

Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

Iara Lúcia Tescarollo
(Organizadora)

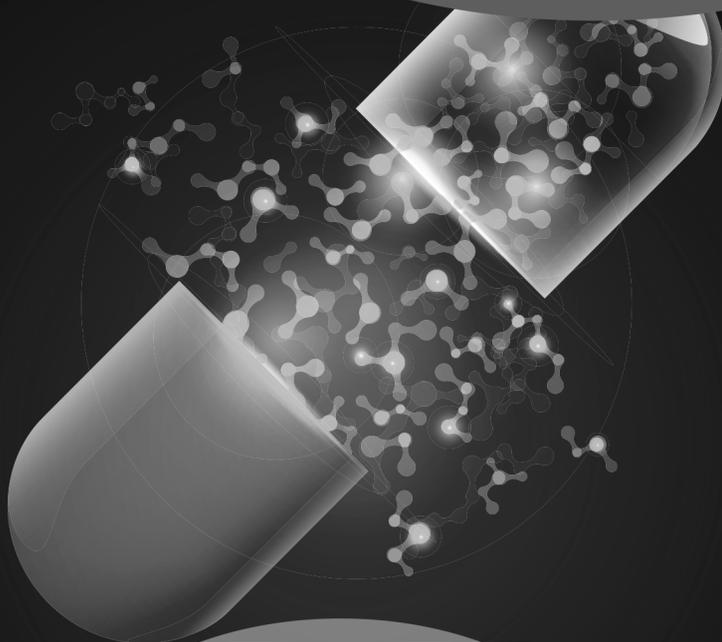


Atena
Editora

Ano 2020

Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

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

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

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.

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

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª 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
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele 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
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª 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
Profª Drª 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
Profª Drª 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
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª 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
Profª Drª 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
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª 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
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a 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. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^a Dr. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a 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. 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 Alborno – 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

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
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)

P474 Pesquisa, produção e difusão de conhecimentos nas ciências farmacêuticas 2 / Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-564-8

DOI 10.22533/at.ed.648202011

1. Farmácia. 2. Pesquisa. 3. Produção e Difusão. I. Tescarollo, Iara Lúcia (Organizadora). II. Título.

CDD 615.1

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos.

APRESENTAÇÃO

Desde o surgimento da espécie humana, o homem procura na natureza elementos que possam ser utilizados como alternativas para melhorar sua qualidade de vida. As plantas medicinais sempre ocuparam seu papel de destaque como importante matéria-prima para obtenção de remédios e o tratamento de diversas doenças, o que se verifica também nos dias atuais. No entanto, hoje, o uso das plantas medicinais passou do universo empírico para avançados modelos científicos o que tem impulsionado cada vez mais o uso de insumos vegetais na farmácia, medicina, medicina veterinária, enfermagem e outras áreas da saúde. A importância das plantas medicinais e seus derivados está registrada na maioria dos capítulos que integram a obra “Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2”. Aqui, destacam-se os trabalhos que abordam sobre o efeito de diferentes insumos obtidos a partir de plantas medicinais, interações medicamentosas com fitoterápicos e desenvolvimento farmacotécnico de produtos formulados com derivados vegetais. Também estão reportados temas como a influência de medicamentos no comportamento humano, erros de dispensação, papel do farmacêutico na conciliação medicamentosa, descarte de medicamentos, avaliação da qualidade de produtos, doenças endêmicas e parasitárias. A contribuição de múltiplas observações no campo farmacêutico faz da coletânea “Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2” uma obra que contribui para a disseminação do conhecimento. Boa leitura a todos!

Iara Lúcia Tescarollo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *CAPPARIS FLEXUOSA L.* E O SEU USO EM GEL

Andressa Bruna Silva Monteiro
Karwhory Wallas Lins da Silva
Renan José Gonzaga Cordeiro Pitanga
Amanda Lima Cunha
Thiago José Matos Rocha
João Gomes da Costa
Josefa Renalva de Macêdo Costa
Antônio Euzébio Gourllart Santana
Aldenir Feitosa dos Santos
Saskya Araújo Fonseca

DOI 10.22533/at.ed.6482020111

CAPÍTULO 2..... 18

VERIFICAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE GOIABEIRA (*PSIDIUM GUAJAVA L.*) SOBRE LEVEDURAS DO GÊNERO *CANDIDA SP*

Crislaine Fernandes Correa
Renata Vieira Dorigon
Kelli Fabiane Moreira de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.6482020112

CAPÍTULO 3..... 27

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE NOOTRÓPICA DA QUERCETINA OBTIDA DE *ACMELLA CILIATA* EM ANIMAIS COM ALZHEIMER POR STREPTOZOTOCINA

Mateus Henrique Hornburg de Paula
Bruno Zipperer Surkamp
Felipe Arão Nunes
Maique Weber Biavatti
Narjara Silveira
Márcia Maria de Souza

DOI 10.22533/at.ed.6482020113

CAPÍTULO 4..... 41

CANABINOIDES DE ORIGEM NATURAL, SEMISSINTÉTICA E SINTÉTICA: REVISÃO DA LITERATURA

Antônia Maria das Graças Lopes Citó
Ian Vieira Rêgo
Fabio Batista Costa

DOI 10.22533/at.ed.6482020114

CAPÍTULO 5..... 57

FORMULAÇÃO DE ÓVULO DE TINTURA DE ROMÃ (*PUNICA GRANATUM L.*) COM POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO

Líliã Silva Santos

Letícia Pires Sallet
Carolina Santos Andrade
Ravena Santos Costa
Maíra Mercês Barreto

DOI 10.22533/at.ed.6482020115

CAPÍTULO 6..... 62

FORMULAÇÃO DE UM BASTÃO LABIAL COM ATIVIDADE CICATRIZANTE À BASE DE ÓLEO DE URUCUM E ÓLEO ROSA MOSQUETA

Ravena Santos Costa
Alaine Azevedo Barbosa
Letícia Pires Sallet
Lília Silva Santos
Sheyla Prates Pereira
Maíra Mercês Barreto

DOI 10.22533/at.ed.6482020116

CAPÍTULO 7..... 69

A INFLUÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS NO COMPORTAMENTO SUICIDA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Erica Caroline Diniz
Maria Eliane Moraes Dias
Maria Luiza Cruz

DOI 10.22533/at.ed.6482020117

CAPÍTULO 8..... 81

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE XAMPU À BASE DE ÓLEO DE BORAGO OFFICINALIS PARA TRATAMENTO DE DERMATITES CANINAS

Daniel de Paula
Emanuele Cristina Wolf
Giovana Rodrigues Calixto

DOI 10.22533/at.ed.6482020118

CAPÍTULO 9..... 93

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E CITOTÓXICA DO EXTRATO HEXÂNICO DAS FOLHAS DE *SIDEROXYLON OBTUSIFOLIUM* (ROEM. & SCHULT.) T.D. PENN

Alexandra Débora Leite Borba
Michelly Rodrigues Pereira da Silva
Pedro Paulo Marcelino Neto
Caroline Leal Rodrigues Soares
Caio Cezar Oliveira de Lucena
Alícia Bezerra Martim da Silva
Bruno Oliveira de Veras
Marllon Alex Nascimento Santana
George Torres de Lima
Paula Andrielle Laurentino de Oliveira
Maria Érika da Silva Vilela

Teresinha Gonçalves da Silva
DOI 10.22533/at.ed.6482020119

CAPÍTULO 10..... 106

AVALIAÇÃO DO PERFIL RENAL DE PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO NO CENTRO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA DE CACOAL - RO

Carla Daiane Monteiro da Silva
Cátia Custódio da Silva
Fabiana Daltro

DOI 10.22533/at.ed.64820201110

CAPÍTULO 11..... 117

AVALIAÇÃO DO TEOR DE CLORO ATIVO DE ÁGUA SANITÁRIA COMERCIALIZADA A GRANÉL

Eduardo de Freitas Ferreira
Janira de Carvalho Almeida
Isabella de Castro Machado
Márcia de Paula Silva
Natália Neiva Bezerra
Adriane Jane Franco

DOI 10.22533/at.ed.64820201111

CAPÍTULO 12..... 121

DESCARTE DE MEDICAMENTOS

Alessandra Rigotti Menezes
Midory Maria Sato Silva
Luciene Patrici Papa

DOI 10.22533/at.ed.64820201112

CAPÍTULO 13..... 128

EFEITOS DE NANOEMULSÕES CONTENDO EXTRATO DE *RAPANEA FERRUGINEA* SOBRE OS DÉFICITS COGNITIVOS DE CAMUNDONGOS EM MODELO DE ALZHEIMER INDUZIDO POR A β_{1-42}

Camila André Cazarin
Letícia Sopelsa Brandalise
Mariana Cristina Cechetto
Ana Elisa Gonçalves
Ana Paula Dalmagro
Angélica Garcia Couto
Márcia Maria de-Souza

DOI 10.22533/at.ed.64820201113

CAPÍTULO 14..... 143

IDENTIFICAÇÃO DE QUADROS DE VAGINOSE BACTERIANA SEGUNDO CRITÉRIO DE NUGENT A PARTIR DA AVALIAÇÃO DE SECREÇÕES GINECOLÓGICAS

Ana Rosa Nunes de Andrade Rezende
Marcos Ereno Auler

DOI 10.22533/at.ed.64820201114

CAPÍTULO 15..... 148

INCIDÊNCIA DE CASOS DAS DOENÇAS ENDÊMICA PARASITÁRIAS NO ESTADO DE RONDÔNIA, BRASIL

Rosinaide Valquiria Lenzi
Jeane Rosa dos Reis da Silva
Jefferson Rodrigo Oliveira de Paula
Udaverson Maicon Rosa
Andréa Fagundes Grava

DOI 10.22533/at.ed.64820201115

CAPÍTULO 16..... 153

PAPEL DO FARMACÊUTICO NA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO

Hyorrana Coelho Dias
Emília Torres Costa Marques

DOI 10.22533/at.ed.64820201116

CAPÍTULO 17..... 162

PERFIL DOS ERROS DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Charles Rosendo de Oliveira Muniz
Felipe Santana de Medeiros
Izabella Maria Pereira Virgínio Gomes
Jamerson Maycon de Lima
Josilenne Ferreira Barros
Karina Shayene Duarte de Moraes
Marcilene Augusta Nunes de Souza
Mariana Amorim Alves
Natalia Dias Freire
Ozélia Aline Silva
Raissa de Lima Reis
Sâmara Viana Nascimento de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.64820201117

CAPÍTULO 18..... 173

PRINCIPAIS INTERAÇÕES NO USO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Márcia Helena Santos Esteves
Betânia de Castro Leite
Adriana Maria Patarroyo Vargas
Adriane Jane Franco
Renata Silva Diniz

DOI 10.22533/at.ed.64820201118

CAPÍTULO 19..... 179

USO DE PLANTAS MEDICINAIS OESTE DE SANTA CATARINA: *CALENDULA OFFICINALIS* E *ZINGIBER OFFICINALE*

Vanessa Cristina Baseggio

Thaiz de Moraes da Silva Mota

Elisangela Bini Dorigon

DOI 10.22533/at.ed.64820201119

CAPÍTULO 20..... 190

**UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA TRATAMENTO DE ENXAQUECA
CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Rosinei Pegorett

Mariana Pereira dos Santos

Jessica Batista de Jesus

Annanda Carvalho dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.64820201120

SOBRE A ORGANIZADORA..... 204

ÍNDICE REMISSIVO..... 205

CAPÍTULO 1

AValiação DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *CAPPARIS FLEXUOSA* L. E O SEU USO EM GEL

Data de aceite: 01/10/2020

Saskya Araújo Fonseca

<http://lattes.cnpq.br/7793186262013957>

Maceió – Alagoas

Andressa Bruna Silva Monteiro

<http://lattes.cnpq.br/5380032281394576>

Maceió – Alagoas

Karwhory Wallas Lins da Silva

<http://lattes.cnpq.br/8445635133552949>

Recife – Pernambuco

Renan José Gonzaga Cordeiro Pitanga

<http://lattes.cnpq.br/0802433345221548>

Arapiraca – Alagoas

Amanda Lima Cunha

<http://lattes.cnpq.br/1435421375231551>

Arapiraca – Alagoas

Thiago José Matos Rocha

<http://lattes.cnpq.br/9228726128290600>

Maceió – Alagoas

João Gomes da Costa

<http://lattes.cnpq.br/0449078764189687>

Maceió – Alagoas

Josefa Renalva de Macêdo Costa

<http://lattes.cnpq.br/6452769875859861>

Maceió – Alagoas

Antônio Euzébio Gourlart Santana

<http://lattes.cnpq.br/8895697287739745>

Maceió – Alagoas

Aldenir Feitosa dos Santos

<http://lattes.cnpq.br/4486728733567129>

Maceió – Alagoas

RESUMO: Entre as inúmeras espécies vegetais de interesse medicinal, que despertam a importância na produção de fitoterápicos, encontra-se a *Capparis flexuosa* L., conhecida popularmente como feijão bravo, pertencente ao bioma caatinga. Possui valor nutricional para os animais, sendo utilizada em bovinos, caprinos e ovinos para abrir o apetite do animal e baixar a febre, além de apresentar atividade antimicrobiana. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antioxidante da espécie e o seu uso em gel, visando o desenvolvimento de uma formulação magistral para futuras aplicações como cicatrizante. Obteve-se essa análise por meio da prospecção fitoquímica, determinação do teor de compostos fenólicos, teor de flavonoides totais, captura do radical DPPH e preparação do gel com extrato etanólico do vegetal. A prospecção dos constituintes químicos das folhas de *C. flexuosa* mostraram a presença dos principais compostos que caracterizam a atividade antioxidante e foi possível comprovar pelo método de DPPH que há atividade antioxidante na amostra analisada, além de demonstrar um resultado significativo de teor de compostos fenólicos e teor de flavonoides totais na espécie, corroborando com a atividade antioxidante da amostra vegetal. O gel com extrato etanólico de *C. flexuosa* L. a 0,5% se manteve estável em relação ao aspecto, cor, odor, densidade e pH. A formulação

se caracteriza como promissora para o desenvolvimento de um produto fitoterápico para futuras aplicações como cicatrizante pela composição química da espécie vegetal ser rica em compostos fenólicos.

PALAVRAS-CHAVE: *Capparis flexuosa*. Antioxidantes. Composição de medicamentos.

