao efeito de redução de gorduras, estudos apontam que as catequinas, substâncias amplas encontradas no chá verde têm uma atividade redutora de colesterol muito maior que a vitamina E. A peroxidação lipídica de lipoproteínas como o HDL são fatores que aumentam a concentração de colesterol, pois o colesterol é metabolizado com o auxílio dessas macromoléculas (SABU et al,2002) (SAFFARI et al,2004).

Outros resultados positivos sobre ação redutora de gordura foram encontrados em estudos realizados por Manenti,(2010). Em uma pesquisa realizada com pessoas que faziam uso do chá e dieta, e tiveram uma perda de peso e redução de níveis de colesterol totalmente significativa (FREITAS e NAVARRO, 2007).

Ação antioxidante

Foi realizada uma pesquisa no Laboratório de Química de produtos naturais da Universidade Federal do Ceará, onde foi testada a ação antioxidante de vários chás. Neste teste o chá verde mostrou sua potente função antioxidante. Entre os chás estavam: o Boldo (*Peumus boldus* Mold), Camomila (*Matricaria recutita* L.), Capim santo (*Cymbopogon citratus* (DC) Stapf), Carqueja (*Baccharis trimera* (Less.) DC), Chá preto (*Camelia sinensis* (fermentado)), Chá verde (*Camelia sinensis* (L) O. Kuntze (não-fermentado)), Cidreira (*Lippia alba* N.E. Brown), Hortelã (*Mentha arvensis* L.), Maçã (*Pyrusmalus* L.) (MORAIS et al., 2009).

O teste baseou-se no sequestro de radicais livres DPPH (1,1-difenil-2-picril-hidrazila) descrito por Yepez et al. (2002) e Fenglin et al., (2004). Em um tubo de ensaio, foi colocada uma solução de radical livre DPPH em seguida foram adicionados do extrato a ser testado. Após 20 minutos de reação, foi medida a absorbância em um espectrofotômetro no comprimento de onda de 517 nm. A atividade antioxidante dos extratos desses chás foi determinada através da sua capacidade de sequestrar o radical DPPH. De todos os produtos vegetais o chá verde obteve maior eficiência. (MORAIS et al., 2009)

Ação vasoprotetora e cardioprotetora.

Em um estudo realizado com uma população de 520 pessoas desses mais de 300 pacientes, eram do sexo masculino. Desse grupo total foi dividido em pacientes que possuíam doença arterial coronária e não coronária. Para início da pesquisa foram realizados exames de arteriograma, depois foi feito o uso do chá verde nesses pacientes

por um período em concentrações pré-estabelecidas (125g/mês e 250g/mês) e após esse período foi repetido o arteriograma e perceberam melhorias no pacientes do sexo masculino, em mulheres não foi observado melhoras (WANG et al., 2010).

Já em outro estudo realizado com 14 mulheres em um ensaio clínico utilizando o extrato da *Camellia sinensis* observou-se uma melhoria na função arterial e na compressão da artéria braquial (TINAHONES et al., 2008).

Ação Anticarcinogênica

Em um estudo de caso controle com 130 pacientes com câncer de próstata foram divididos em dois grupos, que faziam uso do chá verde e não fazia uso do chá verde e observou-se que o grupo que fazia uso teve uma redução considerável do número de casos de câncer (JIAN et al., 2004).

Em outro caso controle com 520 mulheres com câncer de mama também dividido em dois grupos do que faziam e não fazia uso regular do chá verde, foi detectada grande redução dos casos para o grupo que faz uso regular do chá verde. (WU AH et al., 2003)

Ação antienvelhecimento

O envelhecimento tem grande estímulo de ordem genética que sofre mutações que induz ao envelhecimento precoce. Um dos fatores que causa essa mutação é a acumulação de radicais livres que desregula a renovação celular e outros mecanismos fisiológicos relacionados ao envelhecimento. Em contrapartida, temos a função antioxidante que já é testada e comprovada que retarda as disfunções fisiológicas que causam o envelhecimento precoce (SCOTTI; VELASCO, 2003) (MORLEY et al., 2005) (VAYALIL et al., 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O chá verde possui diversas atividades biológicas benéficas para saúde do homem, sendo interessante fazer o estudo dessa planta associado com outras plantas ou componentes químicos isolados para potencializar a ação do mesmo. Ainda é muito carente estudo sobre associações com outros compostos ou insumos que sejam testados cientificamente, pois atualmente é muito escasso estudo do tipo. Afinal é relevante a realização de mais estudos para melhor aproveitamento dessa planta tão multifuncional.