ACTIVITY ASSESSMENT ANTIOXIDANT THE SPECIES *CAPPARIS FLEXUOSA* L. AND THEIR USE IN GEL

ABSTRACT: Among the numerous plant species of medicinal interest, which arouse the importance in the production of herbal medicines, is the *Capparis flexuosa* L., popularly known as wild beans, belonging to the caatinga biome. It has medicinal value for animals, being used in cattle, goats and sheep to open the appetite of the animal and lower fever, besides presenting antimicrobial activity. The present work aimed to evaluate the antioxidant activity of the species and its use in gel, aiming at the development of a masterful formulation for future applications as a healing. This analysis was obtained through phytochemical prospection, determination of phenolic compound content, total flavonoid content, DPPH radical capture and gel preparation with ethanol extract from the vegetable. The prospection of the chemical constituents of *C. flexuosa* leaves showed the presence of the main compounds that characterize antioxidant activity and it was possible to prove by the DPPH method that there is antioxidant activity in the analyzed sample, besides demonstrating a significant result of phenolic compound content and total flavonoid content in the species, corroborating the antioxidant activity of the plant sample. The gel with ethanol extract of *C. flexuosa* L. at 0.5% remained stable in relation to appearance, color, odor, density and pH. The formulation is characterized as promising for the development of a herbal product for future applications as a scarring by the chemical composition of the plant species being rich in phenolic compounds.

KEYWORDS: *Capparis flexuosa*. Antioxidants. Composition of medicines.

1 | INTRODUÇÃO

Os antioxidantes podem ser definidos como substâncias capazes de retardar ou inibir a oxidação de substratos oxidáveis, podendo estes serem enzimáticos ou não enzimáticos, tais como que α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno, ácido ascórbico (vitamina C) e os compostos fenólicos (BARREIROS; DAVID; DAVID, 2006).

Os antioxidantes são amplamente distribuídos no reino vegetal, podem ser adquiridos através da dieta e têm a capacidade de proteger o corpo contra danos causados por radicais livres, minimizando a ação dos radicais no organismo (AMAROWICZ et al., 2010).

Silva et al. (2012), relatam que o grande interesse no estudo dos antioxidantes que se relaciona aos efeitos dos radicais livres, e de ocorrer aumento das espécies reativas (ER) e/ou decréscimo da atividade antioxidante celular, causando o estresse oxidativo e podendo lesar diferentes moléculas.

Estudos demonstram que o estresse oxidativo está associado a inúmeras

patologias, entre elas: Parkinson, Alzheimer, esclerose múltipla, distrofia muscular, catarata e retinopatias, aterosclerose, infarto do miocárdio, cirrose hepática e vários tipos de câncer (SOUZA et al., 2007).

Diante destas espécies vegetais vem ganhado espaço em pesquisas científicas, na busca por compostos capazes de retardarem os danos oxidativos dos radicais livres. Dentre os biomas que vem merecendo destaque, na busca de espécies com valor biológico, está a Caatinga que além da importância biológica, apresenta um considerável potencial econômico, com espécies de excelente uso como forragens e frutíferas. Pesquisas têm comprovado a ação benéfica de muitas espécies ocorrentes neste bioma, promovendo o uso dos vegetais com efeito comprovado entre a população economicamente mais carente, resultando na investigação de compostos bioativos pelas indústrias farmacêuticas (SOUZA, 2015).

A espécie *Capparis flexuosa* L., da família Capparaceae, conhecida como “feijão-bravo” ou “feijão de boi”, pertence ao bioma caatinga. É um arbusto de 3 a 6 m de altura, de talo simples ou ramificado, ereto e inclinado, com copa de cor escura, levemente rugosa. Folhas alternadas, dísticas, de forma oval, elíptica e ligeiramente lobulada que mede de 4 a 10 cm de largura por 2 a 6 cm de comprimento. Inflorescência na axila terminal, reduzida, às vezes simplesmente terminal, possuindo ramos com 2 a 7 flores. É utilizada para alimentação de bovinos, caprinos e ovinos da caatinga devido à falta de forragem verde durante a seca (BARRETO, 2005; PEREIRA, 2007).

Possui valor medicinal para os animais, sendo utilizada também em bovinos, caprinos e ovinos para abrir o apetite do animal e baixar a febre (FABRICANTE; ANDRADE; LAMARTINE, 2009). Também é usada na medicina popular pela população rural na cura de doenças venéreas, vermes, como erva anestésica e para dor de dente. Uma atividade farmacológica comprovada é a utilização do extrato etanólico de *Capparis flexuosa* L. como antimicrobiano, contra as linhagens Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*) e Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes* e *Shigella flexneri*) (FERRO FILHO et al., 2014).

Nozella (2001), ao estudar plantas do Nordeste com potencial forrageiro detectou 1,4% de taninos condensados no feijão-bravo (*Capparis flexuosa* L.). A sua composição química rica em taninos justifica a sua utilização como cicatrizante. No processo de cura de feridas, queimaduras e inflamações, os taninos formam uma camada protetora sobre a mucosa ou tecido lesado, através do complexo tanino-proteína e/ou polissacarídeos (SOARES et al., 2008).

Como já exposto, a busca por espécies vegetais que apresentam atividade antioxidante e cicatrizante vem crescendo, já que a prevenção de doenças e danos teciduais profundos representa uma parcela significativa do desenvolvimento de medicamentos na indústria farmacêutica, o que incentiva estudos experimentais que possam fornecer informações relevantes para pesquisas farmacológicas (NASCIMENTO et al., 2011).

Diante disso, pesquisa avaliou a atividade antioxidante in vitro da espécie *Capparis flexuosa* L. e o seu uso em gel, visando o desenvolvimento de uma formulação magistral para futuras aplicações como cicatrizante.

2 | MATERIAL E MÉTODO

2.1 Coleta do material vegetal

O material botânico da espécie *Capparis flexuosa* L. foi coletado no município de Delmiro Gouveia-AL em 2015. As exsicatas foram depositadas no Herbário MAC do Instituto do Meio Ambiente do Estado de Alagoas, sob o registro de nº 3833, a identificação foi efetuada pela botânica responsável pelo Herbário MAC. As folhas foram secas à sombra, em temperatura ambiente e local ventilado e posteriormente trituradas. O pó da planta foi armazenado em recipiente escuro e hermeticamente fechado.

2.2 Obtenção do extrato etanólico

O extrato etanólico das folhas da espécie *C. flexuosa* L. foi preparado através do método de percolação juntamente com etanol absoluto por 72 horas, após esse período, o extrato foi filtrado (RAHMAT et al., 2003). Esse procedimento foi repetido até extração exaustiva do material vegetal. A amostra líquida obtida foi então submetida à concentração em evaporador rotatório sob pressão reduzida até a obtenção do extrato etanólico bruto, baseado no estudo de Souza (2007), como mostra o **Fluxograma 1**.



Fluxograma 1 – Obtenção do extrato etanólico da folha do feijão bravo.

Fonte: Dados da pesquisa.

2.3 Prospecção fitoquímica

Os testes qualitativos da prospecção fitoquímica foram baseados nas metodologias descritas por Matos (1997), realizados para detectar a presença de fenóis, taninos pirogálicos, taninos flobafênicos, antocianina e antocianidina, flavonas, flavonóis, xantonas, chalconas, auronas, flavononóis, leucoantocianidinas, catequinas, flavononas, esteróides,

triterpenoides, saponinas, heterosídeos antociânicos e alcaloides.

2.4 Potencial antioxidante do extrato

2.4.1 Avaliação Antioxidante Quantitativa pelo Método DPPH

A avaliação quantitativa da atividade antioxidante foi feita seguindo metodologia descrita na literatura, com adaptações para realização do teste em microplacas, monitorando-se o consumo do radical livre DPPH pelas amostras dos vegetais, através da medida do decréscimo da absorbância de soluções com diferentes concentrações (BRAND-WILIAMS; CUVELIER; BERSSET, 1995). Para a leitura das medidas de absorbância na amostra vegetal, essa foi diluída, em quadruplicada, com concentrações finais de 200, 150, 75, 50, 25, 12 e 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ em metanol, partindo-se da solução a 1,0 mg mL^{-1} . Foi adicionado 1,0 mL de DDPH 0,3 mM em metanol a 2,5 mL das amostras vegetais. As reações transcorreram à temperatura ambiente ($26^\circ \pm 2 \text{ C}$) por 30 minutos. A seguir foram feitas as leituras das absorbâncias, a 518 nm (RUFINO et al., 2007). O poder antioxidante foi calculado pela porcentagem de inibição da atividade do radical livre (AAO%).

Cálculo de CE_{50}

O valor de CE_{50} fornece parâmetros numéricos de quanto a amostra vegetal é capaz de produzir substâncias antioxidantes e verificar a eficácia do mesmo frente a radicais livres no modelo testado. Os valores de Atividade Antioxidante (AAO%) e das concentrações (200, 150, 75, 50, 25, 12 e 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) foram relacionados utilizado o programa “Excel for Windows”, obtendo-se, a equação da reta. A resolução desta equação (substituindo o valor de Y por 50) resultou no valor de CE_{50} , que é a concentração necessária para produzir metade (50%) de um efeito máximo estimado em 100% para o extrato da planta (MENSOR et al., 2001).

2.4.2 Determinação de Compostos Fenólicos

O conteúdo de compostos fenólicos da amostra do vegetal foi realizado baseado no método colorimétrico de Folin-Ciocalteu, com algumas modificações. Para a curva de calibração utilizou-se soluções de ácido gálico na concentração 0,1; 0,075; 0,06; 0,045; 0,025; 0,015; 0,01 e 0,005 mg/mL . Os valores de fenóis totais foram expressos como equivalentes de ácido gálico ($\text{mg de ácido gálico/g de amostra}$) (WETTASINGHE; SHAHIDI, 1999). O reagente de Folin-Ciocalteu consiste de mistura dos ácidos fosfomolibdídico e fosfotungstúico, no qual o molibdênio e o tungstênio encontram-se no estado de oxidação 6⁺. Porém, em presença de certos agentes redutores, como os compostos fenólicos, formam-se os chamados molibdênio azul e tungstênio azul, nos quais a média do estado de oxidação dos metais está entre 5 e 6 e cuja coloração permite a determinação da concentração das substâncias redutoras, que não necessariamente precisam ter natureza fenólica (SOUZA et al., 2007).

2.4.3 Determinação Quantitativa de Flavonoides

Para a quantificação de flavonoides foi utilizado um ensaio descrito por Souza et al. (2011), com adaptações para realização do teste em microplacas. As amostras foram diluídas a uma concentração de 0,150mg/ml, em metanol e, a 2,0 ml destas soluções foram adicionados 1,0 ml do reagente de cloreto de alumínio 2%, solução também diluído em metanol. Após 15 minutos foi realizada a leitura das amostras em espectrofotômetro a 420 nm. Este ensaio foi realizado em quadruplicada. Para o cálculo do teor de flavonoides foi utilizada uma curva de calibração através do padrão quercetina.

2.5 Análise estatística aplicada à avaliação da atividade antioxidante

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística de regressão no programa Microsoft Office Excel®, para determinação da equação da reta e do coeficiente de determinação (R^2), tanto para o teste de DPPH, como para a construção da curva de calibração de ácido gálico e quercetina.

2.6 Produção do gel de Capparis flexuosa L.

2.6.1 Desenvolvimento do gel base aquoso não iônico

A formulação do gel base foi pesquisada na literatura (**Quadro 1**) e depois da realização dos cálculos, foi preparada pesando os componentes sólidos em papel impermeável, foram medidas as substâncias líquidas e transferidas para os recipientes adequados. Em geral foram solubilizados os componentes EDTA dissódico, metilparabeno e propilparabeno com propilenoglicol e acrescentada água purificada. Posteriormente foi pulverizando o Carbopol® sobre a água, agitando com pistilo. Aguardada a gelificação por aproximadamente 30 minutos, agitado com pistilo e em seguida adicionado gotas de solução de NaOH até formar um gel firme e transparente. A característica ideal do gel é que seja incolor e transparente, com odor característico e pH entre 5,5 a 6,5 (FERREIRA, 2010; BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2011).

Componente	Concentração (%)	Função
Carbômero (Carbopol® 980)	1,00 g/g	Geleificante
EDTA dissódico	0,10 g/g	Quelante
Metilparabeno	0,10 g/g	Conservante
Propilparabeno	0,05 g/g	Conservante
Propilenoglicol	5,00 g/g	Emoliente
Solução de NaOH a 40% q.s.*	(8 a 10 gotas)	Neutralizante
Água purificada q.s.p.*	100,00 g/g	veículo

Quadro 1. Fórmula do gel base aquoso.

*q.s. = quantidade suficiente para solubilizar para neutralizar a base gel.

**q.s.p. = quantidade suficiente para completar a fórmula

Fonte: Ferreira (2010); Batistuzzo; Itaya; Eto (2011).

2.6.2 Manipulação do gel com extrato etanólico de feijão bravo

Em geral colocou-se 99,5g do gel base e adicionou-se 0,5g do extrato etanólico de feijão bravo, sob agitação com o pistilo, até formar o gel medicamentoso de feijão bravo. Logo após o gel-base pronto, foi feito o gel com extrato etanólico de feijão bravo 10g – 0,5%, sendo utilizado 0,05g de extrato etanólico de feijão bravo e 9,95g de gel de Carbopol®, como pode ser visto na **Figuras 1 e Figura 2**.

Componente	Concentração (%)	Função
Extrato etanólico de feijão bravo (<i>Capparis flexuosa</i> L.)	0,50 g/g	Substância ativa
Gel base aquoso de n/ iônico q.s.p*	100 g/g	Veículo

Quadro 2. Fórmula do gel contendo *Capparis flexuosa* L.

*q.s.p. = quantidade suficiente para completar a fórmula



Figura 1—Início da incorporação do extrato no gelbase.

Fonte: dados da pesquisa.

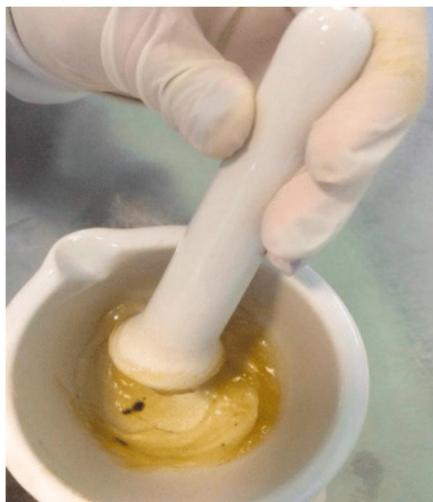


Figura 2—Incorporação do extrato do feijão bravo ao gel de Carbopol®

Fonte: dados da pesquisa..

2.6.3 Análise físico-química do Gel de *Capparis flexuosa* L.

Após a manipulação do gel, a formulação foi acondicionada em recipiente de vidro e submetida às análises físico-químicas. Onde, durante 15 dias, foram avaliados os seguintes parâmetros: características organolépticas, pH e densidade aparente.

2.6.3.1 Características organolépticas

- **Aspecto:** A amostra foi analisada quanto as suas características “macroscópicas” para verificação de sinais de instabilidade (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008).

- **Cor:** A amostra foi observada visualmente, em temperatura ambiente, sob condições de luz natural (sol) e artificial (branca) (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008).

- **Odor:** O odor da amostra acondicionadas no material de embalagem foi avaliado diretamente através do olfato (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008).

2.6.3.2 Densidade aparente

Baseia-se na razão entre a massa e o volume de uma dada amostra tomando por unidade geralmente o grama por centímetro cúbico (g/cm^3) (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008). Foi calculada utilizando proveta graduada de 10 mL e balança analítica. Os resultados foram expressos em g/mL (FERREIRA, 2010).

2.6.3.3 Determinação de pH

Após calibração do eletrodo com solução tampão 4,0 e 7,0, a medida foi realizada em duplicada em potenciômetro digital utilizando-se amostras diluídas a 10% em água purificada (CAMARGO JUNIOR, 2006; BRASIL, 2008).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Prospecção fitoquímica

A análise fitoquímica do extrato etanólico das folhas de *C. flexuosa* L. demonstrou a presença de fenóis sendo estes do tipo flavonas, flavonóis e xantonas. Além destes encontrou-se também a presença de saponinas e alcaloides. Esses dados podem ser visualizados no **Quadro 1**, onde a presença ou ausência de cada metabólito analisado foi indicada por P ou A, respectivamente.

Na triagem fitoquímica do extrato etanólico das folhas de *Lipia alba* (Mill.) N. E. Brown foi possível identificar a presença de flavonoides, taninos, alcaloides e esteroides, metabólitos encontrados no *C. flexuosa* (GOMES et al., 2016).

O perfil fitoquímico das folhas de *C. flexuosa* L. apresentou um resultado semelhante ao estudo fitoquímico da espécie *Cnidoscopus phyllacanthus* (M. Arg.) Pax & Hoffm.) Conforme Morais et al. (2016), foi constatada a presença de flavonas, flavonóis e xantonas nas folhas desta espécie da caatinga.

Os resultados obtidos na avaliação fitoquímica preliminar fornecem informações sobre as classes químicas que compõem os extratos obtidos e podem sugerir marcadores químicos para o controle da qualidade das respectivas drogas vegetais. Entretanto, vale ressaltar que ocorrem variações no perfil dos metabólitos secundários de espécies vegetais, as quais têm sido atribuídas a diversos fatores, como a disponibilidade hídrica, a composição química e pH do solo, incidência da luz solar, composição atmosférica, entre outros (GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	RESULTADOS
FENÓIS	A
TANINOS PIROGÁLICOS	A
TANINOS FLOBAFÊNICOS	P
ANTOCIANINA E ANTOCIANIDINA	A
FLAVONAS, FLAVONÓIS E XANTONAS	P
CHALCONAS E AURONAS	A
FLAVONONÓIS	A

LEUCOANTOCIANIDINAS	A
CATEQUINAS	P
FLAVONONAS	A
ESTERÓIDES	P
TRITERPENÓIDES	A
SAPONINAS	P
ALCALÓIDES	P

Quadro 3 – Prospecção dos constituintes químicos das folhas de *C. flexuosa* por método físico-químico.

(P)=Presença; (A)=Ausência.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.2 Potencial antioxidante do extrato

3.2.1 Avaliação Antioxidante Quantitativa pelo Método DPPH

Com relação à avaliação quantitativa da atividade antioxidante (AAO%) pelo método – DPPH foi possível observar uma significativa bioatividade de 85 AAO% em 150 $\mu\text{g/mL}$ (**Gráfico 1**). Observa-se que esse resultado pode ser relacionado aos metabólitos secundários detectados nesta amostra vegetal através da triagem fitoquímica (taninos flobafênicos, flavonois, xantonas, flavonas, catequinas, saponinas e alcalóides).

A amostra vegetal teve seu comportamento antioxidante representado pelo modelo de equação de reta linear, com o coeficiente de determinação (R^2) superior a 0,9. O que possibilitou a determinação de sua concentração efetiva a 50% (CE_{50}). O CE_{50} do extrato etanólico *C. flexuosa* L. foi de 58,78 $\mu\text{g/mL}$, apresentando um resultado inferior comparado à pesquisa de Cabral (2014), onde as espécies *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. (Angico), *Senecio brasiliensis* (Spreng.) (Baraúna), *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul. (Jucá) e *Hymenaea courbaril* L. (Jatobá) apresentaram CE_{50} de 15,96 \pm 1,45; 17,48 \pm 0,73; 19,62 \pm 0,32 e 21,91 \pm 0,54 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, sendo então as amostras citadas na literatura mais eficazes mediante ao método de captura do radical DPPH, fato que pode ser explicado pela variação de espécies como também por serem espécies coletadas em diferentes localidades e épocas, que são fatores abióticos que podem afetar o potencial antioxidante, devido a ocasionarem variação na produção de metabólitos secundários que configuram o potencial antioxidante de espécies vegetais (CUNHA et al., 2020).

Comparando com os resultados da presente pesquisa a *C. flexuosa* teve resultado superior com o estudo do potencial antioxidante realizado por Silva (2012), que detectou no ensaio da captação do radical DPPH CE_{50} de 333,7 \pm 92,6 e 585, 1 \pm 186,6 na fração hexano

do extrato das folhas e dos caules de *Lippia thymoides* Mart. & Schauer, respectivamente.

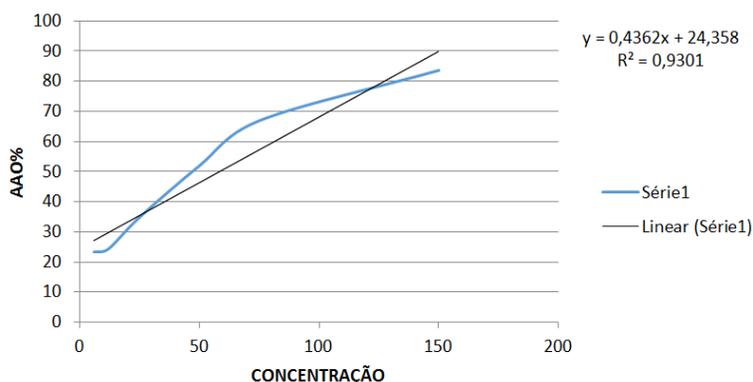


Gráfico 1 – AAO% da fração da folha de *Capparis flexuosa* L.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.2.2 Determinação de Compostos Fenólicos

Após tratamento estatístico em programa Microsoft Excel®, foi determinada a equação da reta e o coeficiente de determinação (R^2) superior a 0,9 para a curva de calibração do ácido gálico (**Gráfico 2**). Por meio da equação da reta e interpolação das absorbâncias da amostra contra a curva de calibração de ácido gálico foi possível obter o teor de fenóis totais de 1373,28mg EAG/ g de extrato.

O teor de fenóis totais foi determinado por Broinizi et al. (2007) para espécie vegetal *Anacardium occidentale* L., seguindo a mesma metodologia empregada. A espécie estudada apresentou conteúdos de 2,3 e 0,3 mg EAG/g de extrato para o bagaço e o extrato bruto concentrado, respectivamente. Tais resultados tiveram uma concentração menor aos apresentados pelo extrato etanólico desta pesquisa.

Em pesquisas realizadas com extratos vegetais verifica-se correlações estatísticas entre o conteúdo de polifenóis totais medido pelo método Folin-Ciocalteu e atividade antioxidante determinada pelo teste do DPPH, evidenciando a importância destes metabólitos secundários para a atividade antioxidante (GONTIJO; FIETTO; LEITE, 2014).

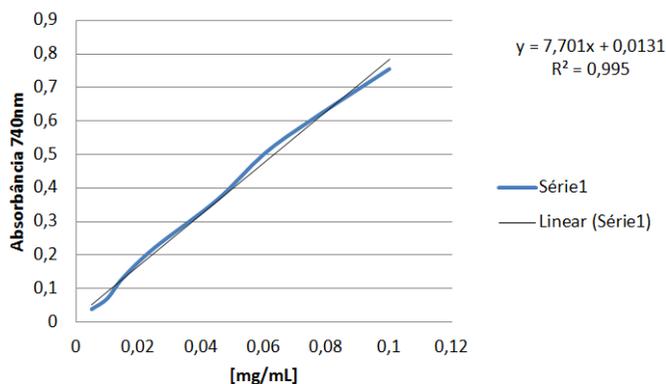


Gráfico 2 – Curva de calibração do ácido gálico.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.2.3 Determinação Quantitativa de Flavonoides

Por meio do teste de quantificação do teor de flavonoides foi obtida a curva de calibração de quercetina (**Gráfico 3**), por meio da qual foi interpolada as absorbâncias das amostras e obtido o teor de flavonoides de 24176,42mg EQ/ g de extrato.

Tal resultado é superior ao encontrado no extrato etanólico da entrecasca da *Ouratea hexasperma*, que apresentou o teor de flavonoides totais do extrato de $(1467 \pm 264 \text{ mg EQ/g da amostra (COSTA, 2015)})$.

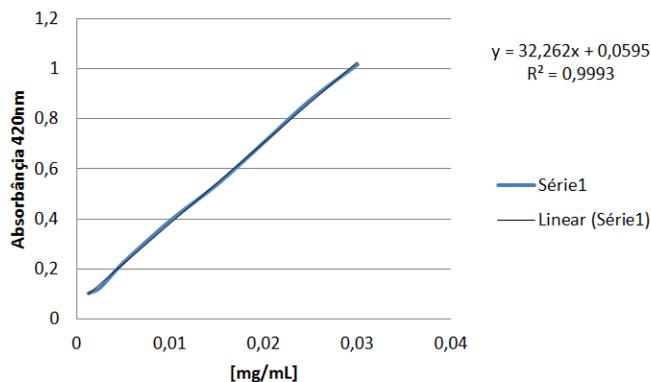


Gráfico 3 – Curva de calibração de quercetina.

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

3.3 Obtenção do gel de *Capparis flexuosa* L.

O extrato seco de *Capparis flexuosa* L. foi incorporado na base polimérica, assim como a EDTA dissódico, a solução de NaOH a 40% e os conservantes metilparabeno e propilparabeno. Farmacotecnicamente foi possível incorporar o extrato etanólico de *C. flexuosa* na base gel aquosa de Carbopol® não iônica. A não ocorrência de separação de fases, foi indicativa de estabilidade da amostra ensaiada. mediante a observação visual a formulação se mostrou estável por 15 dias, pois não houve alteração de suas características iniciais.

No dia do preparo, o gel de Carbopol® com extrato etanólico de *C. flexuosa* a 0,5% apresentou aspecto homogêneo, opaco, coloração esverdeada, com odor característico do extrato de feijão bravo (**Figura 3**).

Após 15 dias do preparo o aspecto observado permaneceu esverdeado e sem alteração do aspecto e odor (**Figura 4**). Ao submeter às amostras em duplicada para medida de pH em potenciômetro, obteve-se pH = 6,2, se mantendo nos padrões estabelecidos. Em relação à densidade do gel = m/v, considerando uma massa de 1,36 e volume de 1 mL, obteve-se uma densidade aparente de 1,36 g/L (**Figura 5**).



Figura 3 – Gel pronto.

Fonte: Dados da pesquisa.



Figura 4 – Gel após 15 dias.

Fonte: Dados da pesquisa.

Nessa pesquisa não foi possível realizar o estudo de estabilidade estendido da formulação, como forma de garantir a qualidade do produto, conforme preconiza o protocolo do guia de estabilidade de produtos (BRASIL, 2004).

Para o desenvolvimento de uma formulação de uso tópico é necessária uma avaliação segura das matérias primas, a fim de termos um produto final eficiente e aceitável. Um gel para ser aceito deve ser transparente, incolor, de fácil aplicação e conter o mínimo possível de lipídeos (SILVA, 2009).

Vários outros estudos com formulações utilizando o gel de Carbopol® já foram realizados, como no estudo para desenvolver uma formulação semissólida, na forma de gel, contendo *Melissa officinalis* L., para ser futuramente utilizada no tratamento do herpes labial, como uma alternativa ao tratamento com antivirais sintéticos. O extrato utilizado no desenvolvimento do gel-base foi caracterizado, e um estudo de pré-seleção com três polímeros, Carbopol®, Pemulen® e Hidoxipropilmetilcelulose. Após este estudo, o extrato seco de *M. officinalis* L. foi incorporado no gel de Carbopol®, na concentração de 2,7%, juntamente com a glicerina, empregada como agente plastificante, e os conservantes metilparabeno e propilparabeno (RECHIA, 2010).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a pesquisa, o extrato etanólico das folhas do *Capparis flexuosa* L. apresentou uma eficiente atividade antioxidante mediante o teste de DPPH, e além de demonstrar um resultado significativo de teor de compostos fenólicos e teor de flavonoides totais o que corrobora com a atividade antioxidante da amostra vegetal, podendo ser utilizada como provável fonte de compostos antioxidantes naturais na indústria farmacêutica.

Levando-se em conta os resultados analíticos realizados, considera-se que a amostra de gel de Carbopol® com extrato etanólico de *C. flexuosa* L. se manteve estável em relação ao aspecto, cor, odor, densidade e pH. A formulação se caracteriza como promissora para o desenvolvimento de um produto fitoterápico para futuras aplicações como cicatrizante pela composição química da espécie vegetal ser rica em compostos fenólicos.

REFERÊNCIAS

AMAROWICZ, R. et al. Free radical-scavenging capacity, antioxidant activity, and phenolic composition of green lentil (*Lens culinaris*). **Food Chemistry**, [S. l.], v. 121, n. 3, p. 705- 711, 2010.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo Juceni: Relação Entre Geração de Espécies reativas e Defesa do Organismo. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.

BARRETO, J. P. **Utilização do feno de feijão-bravo (*Capparis flexuosa* L.) em dietas para ovinos santa Inês**. 2005. 82 f. Tese (Doutorado Integrado em Zootecnia) – Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2005.

BRAND-WILIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Food Science and Technology**, Campinas, v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.

BRASIL. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**, 2. ed. Brasília: Anvisa, 2004.

BRASIL. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2008.

BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulário médico-farmacêutico**. 4ª ed. São Paulo; Farmabooks Editora, 2011.

BROINIZI, P. R. B. et al. Avaliação da atividade antioxidante dos compostos fenólicos naturalmente presentes em subprodutos do pseudofruto de caju (*Anacardium occidentale* L.). **Food Science and Technology**, Campinas, v. 27, n. 4, p. 902-908, out./dez. 2007.