REFERÊNCIAS

NISHIYAMA, Márcia Fernandes et al. Chá verde brasileiro (*Camelliasinensis* var *assamica*): efeitos do tempo de infusão, acondicionamento da erva e forma de preparo sobre a eficiência de extração dos bioativos e sobre a estabilidade da bebida. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, Campinas, v. 30, n. 1, p.191-196, maio 2010. Anual. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cta/v30s1/29.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2019.

- SAIGG, Nayane Lins; SILVA, Maria Cláudia. Efeitos da utilização do chá verde na saúde humana. *Universitas: Ciências da Saúde, Brasília*, v. 7, n. 1, p.68-89, jan. 2009. Anual. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/edc5/e86588a7a2fe64d467f3794d7993bc164c89.pdf>>. Acesso em: 13 nov. 2019.
- DUARTE, M. R.; MENARIM, D. O. Morfodiagnose da anatomia folicular e caulinar de *Camelliasinensis*Kuntze, Theaceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia, São Paulo*, v. 16, n. 4, p. 545-551, out./dez. 2006.
- HERNANDEZ FIGUEROA, T. RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E.; SANCHEZ MUNIZ, F. J. The greentea, a good choice for cardiovascular disease prevention: *Arch Latinoam Nutr*. 2004.
- SCHMITZ, Wanderlei et al. O chá verde e suas ações como quimioprotetor. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina*, v. 26, n. 2, p.119-130, dez. 2005. Anual.
- MORAIS, Selene M. de et al. Ação antioxidante de chás e condimentos de grande consumo no Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia, Fortaleza-ce*, v. 19, n. 1, p.315-320, mar. 2009. Anual.
- SABU, M.C., SMITHA, K., KUTTAN, R. Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *J. Ethnopharmacol.* v.83, p.109-116, 2002. 10.
- SAFFARI, Y., SADRZADEH, S. M. H. Green tea metabolite EGCG protects membranes against oxidative damage in vitro. *Life Sciences.* v.74, p.1513-1518, 2004.
- Higdon JV, Frei B. Tea catechins and polyphenols: health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2003; 43:89-143.
- CARDOSO, G. A. Efeito do consumo de chá verde aliado ou não ao treinamento de força sobre a composição corporal e taxa metabólica de repouso em mulheres com sobrepeso ou obesas. 2011. 128 f. Dissertação (Mestre em Ciências e Tecnologias de Alimentos) – Departamento de Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2011.
- HUGHES, L. et al. Higher dietary flavone, flavonol, and catechin intakes are associated with less of an increase in BMI over time in women: a longitudinal analysis from the Netherlands Cohort Study. *The American Journal Of Clinical Nutrition, Bethesda*, p. 1.341-1.352. nov. 2008.
- MANENTI, A. V. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da obesidade: uma revisão. 2010. 88 f. TCC (Bacharel em Nutrição) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2010.
- FREITAS, H. C. P. de; NAVARRO, F. Green tea induces weight loss and helps in the treatment of obesity and its comorbidities. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento, São Paulo*, v. 1, n. 2, p.16-23, mar./abr. 2007
- Wang QM, Gong QY, Yan JJ, et al. Association between green tea intake and coronary artery disease in a chinese population. *Circ J*. 2010;74:294-300.
- Tinahones FJ, Rubio MA, Garrido-Sánchez L, et al. Green tea reduces LDL oxidability and improves vascular function. *J Am Coll Nutr*. 2008;27:209-13.

Jian L, Xie LP, Lee AH, et al. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer*. 2004;108:130-5.

Wu AH, Yu MC, Tseng CC, et al. Green tea and risk of breast cancer in asianamericans. *Int J Cancer*. 2003;106:574-9.

Morley N, Clifford T, Salter L, Campbell S, Gould D & Curnow A (2005) The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate and green tea can protect human cellular DNA from ultraviolet and visible radiation-induced damage. *PhotodermatologyPhotoimmunology&Photomedicine* 21: 15-22

Scotti L & Velasco MVR (2003) *Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia*. São Paulo: Tecnopress.