CABRAL, D. L. V. **Potencial antimicrobiano de plantas da caatinga utilizadas na medicina tradicional como anti-inflamatórias**. 2014. 79 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2014.

CAMARGO JUNIOR, F. B. **Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo pantenol e avaliação dos efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea**. 2006. 153 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

COSTA, G. V. **Atividade antibacteriana, antioxidante e citotóxica in vitro do extrato etanólico da entrecasca da planta *Ouretea hexasperma* (EEOH) (A. St-Hil.) Baill var. *Planchonii* Engl.** 2015. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2015.

CUNHA, A. L. et al. Chemical characterization of the species *Raphanus sativus* L. under different conditions of fertilization and water stress conditions. **Revista Acta Brasiliensis**, Campina Grande, v. 4, n. 1, p. 53-59, 2020.

FABRICANTE, J. R.; ANDRADE, L. A.; LAMARTINE, S. B. O. Fenologia de *Capparis flexuosa* L. (Capparaceae) no Cariri Paraibano. **Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, Recife, v. 4, n. 2, p.133-139, 2009.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 4ª ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010. v. 1.

FERRO FILHO, J. I. et al. Atividade antibacteriana in vitro do extrato etanólico da *Capparis flexuosa* L. **Revista In Derme Enfermagem Atual**, Rio de Janeiro, v. 68, p. 27-30, 2014.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 374-381, mar./abr. 2007.

GOMES, J. V. D. et al. Triagem fitoquímica e avaliação das atividades trombolítica e citotóxica de *Cecropia hololeuca* Miq. (Urticaceae), *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex P. Wilson (Verbenaceae) e *Zanthoxylum rhoifolium* Lam (Rutaceae). **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 28, n. 1, p. 10-15, mar. 2016.

GONTIJO, D. C.; FIETTO, L. C.; LEITE, J. P. V. Avaliação fitoquímica e atividade antioxidan e, antimutagênica e toxicológica do extrato aquoso das folhas de *Ocimum gratissimum* L. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Campinas, v. 16, n. 4, p. 874-880, 2014.

MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 2. ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997.

MENSOR, L. L. et al. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 127-130, mar. 2001.

MORAIS, N. R. L. et al. Prospecção fitoquímica e avaliação do potencial antioxidante de *Cnidocolus phyllacanthus* (müll. Arg.) Pax & k.hoffm. Oriundo de apodi – RN. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Campinas, v. 18, n. 1, p. 180-185, 2016.

NASCIMENTO, J. C. et al. Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH e doseamento de flavonóides totais em extratos de folhas da *Bauhinia variegata* L. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 92, n. 4, p. 327-332, 2011.

NOZELLA, E. F. **Determinação de tanino em plantas com potencial forrageiro para ruminantes**. 2001. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2001.

PEREIRA, N. T. et al. Análise Nutricional da espécie forrageira feijao-bravo (*Capparis flexuosa*). In: Congresso Norte-Nordeste de Química, I, Natal, 2007. **Resumos...** Natal: Associação Norte-Nordeste de Química; 2007.

RAHMAT, A. et al. Determination of total antioxidant activity in three types of local vegetables shoots and the cytotoxic effect of their ethanolic extracts against different cancer cell lines. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 13, n. 3, p.308-311, 2003.

RECHIA, L. M. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de gel a base de extrato de *Melissa officinalis* L.** 2010. 128 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.

RUFINO, M. S. M. et al. Determinação da atividade antioxidante total em frutas pela captura do radical livre DPPH. **Comunicado Técnico Embrapa**, Fortaleza, v. 127, p. 1-4, 2007.

SÁ, P. G. S. et al. Fenóis totais, flavonoides totais e atividade antioxidante de *Selaginella convoluta* (Arn.) Spring (Selaginellaceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 33, n. 4, p. 561-566, 2012.

SILVA, F. S. **Estudo fitoquímico e farmacológico de *Lippia thymoides* Mart. & Schauer (Verbenaceae)**. 2012. 173 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2012.

SILVA, M. J. D. et al. Avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana dos extratos e frações orgânicas de *Mimosa caesalpinifolia* Benth. (Mimosaceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 33, n. 2, p. 267-274, 2012.

SILVA, V. R. L. **Desenvolvimento de formulações cosméticas hidratantes e avaliação da eficácia por métodos biofísicos**. 2009. 182 f. Tese (Doutorado em Fármaco e Medicamentos) – Universidade de São Paulo, 2009.

SOARES, S. P. et al. Atividade antibacteriana do extrato hidroalcoólico bruto de *Stryphnodendron adstringens* sobre microorganismos da cárie dental. **Revista Odonto Ciência**, Porto Alegre, v. 23, n. 2, p. 141-144, 2008.

SOUZA, C. M. M. et al. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 351-355, mar./abr. 2007.

SOUZA, L. B. et al. Quantificação de flavonóides nas raízes de *Ureia baccifera* Gaudich (URTICACEAE). **Revista Contexto & Saúde**, Ijuí, v. 10, n. 20, p. 1287-1290, jan./jun. 2011.

SOUZA, R. M. **Atividade antioxidante e antimicrobiana de plantas da caatinga**. 2015. 106 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

WETTASINGHE, M.; SHAHIDI, F. Evening primrose meal: a source of natural antioxidants and scavenger of hydrogen peroxide and oxygen-derived free radicals. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 47, n. 5, p. 1801-1812, maio 1999.

CAPÍTULO 2

VERIFICAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE GOIABEIRA (*PSIDIUM GUAJAVA L.*) SOBRE LEVEDURAS DO GÊNERO *CANDIDA SP*

Data de aceite: 01/10/2020

Crislaine Fernandes Correa

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal
– FACIMED

Renata Vieira Dorigon

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal
– FACIMED.

Kelli Fabiane Moreira de Freitas

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal,
Academia de Ciências e Tecnologia de São
José do Rio Preto- AC&T.

RESUMO: Devido à baixa eficácia, o efeito tóxico e a resistência dos fungos aos atuais antifúngicos, há uma crescente preocupação para a descoberta de novos fármacos. Um exemplo disso é o uso disseminado do fluconazol que levou à resistência da *Candida krusei* com base em estudos *in vitro*. A folha da goiabeira (*Psidium guajava L.*) é conhecida pela cultura indígena por tratar várias patologias como diarreia, disenteria, gastrite e cólica de intestino, tendo outros usos relatados como antibacteriano e antifúngico. O presente estudo verificou em meio de cultura a atividade antifúngica do óleo essencial das folhas de goiabeira sobre leveduras das espécies de *Candida albicans*, *C. krusei* e *C. glabrata*. Foram utilizadas três amostras de cepas do gênero *Candida sp.* de relevância clínica, na qual a *C. albicans* pura de padrão comercial e as demais foram obtidas

de uma coleção de culturas microbianas de um laboratório particular. O óleo essencial obtido por hidrodestilação foi impregnado em discos de difusão estéreis, onde verificou a presença de um alo de inibição de 13mm para a *Candida glabrata*. Realizou-se o controle positivo com os fármacos fluconazol e cetoconazol a 1,5mg/ml e 2,0mg/ml respectivamente. Constatou-se a baixa suscetibilidade das cepas *C. krusei* e *albicans* frente ao fluconazol, conforme relata a literatura. Os resultados indicaram que há possibilidades de utilização do *Psidium guajava L.* como fonte de pesquisa para novos medicamentos.

PALAVRAS - CHAVE: Inibição. *Psidium guajava*. *Candida sp.*

VERIFICATION OF ANTIFUNGAL POTENTIAL OF ESSENTIAL OIL GUAVA LEAVES (*PSIDIUM GUAJAVA L.*) ON GENDER YEAST *CANDIDA SP*

ABSTRACT: Due to the low efficacy, toxic effect and resistance of fungi to the current antifungal, there is a growing concern for the discovery of new drugs. An example of this is the widespread use of fluconazole, which led to the resistance of *Candida krusei* based on *in vitro* studies. The guava leaf (*Psidium guajava L.*) is known for indigenous culture because it treats various pathologies such as diarrhea, dysentery, gastritis and intestinal colic, and other uses are reported as antibacterial and antifungal. The present study verified in the culture medium the antifungal activity of the essential oil of the guava leaves on yeasts of the species of *Candida albicans*, *C. krusei* and *C. glabrata*. Three samples of strains of the genus *Candida sp.* of clinical relevance, in

which pure *C. albicans* of commercial standard and the others were obtained from a collection of microbial cultures of a private laboratory. The essential oil, obtained by hydrodistillation, was impregnated in sterile diffusion discs, where it verified the presence of a 13mm inhibition alloy for *Candida glabrata*. Positive control was performed with fluconazole and ketoconazole at 1.5mg/ml and 2.0mg/ml, respectively. The low susceptibility of *C. krusei* and *C. albicans* strains to fluconazole was observed, as reported in the literature. The results indicated that there are possibilities of using *Psidium guajava* L. as a research source for new drugs.

KEYWORDS: Inhibition. *Psidium guajava*. *Candida* sp.

1 | INTRODUÇÃO

Várias espécies de *Candida* estão implicadas na candidíase, podendo acometer a flora da pele, das mucosas e do trato gastrointestinal. Os agentes encontrados mais frequentemente são a *Candida albicans*, *C. tropicallis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondi*, e *C. dubliniensis* (BROOKS et al., 2012).

A microbiota da boca ou do trato genititário inibe naturalmente patógenos como fungos. Uma vez que o fungo não é eliminado por drogas antibacterianas, ele cresce demasiadamente no tecido mucoso, aproveitando-se da microbiota que se encontra inibida pela ação dos antibióticos convencionais (TORTORA; FUNKE; L., 2005).

Conforme Murray et al. (2004), as infecções podem variar em nível e local, podendo ser superficial de pele e mucosa ou sistêmica, eventualmente fatais. Alguns fatores de risco estão ligados à candidíase, como a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), gravidez, diabetes, idade, neoplasias, hemopatias assim como antibioticoterapia, corticoidoterapia, antilácticos, cirurgia de transplantes e ambientes hospitalares contaminados (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Crescentemente se estudam os fatores de virulência dos fungos e, no caso de *C. albicans*, pode-se enfatizar, dimorfismo (variações de antígenos da parede); adesina, produção de enzimas (proteínas e fosfolipases) e *switching* (variações fenotípicas) (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

Quanto ao tratamento da *Candida* nas formas mucocutâneas e de outras, geralmente consiste em nistatina tópica, cetoconazol ou fluconazol orais (BROOKS et al., 2012), (KATZUNG, 2005). O cetoconazol é um agente fungistático, porém dependendo da dose, pode ser fungicida, atuando contra diversas infecções clínicas incluindo a *Candida* sp. Seu mecanismo de ação consiste em inibir a síntese do ergosterol, ou outros esteróis, agindo também na inibição da biossíntese de triglicerídeos e fosfolípidios. Na *Candida albicans*, inibe a modificação dos blastóforos na forma micelial invasiva (KOROLKOVAS, 2006).

O cetoconazol diferencia-se do fluconazol e do itraconazol, devido sua maior propensão a inibir as enzimas do citocromo P450 humano, tendo menor seletividade para o citocromo P450 fúngico, aumentando assim sua toxicidade (KATZUNG, 2003).

Em pacientes com candidíase nas formas de mucocutânea crônica foi constatado a ocorrência de náuseas ou prurido em cerca de 3% dos pacientes em uso de cetoconazol, e

além desses pode se destacar a ginecomastia, elevação dos níveis das enzimas hepáticas e hepatites (BROOKS et al., 2012). O tratamento com cetoconazol tem sido restrito não apenas pelas interações medicamentosas e efeitos secundários indesejados, mas também em virtude da sua baixa janela terapêutica.

“O fluconazol é um agente antifúngico bis-triazólico, com atividade sobre várias espécies de fungos causadores de micoses profundas e mucocutâneas [...]” (KOROLKOVAS, 2006). Possui boa biodisponibilidade por ser mais hidrossolúvel, permitindo a sua administração intravenosa, além da via oral. Apresenta menos interações farmacológicas, em virtude à menor interação com as enzimas microssomais hepáticas, comparado a todos os azóis (KATZUNG, 2003).

O uso disseminado do fluconazol levou à resistência da *Candida krusei*, *C. glabrata* e *C. lusitanae*, com base em estudos *in vitro* (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2010), (BROOKS, et al., 2012), (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2009). Diante desses fatos, a busca por novos compostos ativos aumentou a procura de plantas com propriedades terapêuticas (DE ALENCAR MENEZES, 2009).

As plantas constituem-se de uma infinidade de recursos com potencial terapêutico. Segundo o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PPNPMF), no Brasil há uma grande biodiversidade de plantas medicinais, cujo uso é muito comum entre as práticas culturais das comunidades, sendo esta variedade biológica associada aos saberes empíricos, de forma que existem vários medicamentos ainda inexplorados dentro desta biodiversidade (ROBBERS; SPEEDIE; TYLER, 1997), (SIMÕES et al., 2007).

O *Pisidium guajava* L. (goiabeira) é uma árvore de pequeno porte, do grupo das Mirtáceas, nativo de áreas tropicais e subtropicais em diversas partes do mundo, adaptando-se a diferentes condições climáticas, embora prefira climas secos (RICHARDSON; REJMÁNEK, 2011). É capaz de produzir produtos químicos que podem ser divididos em primários e secundários. Os primários (macromoléculas) são essenciais a todos os seres vivos que são os lipídeos, protídeos e glicosídeos, com importância vital para a planta, enquanto que os secundários (micromoléculas) são responsáveis pela atividade biológica, atuando na defesa e sendo encontrados em baixas concentrações (SIMÕES et al., 2007).

Em relação a composição química secundária, conforme relataram Alonso (1998); Pino (2001) *apud* Carvalho et.al., (2002) as folhas apresentam “taninos, óleos essenciais (cariofileno, nerolidiol, β -bisaboleno, aromadendreno, p-selineno, α -pipeno e 1,8-cineol), triterpenóides (ácido oleânico, ácido ursólico, ácido catecólico, ácido guayavólico, ácido maslínico, ácido elágico) e β -sitosterol.”

Seu uso é tradicionalmente conhecido pela cultura indígena por tratar várias patologias como diarreia, disenteria, gastrite e cólica de intestino, tendo outros usos relatados como antibacteriano e antifúngico (GUTIÉRREZ; MITCHELL; SOLIS, 2008), (PREETHI; DEVANATHAN; LOGANATHAN, 2010), (ALVES et al., 2006), (BEATRIZ et al., 2012), (MORAIS-BRAGA et al., 2017). Outros estudos realizados por Wu, et al., (2009),

demonstraram um efeito hipoglicemiante, enquanto que Zahin; Ahmad; Aqil, (2017) constataram um efeito antioxidante e antimutagênico.

O presente estudo teve como objetivo analisar em meio de cultura *in vitro*, a atividade antifúngica do óleo essencial de folhas de *Psidium guajava* L. sobre as espécies de leveduras de *Candida albicans*, *C. krusei* e *C. glabrata*.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo de caráter experimental, na qual “[...] o investigador cria uma situação isolada em um ambiente artificial com variáveis elaboradas hipoteticamente” (FACHIN, 2005), e descritivo, onde “[...] os fatos são observados, registrados, analisados, classificados e interpretados, sem que o pesquisador interfira neles” (ANDRADE, 2006).

Foram utilizadas três amostras de cepas do gênero *Candida* de relevância clínica de acordo com Lacaz et al. (2002) e Souza; Neufeld (2016), sendo a espécie *Candida albicans* (ATCC 000031) pura de padrão comercial, da marca Laborclin®, enquanto que a *C. krusei* e *C. glabrata*, foram cedidas de uma coleção de culturas microbianas de um laboratório particular de Cacoal. A identificação destas se deu através do Chromagar *Candida* da marca Laborclin® (DE ARAUJO et al., 2007), que é adequado para o isolamento e identificação das espécies de *Candida albicans*, *C. krusei* e *C. glabrata*.

As folhas de goiabeira foram colhidas no município de Espigão do Oeste- RO, no mês de outubro, no período da manhã entre as 5 e 6 horas, coletou-se do terço médio da planta, em dias ensolarados e analisadas em laboratório para confirmação da espécie. O óleo essencial foi obtido por hidrodestilação após a lavagem das folhas frescas, pesagem das partes sólidas (60g/500ml de água destilada) e submissão em aparelho de Clevenger modificado, com controle da temperatura a menos de 100°C. O hidrolato obtido foi submetido em funil de Bromo para a separação das fases e obtenção do óleo essencial. A metodologia foi adaptada de Lima et al. (2009).

O preparo do Chromagar *Candida* se deu de acordo com as instruções do fabricante. Cada isolado foi subcultivado neste meio e incubado a 30°C por 48 horas. A visualização das placas e análise dos resultados sucedeu-se pela interpretação da morfologia e da pigmentação das colônias (DE ARAUJO et al., 2007), sendo transferidos os microrganismos a um meio nutricional pré-estabelecido. A concentração dos microrganismos diluídos em soro fisiológico foi de 0,5, segundo a escala de turvação McFarland que corresponde a 1,5x10⁸ unidades formadoras de colônias (UFC) /mL, como recomenda o documento M44-A2 (NCCLS, 2004).

Utilizou-se discos de difusão em papel estéreis de 6 mm, onde foi impregnado o óleo essencial da planta. Cada amostra das espécies de *Candida* foram semeadas separadamente em placas de Petri com ágar-peptona dextrose (Sabouraud) por espalhamento. Após, impregnou-se três discos brancos estéreis com o óleo essencial, na quantidade de 15ul,

o cetoconazol solução 2mg/ml e fluconazol solução 1,5mg/ml para o controle positivo nas quantidades de 15ul, correspondendo a 25ug de fármaco, segundo o documento M44-A2 (NCCLS, 2004). O estudo foi realizado em duplicata e as zonas de inibição foram medidas com paquímetro analógico (FONSECA; FRANÇA-BOTELHO, 2010).

O método estatístico sistemático utilizado para a representação dos dados obtidos, foi em forma de tabela, por se constituir de dados alcançados pelas próprias pesquisadoras em números absolutos e/ou percentagens, de acordo com Marconi e Lakatos (1999), gerado pelo Microsoft Excel 2013.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo, foram utilizadas três espécies de *Candida* sp. (*C. Albicans*, *C. krusei* e *C. glabrata*), para o teste de inibição com o óleo essencial do *Psidium guajava* L. Os critérios interpretativos dos alos de inibição foram definidos quanto a suscetível (ST), sensível (SS) e resistente (RS). A categoria suscetível (ST) implicou em uma completa inibição, independentemente do tamanho do alo. Para aqueles que apresentaram um alo, porém com a presença de algumas colônias foi definido como sensível (SS). Definiu-se resistente (RS) para aqueles que não apresentaram nenhum alo de inibição.

Para a leitura dos resultados utilizou-se uma adaptação do documento M44-A2 (NCCLS, 2004), uma vez que nenhum estudo *in vivo* com o óleo essencial foi realizado para a padronização das concentrações recomendadas para o tratamento adequado de uma infecção.

A tabela 1 apresenta os resultados referente ao teste com óleo essencial e o controle positivo com os medicamentos cetoconazol e fluconazol, frente as *Candidas* sp.

Espécies	Óleo essencial (<i>Psidium guajava</i> L.)	Cetoconazol	Fluconazol
<i>C. albicans</i>	SS	ST (20mm)	SS
<i>C. krusei</i>	RS	SS	SS
<i>C. glabrata</i>	ST (13mm)	ST (23mm)	ST (29mm)

(ST) suscetível: completa inibição; (SS) sensível: presença de alo com algumas colônias; (RS) resistente: ausência de alo.

Tabela 1. Inibição de crescimento de leveduras do gênero *Candida* pelo óleo essencial das folhas de *Psidium guajava* L. e pelos antifúngicos cetoconazol e fluconazol.

Fonte: elaborados pelos (as) autores (as) com dados provenientes da pesquisa.

Os resultados encontrados neste estudo foram significativos, uma vez que houve inibição pelo óleo essencial na espécie de *C. glabrata*, com um alo de inibição de 13mm, mostrando-se sensível para a *C. albicans*, e nenhum efeito para a *C. krusei*.

Deve se se considerar que fatores extrínsecos como climáticos (irradiação e temperatura), climático-edáfico (água e gás carbônico) e edáfico (estrutura física do solo, arejamento, nutrientes minerais, pH e microrganismos) podem interferir na produção de produtos termossensíveis da planta, como o óleo essencial. Dentre estes, outros interferentes como idade da planta, época da colheita e período do dia (quantidade de óleo essencial está reduzida ao redor das 12 horas) podem interferir no teor de princípio ativo. (OLIVEIRA; AKISUE; AKISUE, 1998). Com isso a reprodução deste estudo em outras regiões pode levar a diferentes resultados.

Quanto aos medicamentos controle positivo em concentrações proporcionais ao usual, fluconazol e cetoconazol, observou-se que o primeiro teve baixa suscetibilidade para as espécies *C. albicans* e *C. krusei* e mostrou inibição para a *C. glabrata*, enquanto que o segundo mostrou significativa inibição para as espécies *C. albicans* e *C. glabrata* e pouco efetivo para a *C. krusei*, porém é um fármaco pouco seletivo e que ainda apresenta muitos efeitos adversos, restringindo seu uso.

Ressalta-se que estudos anteriores encontraram resultados similares, porém, com uma metodologia diferente, havendo inibição para as espécies de *Candida albicans* e *C. krusei* (ALVES et al., 2006), onde Fonseca e França-Botelho (2010) relataram também a inibição da *C. tropicalis* com as folhas de *Psidium guajava* L., constatando a resistência do fungo frente ao fluconazol.

O uso do chá das folhas de goiaba, comum dentre a prática popular, precisa de cautela, devido seu potencial citotóxico, podendo ocasionar hepatotoxicidade e problemas renais como relataram, Beatriz, et al., (2012). Em razão do seu efeito hipoglicemiante, relatado por Wu, et al., (2009), o chá deve ser evitado por diabéticos que fazem uso de medicamentos que diminuem os níveis de glicose, podem ocasionar um efeito potencializado ou sinérgico, causando maiores complicações.

4 | CONCLUSÃO

A candidíase por décadas tem sido um problema relatado em diversas partes do mundo, especialmente pela capacidade da *Candida* de produzir dimorfismo e variações fenotípicas. O tratamento torna-se cada vez mais ineficaz devido ao uso disseminado dos fármacos usuais causando resistência, tornando-se necessária a busca por novos compostos ativos capazes de inibir seu crescimento. O resultado deste e outros estudos demonstram o potencial antifúngico das folhas *Psidium guajava* L., frente as cepas de *Candida*, sugerindo como uma alternativa futura para o tratamento ou o uso associado a outros fármacos.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Pollianna M. et al. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* Linn.(goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação in vitro. **Rev Bras Farmacogn**, v. 16, n. 2, p. 192-196, 2006.
- ANDRADE, Maria Margarida de. **Introdução à metodologia do trabalho científico**: elaboração de trabalhos na graduação. 7 ed. São Paulo: Atlas, 2006. p.124.
- BEATRIZ, Padrón-Márquez et al. Antifungal activity of *Psidium guajava* organic extracts against dermatophytic fungi. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 6, n. 41, p. 5435-5438, 2012.
- BROOKS, Geo. F. et al. **Microbiologia Médica**: de Jawetz, Melnick e Adelberg. 25. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p.647-649
- BRUNTON, Laurece L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **Goodman e Gilman**: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.p.1108-10.
- CARVALHO, Alessandra de Albuquerque Tavares et al. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos hidroalcoólicos de *Psidium guajava* L. sobre bactérias gram-negativas. **Acta Farm Bonaerense**, v. 21, n. 4, p. 255-258, 2002.
- DE ARAUJO, Crystiane Rodrigues et al. Identificação das leveduras do gênero *Candida* por métodos manuais convencionais e pelo método Cromógeno Chromagar *Candida*. **Revista de Patologia Tropical**, v. 34, n. 1, 2007.
- FACHIN, Odília. **Fundamentos de metodologia**. 5 ed. São Paulo: Saraiva, 2005. p.148.
- FONSECA, Joice de Freitas; FRANÇA-BOTELHO, Aline do Carmo. Atividade antifúngica do extrato de folhas de *Psidium guajava* sobre leveduras do gênero *Candida*. **Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**, v. 51, n. 1, p. 24-26, 2010.
- GUTIÉRREZ, Rosa Martha Pérez; MITCHELL, Sylvia; SOLIS, Rosario Vargas. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal of ethnopharmacology**, v. 117, n. 1, p. 1-27, 2008.
- KATZUNG, Bertram G. (Ed.). **Farmacologia**: básica e clínica. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.p. 655,709-12-14.
- KATZUNG, Bertram G. (Ed.). **Farmacologia**: básica e clínica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.p. 911.
- KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico guanabara**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.18.17-18.19.
- LACAZ, Carlos da Silva et al. **Tratado de micologia médica Lacaz**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p. 151-53,618-21.

LIMA, Rafaela Karin et al. Caracterização química do óleo essencial de folhas de goiabeira (*Psidium guajava* L.) e seus efeitos no comportamento da lagarta-do-cartucho do milho *Spodoptera frugiperda* (JE Smith, 1797) (Lepidoptera: Noctuidae). **Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v. 33, p. 1777-1781, 2009.

MARCONI, Maria de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Técnicas de pesquisa**. 4. ed. São Paulo: Atlas, 1999. p.39.

MORAIS-BRAGA, Maria FB et al. Phenolic composition and medicinal usage of *Psidium guajava* Linn.: Antifungal activity or inhibition of virulence?. **Saudi journal of biological sciences**, v. 24, n. 2, p. 302-313, 2017.

MURRAY, Patrick R. et al. **Microbiologia médica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 626.

MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p.732-733.

NCCLS. Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline. NCCLS document M44-A [ISBN 1-56238-532-1]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.

OLIVEIRA, Fernando de; AKISUE, Gokithi; AKISUE, Maria Kubota. **Farmacognosia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 1998.p.7-9.

PPNPMF. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 1.ed. Brasília, DF, 2009. p.49.

PREETHI, R.; DEVANATHAN, V. Vimal; LOGANATHAN, M. Antimicrobial and antioxidant efficacy of some medicinal plants against food borne pathogens. **Advances in Biological Research**, v. 4, n. 2, p. 122-125, 2010.

RICHARDSON, David M.; REJMÁNEK, Marcel. Trees and shrubs as invasive alien species—a global review. **Diversity and Distributions**, v. 17, n. 5, p. 788-809, 2011.

ROBBERS, James E.; SPEEDIE, Marilyn k.; TYLER, Varro E. **Farmacognosia e farmacobiocnologia**. São Paulo: Premier, 1997.p.15.

SIMÕES, Claudia Maria Oliveira et al (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Ufrgs, 2007.p.45.

SOUZA, Marcelo Duarte; NEUFELD, Paulo Murillo. Infecções fúngicas nosocomiais correlacionadas a *Candida* spp.: incidência e distribuição de espécies na região metropolitana do Rio de Janeiro. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 4, n. 4, p. 97-110, 2016.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; L., Christine. **Microbiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

TRABULSI, Luis Rachid; ALTERTHUM, Flavio (Ed.). **Microbiologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.p.495-497.

WU, Ju-Wen et al. Inhibitory effects of guava (*Psidium guajava* L.) leaf extracts and its active compounds on the glycation process of protein. **Food chemistry**, v. 113, n. 1, p. 78-84, 2009.