SOBRE A ORGANIZADORA

IARA LÚCIA TESCAROLLO - Possui graduação em Ciências Farmacêuticas pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), mestrado e doutorado em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo (USP/SP), área de Produção e Controle Farmacêuticos. Foi Coordenadora da Assistência Farmacêutica na Prefeitura Municipal de Itatiba onde desenvolveu projetos de Atenção Farmacêutica relacionados ao uso racional de medicamentos. Foi professora da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) e Faculdade de Americana (FAM). Na Universidade São Francisco (USF) foi Coordenadora do Curso de Farmácia – Campus Bragança Paulista, atualmente é Coordenadora do Programa Institucional de Iniciação Científica, Tecnológica e de Extensão, é Coordenadora do Núcleo de Pesquisa Acadêmica, professora do Curso de Farmácia, membro do Grupo de Pesquisa em Meio Ambiente e Sustentabilidade (GPMAS-USF) e Grupo de Pesquisa em Educação, Tecnologias e Inovação (GPETI-USF). Faz parte do Comitê de Ética em Pesquisa da USF. Desenvolve projetos voltados à produção e avaliação de formas farmacêuticas e cosméticas com ênfase no emprego de insumos e processos ambientalmente amigáveis. Também orienta projetos tendo como referência o estudo do impacto da implementação de Metodologias Ativas nos cursos de graduação. Possui patentes, artigos e capítulos de livros publicados dentro do universo acadêmico-científico.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acne Vulgar 117, 118, 122, 123, 124

Alzheimer 52, 69, 70, 71, 74, 81, 82

Analgesia 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 114

Análise Térmica 84, 88

Anemia Hemolítica Autoimune 56, 57, 61, 62, 66, 67

Ansiedade 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136

Antibióticos 19, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103

Anti-Inflamatórios 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 38, 104, 105, 106, 107, 111, 112, 113, 121, 124

Aspergilose 151, 152, 153, 154, 157

Atenção Farmacêutica 69, 71, 74, 79, 80, 81, 82, 83, 176

B

Bruxismo 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135

C

Camellia Sinensis 142, 145, 147, 149, 170, 171, 173

Cannabis Sativa 117, 119, 121, 126, 127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135

Catequinas 170, 171, 172

Ciclooxigenase-2 114

Cosméticos 120, 122, 137, 138, 141, 144, 146, 147, 148

Creutzfeldt-Jakob 49, 52, 53, 54

D

Diabetes Gestacional 39, 46, 47

Diagnóstico 26, 40, 41, 46, 48, 49, 51, 53, 56, 57, 58, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 81, 82, 164, 166, 167

Dismenorreia 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168

E

Extratos 137, 145, 146, 172

F

Farmacêutico 14, 15, 16, 20, 23, 27, 34, 36, 37, 41, 69, 71, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 82, 162, 164, 165, 166, 167, 168

Fermentação 19, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 148, 149, 170

Flavonoides 141, 142, 143

Folder 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168

Fungos 93, 94, 152, 153, 154, 157

H

Hemograma 58, 59, 65, 74

I

Indústria Farmacêutica 15, 23, 84, 85, 137, 154

M

Marketing Farmacêutico 14, 15, 16, 20, 23

Medicamentos 2, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 29, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 44, 56, 58, 62, 64, 67, 71, 75, 77, 78, 80, 82, 84, 85, 95, 101, 104, 105, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 131, 132, 133, 136, 137, 142, 163, 165, 167, 176

Microrganismos 95, 101, 123, 137, 138, 139, 152, 155

Microscopia Eletrônica 84, 88, 89, 90

N

Nanopartículas 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91

Nanoprecipitação 84, 86, 87, 90

O

Óleos Essenciais 151, 152, 153, 154, 155

P

Perfil Terapêutico 39

Potencial Zeta 84, 87, 88

Prescrição 25, 27, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 42, 112, 113

Propaganda 15, 16, 20, 21, 22, 23

Publicidade 14, 15, 16, 20, 21, 23

R

Redes Sociais 18

S

Stakeholders 18

Substratos 137, 139, 145





T

Tecnologia 18, 20, 23, 67, 84, 85, 91, 103, 148, 173

U

Unidade Básica de Saúde 25, 36

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br