ZAHIN, Maryam; AHMAD, Iqbal; AQIL, Farrukh. Antioxidant and antimutagenic potential of *Psidium guajava* leaf extracts. **Drug and chemical toxicology**, v. 40, n. 2, p. 146-153, 2017.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE NOOTRÓPICA DA QUERCETINA OBTIDA DE *ACMELLA CILIATA* EM ANIMAIS COM ALZHEIMER POR STREPTOZOTOCINA

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 05/08/2020

Mateus Henrique Hornburg de Paula

Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI –
Escola de Ciências da Saúde
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/1300226529705484>

Bruno Zipperer Surkamp

Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI –
Escola de Ciências da Saúde
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/2367070464538025>

Felipe Arão Nunes

Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI –
Escola de Ciências da Saúde
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/3747969821647465>

Maique Weber Biavatti

Universidade Federal de Santa Catarina,
UFSC, CCS, Departamento de Ciências
Farmacêuticas. Laboratório de Farmacognosia
Florianópolis – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/1766977536282278>

Narjara Silveira

Universidade Federal de Santa Catarina,
UFSC, CCS, Departamento de Ciências
Farmacêuticas. Laboratório de Farmacognosia
Florianópolis – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/7044422902208491>

Márcia Maria de Souza

Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI
– Escola de Ciências da Saúde – Núcleo
de Investigação químico/farmacêutica NIQFAR
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/1280385451780659>

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa ainda sem cura cujo tratamento é baseado no uso de anticonilesterásicos, os quais exibem uma série de efeitos adversos, além de ser paliativo, induzindo muitas vezes a não adesão ao tratamento. A busca por novas moléculas com potencial anti-alzheimer é frequente no mundo inteiro. O Objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da quercetina, um flavonoide obtido da planta *Acmella ciliata*, sobre os déficits cognitivos em camundongos (25-30g 3 meses/ n=10) submetidos a DA experimental. Foram utilizados camundongos Swiss, submetidos ao modelo de DA induzida quimicamente por estreptozotocina (STZ/2,5mg/mL) administrada pela via intracerebroventricular (i.c.v) em duas doses. Os animais foram divididos em 5 grupos distintos: G1-STZ/veículo, G2-STZ/Quercetina 30mg/kg, G3/STZ/Rivastigmina 0,5mg/kg, G4/SHAM (falsos operados) e G5/NAIVE (animais normais, sem intervenção). Os tratamentos foram feitos por 15 dias. Os grupos foram submetidos a testes comportamentais como o teste do campo aberto (TCA), para avaliação de deambulação, e testes de memória como o teste de reconhecimento de objetos (TRO) e esQUIVA inibitória (TEI). Os resultados demonstraram

que o tratamento com a quercetina promoveu de forma significativa a reversão dos déficits de memória induzidos pela STZ quando comparado ao grupo controle, nos dois testes de memória. Também mostraram que não houve alterações significativas entre os grupos nos testes de deambulação. Os resultados obtidos corroboram com resultados da literatura sobre os efeitos nootrópicos da quercetina no que tange a reversão dos déficits cognitivos em animais com DA, induzida por STZ ou outros indutores, e apontam o potencial terapêutico do composto na terapêutica do Alzheimer.

PALAVRAS - CHAVE: Quercetina, Alzheimer, Estreptozotocina, Flavonoide, *Acmella ciliata*.

EVALUATION OF NOOTROPIC ACTIVITY OF QUERCETIN OBTAINED FROM *ACMELLA CILIATA* IN ANIMALS WITH ALZHEIMER BY STREPTOZOTOCIN

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that has no cure. It's treatment is based on the use of anticholinesterase inhibitors, which exhibit a series of adverse effects, in addition to being palliative, often inducing non-adherence to treatment. The search for new molecules with anti-alzheimer's potential is frequent worldwide. The aim of this study was to evaluate the effects of quercetin, a flavonoid obtained from the plant *Acmella ciliata*, on cognitive deficits in mice (25-30g 3 months/n = 10) submitted to experimental AD. Swiss mice were used, submitted to chemically induced intracerebroventricular (i.c.v) streptozotocin (STZ) DA model (STZ/2.5mg/mL) in two doses. The animals were divided into 5 groups: G1-STZ/vehicle, G2-STZ/Quercetin 30mg/kg, G3/STZ/Rivastigmine 0.5mg/kg, G4/SHAM (false operated) and G5/NAIVE (normal animals, with no intervention). The treatments were done for 15 days. The groups were subjected to behavioral tests such as the open field test (TCA), to evaluate ambulation, and memory tests such as the object recognition test (TRO) and inhibitory avoidance (TEI). The results showed that treatment with quercetin significantly promoted the reversal of memory deficits induced by STZ when compared to the control group, in both memory tests. They also showed that there were no significant changes between the groups in the ambulation tests. The results obtained corroborate with literature on the nootropic effects of quercetin with regard to the reversal of cognitive deficits in animals with AD, induced by STZ or other inducers, and point out the compound's therapeutic potential in Alzheimer's therapy.

KEYWORDS: Quercetin, Alzheimer, Streptozotocin, Flavonoid, *Acmella ciliata*.

1 | INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência nos idosos, sendo uma desordem neurodegenerativa progressiva que apresenta déficits cognitivos, como a perda de memória, como sintoma diagnóstico. Nessa doença, dois achados histopatológicos no cérebro dos pacientes são clássicos: os depósitos de placas de β -amiloide ($A\beta$), oriundos de alterações proteolíticas na lise da proteína precursora amiloide (APP), e os emaranhados neurofibrilares, oriundos da hiperfosforilação da proteína TAU (GAO et al, 2018; REISS et al., 2018). Na DA também está associado alterações no metabolismo energético do cérebro por conta do elevado estresse oxidativo (TÖNNIES; TRUSHINA,

2017), neuroinflamação (CAL SOLARO; EDISON, 2016), distúrbio na neurotransmissão colinérgica (FERREIRA-VIEIRA et al., 2016), bem como redução do fluxo sanguíneo cerebral. A DA ainda permanece sem cura ou tratamento preventivo, sendo realizado apenas tratamento sintomático, com inibidores da acetilcolinesterase e memantina (um antagonista seletivo dos receptores glutamatérgicos NMDA). Esse tratamento melhora de forma modesta a qualidade de vida dos pacientes, sem gerar reversão do quadro ou redução da velocidade de progressão. Desta forma, a procura por alvos farmacológicos para terapêutica da DA é uma constante, e os modelos animais de DA têm sido amplamente utilizados na pesquisa pré-clínica (TOTA et al., 2010; ZHANG et al., 2020).

É reportado na literatura que os fitocompostos de ocorrência natural encontrados em frutas, vegetais, ervas e sementes podem potencialmente atrasar a neurodegeneração e melhorar a memória e a função cognitiva (OMAR et al., 2017). Fitocompostos como alcalóides, iridoides, fenólicos, terpenos e outros metabólitos secundários das plantas, em humanos e animais, podem melhorar a função cerebral (KIM; KIM; YANG, 2014). Os efeitos desses compostos têm atraído pesquisas nesse campo, para avaliar sua eficácia como agentes nootrópicos (UDDIN et al., 2019).

Nesse contexto, a *Acmella ciliata* pode ser apresentada como um alvo terapêutico para DA. É uma planta da Família Asteraceae também conhecida como *Vernonia condensata*, alcachofra e boldo-baiano. A planta é usada na medicina popular para diversas patologias e possui como fitoconstituintes várias alcanidas bem como compostos fenólicos como a quercetina (3, 5, 7, 3', 4'-pentahydroxyflavone) (Figura 01) (LORENZI; MATOS, 2008; MONDIN et al., 2016).

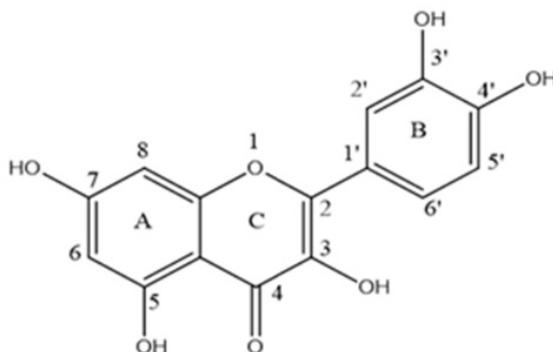


Figura 01 - Esqueleto químico da quercetina.

Fonte: KHAN et al., 2020.

Flavonoides, como a quercetina, são encontrados em diversas frutas e vegetais, e são frequentemente consumidos na dieta humana. Apresentam atividade antibacteriana, anti-inflamatória, antitumoral e antioxidante, além de exercer efeitos protetores contra os déficits na memória (BASTIANETTO; QUIRION, 2002; PEREZ-VIZCAINO; FRAGA, 2018; TOTA et al., 2010). Com relação a quercetina, especificamente, diversos estudos demonstraram o efeito neuroprotetor desta molécula em modelos animais de Alzheimer, através de mecanismos que incluem inibição da agregação β -amiloide, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, inibição da hiperfosforilação da proteína tau e melhora na disfunção mitocondrial (TOTA et al., 2010; ZHANG et al., 2020).

Para a avaliação pré-clínica de moléculas candidatas a terapêutica do Alzheimer, vários modelos farmacológicos são utilizados. A injeção de STZ pela via intracerebroventricular em camundongos mimetiza os aspectos patológicos da DA. Esse procedimento gera alterações do metabolismo cerebral energético e da glicose, por inibir a função do receptor de insulina, levando a déficits progressivos de memória e aprendizado. Também é reportado que a STZ reduz os níveis de colina-acetiltransferase no hipocampo, diminuindo consequentemente a síntese de acetilcolina, além de gerar danos ao sistema septohipocampal. É considerado um modelo apropriado para o estudo de demência do tipo Alzheimer em camundongos (DRUMMOND; WISNIEWSKI, 2017; TOTA et al., 2010).

Desta forma, o objetivo deste estudo é avaliar a atividade nootrópica da Quercetina, um flavonoide obtido da planta *Acmela ciliata* em animais submetidos a DA experimental induzida por STZ.

2 | METODOLOGIA

2.1 Animais e questões éticas

Foram utilizados camundongos Swiss fêmeas (25,30g) de 3 meses. Os animais foram obtidos do Biotério Central da UNIVALI e mantidos em condições controladas de temperatura (21-23°C), humidade (60-65%) , e ciclo claro-escuro de 12 horas. Os animais foram alojados em caixas moradia (6 por caixa) com água e alimentação *Ad libidum*, exceto durante a realização dos testes comportamentais. Todos os procedimentos experimentais descritos foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética de Uso de Animais da Universidade do Vale do Itajaí (CEUA) sendo aprovados com Parecer CEUA/UNIVALI: 34/2016.

2.2 Indução da DA pela infusão de Estreptozotocina (STZ-icv)

Para a indução da DA os experimentos foram realizados conforme descrito por Berté et al 2018. A STZ foi administrada através da via intracerebroventricular (i.c.v) sob anestesia (Xilazina/Ketamina 1.0 mg/mL i.p.). Inicialmente foi injetado na região superior da cabeça de cada animal um anestésico local contendo agente vasoconstrictor (Xylestesin

2% s.c.), seguido de uma incisão para remoção de tecidos e exposição da calota craniana. Na sequência os animais foram submetidos à infusão i.c.v de uma solução 2,5 mg/mL de STZ sendo administrado um volume de 2,5µL utilizando-se uma microseringa de Hamilton® acoplada a um sistema de microcânula com uma agulha na extremidade. Após 48 horas da primeira infusão da STZ, o método foi repetido. O local determinado para a infusão foi baseado na fissura bregma, sendo que o sítio da injeção foi 1 mm para a direita ou esquerda do ponto central das fissuras do crânio, diretamente no ventrículo cerebral. Um Grupo de animais (SHAM) sofreram os mesmos procedimentos porém receberam infusão de liquor artificial no qual a STZ foi dissolvida. Esse grupo foi utilizado como controle cirúrgico para demonstrar que a metodologia de infusão icv não promove alteração comportamental.

2.3 Tratamentos

Os animais foram divididos em grupos distintos conforme tratamento: G1-STZ/veículo, G2-STZ/Quercetina 30mg/kg, G3-STZ/Rivastigmina 0,5mg/kg. G4/SHAM (falsos operados) e G5/NAIVE (animais normais introduzidos na pesquisa nos dias dos testes, sem intervenções). Os tratamentos com quercetina e rivastigmina iniciaram um dia após a segunda infusão de STZ e se mativeram por 15 dias. Os tratamentos foram respectivamente feitos por via oral.

Os animais foram submetidos a testes comportamentais de deambulação, como o Teste de Campo Aberto (TCA), e de memórias aversiva (Teste da Esquiva Inibitória/TEI) e espacial (Teste de Reconhecimento de Objetos/TRO). Cada animal foi avaliado isoladamente durante os testes.

2.4 Teste de campo aberto (TCA)

Desenvolvido por Hall et al. (1934), o teste de campo aberto consiste em posicionar o animal em uma arena, circular ou quadrada, com assoalho graduado para que a locomoção seja quantificada. Avaliou-se o estado emocional do animal por meio de dois parâmetros: a defecção e a locomoção (*crossings* e *rearings*). Para o modelo de DA, foi utilizado o TCA para garantir que a mobilidade dos animais estava preservada e não alteraria os resultados dos testes de memória.

2.5 Teste de esquiva inibitória (TEI)

Consiste em um processo de aprendizagem rápido, envolvendo uma sessão de treino e outra de teste. Apresenta-se como testes de *step-down advance* e *step-trough* os quais são realizados por meio de aferição do tempo de latência para que o animal desça de uma plataforma ou cruze compartimentos, respectivamente (ANGLADE et al., 1994). No teste de *step-down advance*, realizado no presente estudo, o animal é colocado em um aparato constituído de uma plataforma e um assoalho com barras metálicas. No treino, o animal é colocado na plataforma, que pode estar entre 4 a 8 cm acima do assoalho e, assim que o animal coloca as 4 patas no assoalho, é acionado por 2 segundos um choque de

0.4 amperes. Na sessão de teste, realizada 24 horas após o treino, o animal é recolocado na plataforma, sendo registrada a latência para que o mesmo desça da plataforma, sendo então esse valor comparado com o resultado da fase de treino (ANGLADE et al., 1994; MISANE et al., 1998). A diferença das latências de descida entre treino e teste são considerados índices de memória.

2.6 Teste de reconhecimento de objetos (TRO):

Também conhecida como tarefa de reconhecimento de objetos, o TRO consiste em um teste comportamental utilizado para acessar memórias declarativas em roedores, permitindo avaliação de várias etapas da memória. Baseia-se na tendência natural de exploração de roedores e pode ser aplicado em 3 dias. No primeiro dia, o roedor é colocado para explorar o aparato (campo aberto) por 10 min. No segundo dia o animal é exposto a dois objetos, geralmente idênticos, para habituação ao ambiente. No período de 10 minutos é registrado o tempo em que o animal fica nas proximidades de cada objeto interagindo com os mesmos. No terceiro dia, há substituição de um dos objetos por outro totalmente diferente o qual o animal não tenha tido contato anteriormente e é cronometrado por 10 minutos o tempo de interação para cada objeto, o familiar e o novo. Se houver preservação adequada da memória, há tendência de que o roedor explore mais o objeto novo, em detrimento do anteriormente conhecido (LUEPTOW, 2017).

3 | RESULTADOS

3.1 Efeito dos tratamentos em camundongos com demência induzida por streptozotocina submetidos ao teste de campo aberto:

Os resultados relacionados aos parâmetros comportamentais dos animais no TCA são demonstrados na figura 02. Os resultados demonstram que não foram observadas alterações estatísticas do número de atividades exploratórias (rearings) (Figura 02A) e de cruzamentos (crossings) (Figura 02B) em nenhum dos grupos experimentais, sugerindo que os tratamentos não alteram a performance motora dos animais e tão pouco produzem efeitos inespecíficos que pudessem comprometer os testes de memória.

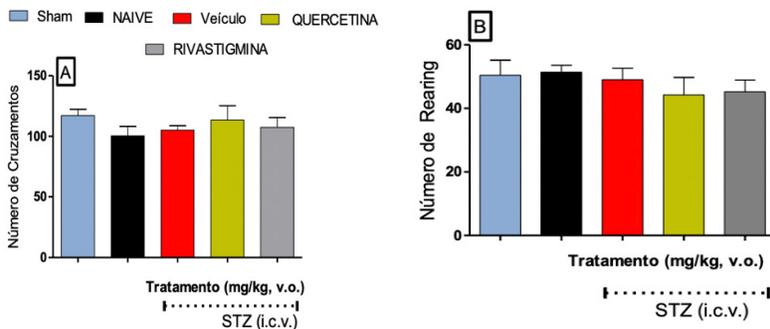


Figura 02 - Efeito dos tratamentos sobre os parâmetros comportamentais: (A) número de cruzamentos (*crossings*) e (B) número de atividades exploratórias (*rearings*), de animais submetidos ao Teste do Campo Aberto. Cada coluna representa a média dos experimentos seguida do respectivo Erro Padrão da Média (EPM). N=10 animais por grupo.

3.2 Efeito dos tratamentos em camundongos com demência induzida por estreptozotocina submetidos ao teste da esquiwa inibitória:

Os resultados encontrados na figura 03 referem-se aos experimentos realizados com os animais para avaliar a memória da esquiwa inibitória. No plano A encontramos os resultados referentes aos efeitos dos tratamentos nas sessões de treino e teste e no plano B somente os resultados dos tratamentos nas sessões de teste. Os resultados demonstram que a STZ provoca déficit de memória da esquiwa inibitória conforme apresentado pelo grupo veículo. Animais desse grupo não tem aprendizagem uma vez que não se encontra diferenças significativas entre as sessões de treino e teste. Entretanto, animais tratados com quercetina ou rivastigmina tiveram reversão dos déficits cognitivos induzidos pela STZ de forma estatisticamente significativa, quando comparada com o grupo tratado com veículo (controle positivo). Os resultados nos permitem ressaltar que os efeitos da quercetina se mostraram superiores aos da rivastigmina, fármaco este usado no tratamento do Alzheimer.

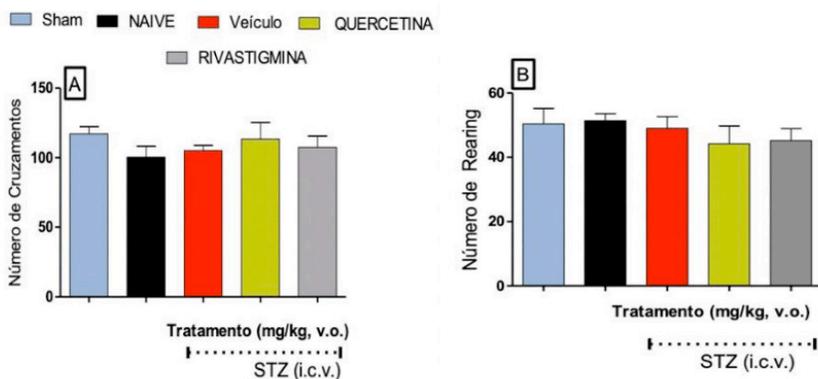


Figura 03 - Efeito dos tratamentos sobre déficit de memória induzido por estreptozotocina no teste da esquiwa inibitória. A) é apresentada a sessão de treino (barras claras) e teste (barras coloridas) e B) somente a sessão de teste. Asteriscos (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$) denotam diferenças estatísticas entre treino e teste para um mesmo tratamento e # (# $p < 0.05$, ## $p < 0.01$) denotam diferenças estatísticas entre os tratamentos e o grupo tratado com veículo (controle negativo). Cada barra representa as medianas dos experimentos e os intervalos interquartís (25-75). Teste não paramétrico de Kruskal Wallis seguidos de teste de Dunns. STZ = estreptozotocina.

3.3 Efeito dos tratamentos em camundongos com demência induzida por estreptozotocina submetidos ao teste do reconhecimento de objetos:

Os resultados relacionados ao teste do reconhecimento de objetos (TRO) estão apresentados na figura 04. Os resultados demonstram que o índice de reconhecimento de objetos no TRO foi estatisticamente aumentado nos animais tratados com quercetina e rivastigmina, quando comparados ao grupo tratado com veículo. Os resultados ainda demonstram que também nesse teste de memória os efeitos do composto sobre a memória dos animais com DA, é superior ao índice dos animais tratados com rivastigmina.

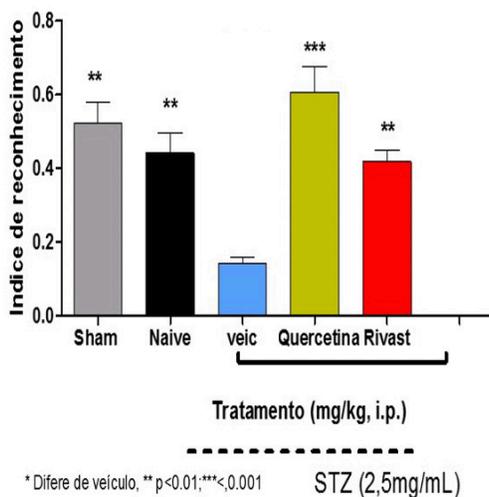


Figura 04 - Efeito dos tratamentos no déficit de memória induzido por streptozotocina no teste de reconhecimento de objetos. Cada barra representa a média dos experimentos seguidos dos EPs. Asteriscos (**p<0,01, ***p<0,05) denotam diferenças significativas quando comparadas ao controle (veículo). ANOVA seguido de teste de Dunett.

4 | DISCUSSÃO

A melhora cognitiva, evidenciada por resultados promissores em testes que avaliam funções de aprendizado e memória, nos animais submetidos a DA experimental e tratados com quercetina, foi evidenciada pelos resultados do presente estudo. Os efeitos nootrópicos do composto são reproduzíveis e confirmados por outros ensaios pré-clínicos com diferentes metodologias e modelos animais de DA.

A pesquisa sobre os efeitos nootrópicos da quercetina iniciou-se há algum tempo. Tota et al. (2010) avaliaram o efeito do tratamento preventivo com quercetina em grupos de camundongos com DA induzida também com STZ tratados com 2,5, 5 e 10mg/kg do composto por 21 dias, iniciando no primeiro dia de injeção de STZ. Além da avaliação dos efeitos do composto sobre a memória aversiva da esquiwa inibitória, a qual foi realizada no presente estudo, o efeito nootrópico do flavonoide foi avaliado no aprendizado espacial através do labirinto aquático de Morris e ocorreu de forma dose-dependente. Os autores relatam que os animais tratados com o composto tiveram melhor desempenho do que animais controle tratados com veículo ao localizar a plataforma submersa. Os autores também observaram que no TEI o tratamento com quercetina (5 e 10mg/kg) aumentou significativamente o tempo de latência de descida da plataforma nas sessões de teste em comparação com sessões de treino. Também da mesma forma que no presente estudo. O tratamento com a quercetina nas diferentes doses não alterou a atividade locomotora dos animais (TOTA et al., 2010). Nossos resultados corroboram com os resultados prévios

obtidos por Tota e colaboradores, e demonstram que já aos 15 dias de tratamento com o composto há melhora do déficit cognitivo induzido pela STZ.

Zhang et al. (2020) realizaram revisão sistemática de estudos pré-clínicos do uso da quercetina em diferentes modelos animais da doença de Alzheimer. Os 14 estudos avaliados utilizaram 5 principais modelos animais de DA, sendo que todos os modelos foram diferentes do modelo por STZ: injeção de β -amiloide, indução por lipopolissacarídeo (LPS), indução por pentilenotetrazol (PTZ), senescência acelerada e APP/PS1/tau-transgênica. Cada um desses modelos apresenta aspectos únicos, que permitem avaliar questões específicas da eficácia da substância testada. A injeção de β -amiloide induz acúmulo e deposição desta no cérebro dos animais, mas não reproduz o processo neurodegenerativo progressivo do Alzheimer (LI et al., 2019). Os modelos induzidos por droga (LPS e PTZ) induzem neurodegeneração e perdas cognitivas nos animais, mas não geram as alterações histológicas clássicas que ocorrem na DA (KHAN et al., 2018; RISHITHA; MUTHURAMAN, 2018). Os camundongos com senescência acelerada pertencem a uma espécie com envelhecimento natural rápido, e esse modelo pode mimetizar as perdas cognitivas e alterações patológicas de forma mais semelhante à do paciente com Alzheimer (MORENO et al., 2017). Já os animais transgênicos baseados nas mutações de genes da DA, como os modelos APP/PS1/tau-transgênica, replicam o acúmulo de peptídeo β -amiloide e emaranhados neurofibrilares, induzindo neurodegeneração e disfunções cognitivas. Este último é considerado o modelo mais adequado para estudo da função da proteína tau na ocorrência e progressão da DA. Em todos esses modelos a quercetina melhora as funções de aprendizado e memória, o que foi percebido pela avaliação dos resultados do teste do labirinto aquático de Morris nas diferentes pesquisas avaliadas. Entretanto, cabe ressaltar que o tipo de memória avaliado foi a memória espacial, a qual é hipocampo-dependente, e na progressão da DA os diferentes tipos de memória são totalmente perdidos (JAHN, 2013), o que supõem que outras estruturas além do hipocampo são gradativamente atingidas pelo processo de neurodegeneração (QIANG et al., 2017).

Uma vez que a quercetina se mostrou efetiva em melhorar a memória dos animais nos modelos animais de DA, torna-se fundamental o entendimento dos mecanismos farmacodinâmicos do composto (ZHANG et al., 2020). Então, a compreensão dos mecanismos neuroprotetores da quercetina é essencial para que se encontre a melhor forma de utilizá-la, buscando o benefício máximo. Diversos trabalhos evidenciaram uma inibição da agregação das placas do peptídeo amiloide A β e da formação dos emaranhados neurofibrilares. Sabogal-Guáqueta et al. (2015) evidenciaram considerável redução na quantidade de placas A β extracelulares no hipocampo e amígdala de camundongos transgênicos tratados com quercetina (25mg/kg via intraperitoneal de 48/48 horas por 3 meses). Esses resultados corroboram com os achados anteriores de Wang et al. (2014).

Os efeitos da quercetina podem ser atribuídos a redução do estresse oxidativo, o qual está relacionado a patogenia da DA. Enzimas como superóxido dismutase (SOD) e

glutathiona (GSH), que são importantes antioxidantes que previnem o tecido cerebral de dano oxidativo, e Malondialdeído (MDA), considerado marcador de lesão oxidativa, sofrem alterações pelo tratamento com STZ (TOTA et al. 2010; LI et al. 2019). Li et al. (2019) indicaram que houve redução de MDA e elevação de SOD e GSH nos animais tratados com quercetina. O flavonoide também inibe significativamente o aumento dos níveis de nitrito no cérebro dos camundongos via redução da expressão e atividade do óxido nítrico sintase (NAKAGAWA; OHTA, 2019).

Além desses, mais um mecanismo bioquímico citado para reversão dos déficits cognitivos pela quercetina inclui papel na inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2), uma enzima-chave de inflamação centrais ou periféricas (PATIL et al., 2003; ZHANG et al., 2020).

Essas alterações bioquímicas causadas pela quercetina no cérebro dos animais são responsáveis por menor dano do tecido nervoso. No entanto, a DA promove neurodegeneração por mecanismos que vão além da agregação de placas A β e alterações bioquímicas oxidativas. (PATIL et al., 2003). Outro mecanismo patológico da DA é a redução do fluxo sanguíneo cerebral, no qual a quercetina parece atuar. Segundo Tota et al. (2010), a molécula gera elevação do fluxo sanguíneo do cérebro, restaurando-o de forma significativa. Também as alterações do metabolismo energético do cérebro, estudado pela estimativa do conteúdo cerebral de trifosfato de adenosina (ATP), são atenuadas de forma dose-dependente pela quercetina (TOTA et al., 2010).

Os inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), como a rivastigmina, constituem a abordagem mais efetiva para o tratamento sintomático de pacientes com DA. A AChE degrada a acetilcolina, e encontra-se elevada nos animais tratados com STZ. Estudos também demonstram que a quercetina restaura a atividade adequada da AChE, sendo este outro mecanismo responsável pelos benefícios da molécula na cognição de modelos animais com DA (SUGANTHY et al, 2016).

No presente estudo, a Rivastigmina foi utilizada como controle positivo das ações nootrópicas da quercetina, porém em ambos os testes utilizados o flavonoide apresentou efeito superior a rivastigmina.

5 | CONCLUSÃO

Os resultados em conjunto demonstraram que o flavonoide quercetina exibe efeito nootrópico positivo de forma rápida, impedindo profilaticamente o déficit cognitivo induzido pela STZ nos animais avaliados, em dois testes de memória. Os resultados corroboram com outros estudos da literatura, os quais avaliaram os efeitos da quercetina em modelos de DA diferentes, e apontam para a quercetina como uma molécula com potencial farmacológico na terapêutica do Alzheimer, com propriedades farmacodinâmicas superiores às dos fármacos tradicionais.

REFERÊNCIAS

- ANGLADE, F., *et al.* Opposite effects of cholinergic agents and benzodiazepine receptor ligands in a passive avoidance task in rats. **Neuroscience Letters**, [S.L.], v. 182, n. 2, p. 247-250, dez. 1994.
- BASTIANETTO, S.; & QUIRION, R. Natural extracts as possible protective agents of brain aging. **Neurobiology of Aging**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 891-897, out. 2002.
- CALSOLARO, Valeria; EDISON, Paul. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. **Alzheimer'S & Dementia**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 719-732, 11 maio 2016.
- DRUMMOND, E.; WISNIEWSKI, T.. Alzheimer's disease: experimental models and reality. **Acta Neuropathologica**, [S.L.], v. 133, n. 2, p. 155-175, 26 dez. 2017.
- FERREIRA-VIEIRA, T. H., *et al.* Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 101-115, 22 jan. 2016.
- GAO, Y., *et al.* Tau in Alzheimer's Disease: mechanisms and therapeutic strategies. **Current Alzheimer Research**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 283-300, 23 jan. 2018.
- HALL, C. S., *et al.* Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative Psychology**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 385-403, 1934.
- JAHN H. Memory loss in Alzheimer's disease. **Dialogues in clinical neuroscience**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 445-454, Dez. 2013.
- KHAN H., *et al.* Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease. **Biomolecules**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 59-79, jan. 2020.
- KHAN, A., *et al.* Neuroprotective Effect of Quercetin Against the Detrimental Effects of LPS in the Adult Mouse Brain. **Frontiers in Pharmacology**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 1383-1383, 11 dez. 2018.
- KIM, M.; KIM, S.; YANG, W. Mechanisms of Action of Phytochemicals from Medicinal Herbs in the Treatment of Alzheimer's Disease. **Planta Medica**, [S.L.], v. 80, n. 15, p. 1249-1258, 11 set. 2014.
- LI, Y., *et al.* Activation of Nrf2 signaling by sitagliptin and quercetin combination against β -amyloid induced Alzheimer's disease in rats. **Drug Development Research**, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 837-845, 13 jul. 2019.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A . **Plantas Medicinais no Brasil: Nativas e Exóticas**. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.
- LUEPTOW, L. M. Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice. **Journal of Visualized Experiments**, [S.L.], n. 126, p. 1-13, 30 ago. 2017.
- MISANE, I., *et al.* Analysis of the 5-HT1A receptor involvement in passive avoidance in the rat. **British Journal of Pharmacology**, [S.L.], v. 125, n. 3, p. 499-509, out. 1998.

MONDIN, C. A., et al. *Acmella* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB15913>>. Acesso em: 01 Ago. 2020.

MORENO, L. C. G. I., et al. Effect of the oral administration of nanoencapsulated quercetin on a mouse model of Alzheimer's disease. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 517, n. 1-2, p. 50-57, jan. 2017.

NAKAGAWA, T.; OHTA, K. Quercetin Regulates the Integrated Stress Response to Improve Memory. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 2761, 5 jun. 2019.

OMAR, S. H., et al. The protective role of plant biophenols in mechanisms of Alzheimer's disease. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 1-20, set. 2017.

PATIL, C. S., et al. Protective effect of flavonoids against aging-and lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. **Pharmacology**, [S.L.], v. 69, n. 2, p. 59-67, out. 2003.

PEREZ-VIZCAINO, F.; FRAGA, C. G. Research trends in flavonoids and health. **Archives Of Biochemistry And Biophysics**, [S.L.], v. 646, n. 0, p. 107-112, maio 2018.

QIANG, W., et al. Structural variation in amyloid- β fibrils from Alzheimer's disease clinical subtypes. **Nature**, [S.L.], v. 541, n. 7636, p. 217-221, jan. 2017.

REISS, A. B., et al. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. **Reviews In The Neurosciences**, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 613-627, 28 ago. 2018.

RISHITHA, Narahari; MUTHURAMAN, Arunachalam. Therapeutic evaluation of solid lipid nanoparticle of quercetin in pentylenetetrazole induced cognitive impairment of zebrafish. **Life Sciences**, [S.L.], v. 199, p. 80-87, abr. 2018.

SABOGAL-GUÁQUETA, A. M., et al. The flavonoid quercetin ameliorates Alzheimer's disease pathology and protects cognitive and emotional function in aged triple transgenic Alzheimer's disease model mice. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 93, n. 1, p. 134-145, jun. 2015.

SUGANTHY, N., et al. Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: focusing on the mechanisms of actions. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 84, n. 1, p. 892-908, dez. 2016.

TÖNNIES, Eric; TRUSHINA, Eugenia. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. **Journal Of Alzheimer'S Disease**, [S.L.], v. 57, n. 4, p. 1105-1121, 19 abr. 2017.

TOTA, S., et al. Protective effect of quercetin against intracerebral streptozotocin induced reduction in cerebral blood flow and impairment of memory in mice. **Behavioural brain research**, [S.L.], v. 209, n. 1, p. 73-79, 2010.

UDDIN, S., et al. Nootropic and Anti-Alzheimer's Actions of Medicinal Plants: molecular insight into therapeutic potential to alleviate alzheimer's neuropathology. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 56, n. 7, p. 4925-4944, 9 nov. 2019.

WANG, D., et al. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. **Neurochemical research**, [S.L.], v. 39, n. 8, p. 1533-1543, 04 jun. 2014.

ZHANG, X. W., et al. Quercetin in Animal Models of Alzheimer's Disease: a systematic review of preclinical studies. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 493, 13 jan. 2020.

CAPÍTULO 4

CANABINOIDES DE ORIGEM NATURAL, SEMISSINTÉTICA E SINTÉTICA: REVISÃO DA LITERATURA

Data de aceite: 01/10/2020

Antônia Maria das Graças Lopes Citó

Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí
<http://lattes.cnpq.br/9919214482621635>

Ian Vieira Rêgo

Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí
<http://lattes.cnpq.br/8178469620996937>

Fabio Batista Costa

Universidade Federal do Piauí
Teresina - Piauí
<http://lattes.cnpq.br/5615693134099333>

RESUMO: Planta medicinal é toda espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos e/ou de profilaxia para alguma condição de saúde. A *Cannabis* pertence à família Cannabaceae, possuindo três variedades distintas (*C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*), comuns no centro e sul da Ásia. Além dos compostos comuns a outras plantas, esse gênero produz um grupo específico de substâncias conhecidas como canabinoides (compostos terpenofenólicos). Esse trabalho tem por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre as propriedades gerais dos canabinoides de origem natural, semissintética e sintética. Foram feitas buscas nas bases de dados *Science Direct*, *MEDLINE (PubMed)*, *SciELO*, *Web of Science* e *Lilacs*, em português e inglês, utilizando

os termos canabinoides e síntese combinadas entre si, além de buscar pelas substâncias mais citadas separadamente. Foram utilizadas as publicações dos últimos 10 anos. Concluiu-se que os canabinoides são substâncias com potencial biológico para tratamento de diversas condições patológicas, mas ainda existe a necessidade de estudos para comprovar segurança e eficácia. A síntese de análogos se mostra como uma forma de obter produto em maiores quantidades, além de promover aumento do efeito e tempo de duração em alguns casos, porém também necessitam de estudos mais aprofundados para avaliar sua segurança.

PALAVRAS - CHAVE: *Cannabis sativa*; análogos; THC; CBD.

NATURAL, SEMISYNTHETIC AND SYNTHETIC CANNABINOIDS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Medicinal plant is any vegetable species, cultivated or not, used for therapeutic and/or prophylactic purposes for any health condition. *Cannabis* belongs to the Cannabaceae family, having three distinct varieties (*C. sativa*, *C. indica* and *C. ruderalis*), common in central and southern Asia. In addition to compounds common to other plants, this genus produces a specific group of substances known as cannabinoids (terpenophenolic compounds). This work aims to perform a literature review on the general properties of natural, semi-synthetic and synthetic cannabinoids. Searches were made in the databases *Science Direct*, *MEDLINE (PubMed)*, *SciELO*, *Web of Science* and *Lilacs*, in Portuguese

and English, using the terms cannabinoids and synthesis combined with each other, in addition to searching for the most commonly cited substances. Publications from the last 10 years were used. It was concluded that cannabinoids are substances with biological potential for the treatment of several pathological conditions, but there is still a need for studies to prove safety and efficacy. The synthesis of analogues is shown as a way to obtain product in larger quantities, in addition to promoting an increase in the effect and duration in some cases, but they also need more in-depth studies to assess their safety.

KEYWORDS: *Cannabis sativa*; analogous; THC; CBD.

1 | INTRODUÇÃO

As plantas medicinais fazem parte da cultura de muitas sociedades desde os séculos iniciais, sendo utilizadas para diversos fins. De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (2018), é toda espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos e/ou de profilaxia para alguma condição de saúde. Estudos apontam que grande parte do uso dessas plantas se dá na Atenção Primária, com o objetivo de tratar condições mais simples. Devido à importância da fitoterapia no Brasil, o Ministério da Saúde implantou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde, destacando o potencial do país por apresentar biomas diversos.

A *Cannabis* pertence à família Cannabaceae, possuindo três variedades distintas (*C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*), comuns no centro e sul da Ásia. Além dos compostos comuns a outras plantas, esse gênero produz um grupo específico de substâncias conhecidas como canabinoides (compostos terpenofenólicos), que ganharam destaque nos últimos anos por conta das propriedades biológicas. Mais de 500 substâncias já foram identificadas, dentre elas os canabinoides Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e canabidiol (CBD) são os mais reatados na literatura (Figura 3) (ELSOHLY et al., 2017; FARAG; KAYSER, 2017; LAFAYE et al., 2017).

As substâncias canabinoides presentes na maconha (fitocannabinóides) produzem efeitos biológicos porque são semelhantes a moléculas produzidas pelo próprio corpo, chamadas endocannabinoides. O sistema endocanabinoide compreende os receptores, os agonistas endógenos e o aparato bioquímico relacionado responsável por sintetizar essas substâncias e finalizar suas ações. Os receptores foram nomeados pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology-IUPHAR*), de acordo com sua ordem de descoberta, como receptores CB1 e CB2. Ambos são receptores acoplados à proteína G (SAITO, 2010).

Esse trabalho tem por objetivo realizar uma revisão da literatura sobre as propriedades gerais dos canabinoides de origem natural, semissintética e sintética.

2 | METODOLOGIA

Foram feitas buscas nas bases de dados *Science Direct*, *MEDLINE (PubMed)*, *Scielo*, *Web of Science* e *Lilacs*, em português e inglês, utilizando os termos canabinoides e síntese combinadas entre si, além de buscar pelas substâncias mais citadas separadamente. Livros-texto recentes também foram utilizados de acordo com a relevância dos dados apresentados para a revisão, assim como artigos selecionados a partir de citações em outras publicações. Como critério de inclusão foram utilizados dados dos últimos 10 anos e como critérios de exclusão não foram utilizados artigos que abordavam substâncias não análogas aos canabinoides de origem natural, mas que possuíam atividade no sistema endocanabinoide. Considera-se análogo compostos que tenham uma estrutura similar a outro, diferindo deste em certos componentes (átomos, grupos funcionais, esqueleto parecido e etc.).

3 | RESULTDOS

A Tabela 1 apresenta os dados de compostos sintéticos e semissintéticos de canabinoides e análogos. Apesar de alguns estudos não apresentarem dados sobre a ação farmacológica dos produtos obtidos, o desenvolvimento de uma via sintética possibilita a obtenção de fitocanabinoides e derivados em larga escala para testes biológicos futuros. Alguns estudos desenvolveram vias sintéticas de compostos que já ocorrem naturalmente e com atividade biológica estudada, mas que tem baixa concentração no material vegetal.

	Substância	Método de obtenção	Propriedades biológicas	Referência
1	11-hidroxi- Δ^8 -THC-dimetilheptil	*	Redução dos sintomas clínicos de encefalomielite autoimune	Shahaboddin et al. (2011)
2	Canabinol sintético e derivados	Acoplamento modificado de Ullmann-Ziegler	*	Nullen e Gottlich (2013)
3	Derivados O-substituídos de tetrahydrocannabinol	Acoplamento entre THC e diferentes eletrófilos na presença de hidreto de sódio e <i>N,N</i> -dimetilformamida	Atividade inibitória eficaz da enzima butirilcolinesterase	Javed et al. (2013)
4	Estereoisômeros do Δ^9 -Tetrahydrocannabinol sintéticos: (<i>S,S</i>), (<i>R,S</i>), (<i>S,R</i>) e (<i>R,R</i>)	Catálise estereo-divergente de α -alilação de 5-methylhex-5-enal com álcool alílico seguida de reação com catalisador de segunda geração de Grubbs	*	Schafroth et al. (2014)
5	(-)-Macheriol B e D	γ -Ariilação de carboxilativa catalisada por paládio	*	Klotter e Studer (2015)
6	Canabimovona sintética	Reação de cicloisomerização catalisada por ouro (I) diastereoseletiva	*	Carreras, Kirillova e Echavarren (2016)

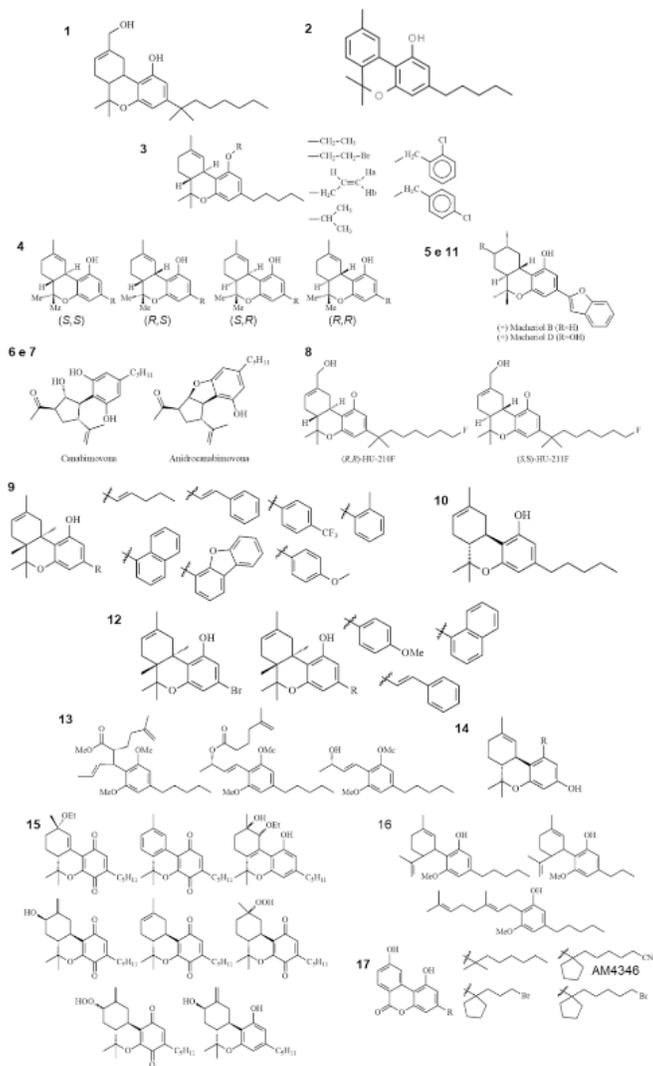
7	Anidrocanabimovona	Adição de oxi-Michael com K ₂ CO ₃	*	Carreras, Kirillova e Echavarren (2016)
8	(-)-(R,R)-HU-210F e (+)-(S,S)-HU-211F	Reação entre resorcinol fluorado e os dois enantiômeros de 4-hidroxi-mirtenil pivalato	Os derivados fluorados mantiveram o perfil farmacológico potente dos análogos HU-210 e HU-211	Zanato et al. (2017)
9	<i>para</i> -(-)-Δ ⁸ -THC triflato e derivados da cadeia lateral	Acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura	*	Hoffmann, Daniliuc e Studer (2018)
10	Δ ⁸ -Tetrahidrocanabinol sintético	Alquilação tipo Friedel-Craft entre verbenol e olivetol	*	Hoffmann e Studer (2018)
11	(-)-Macheriol B e D	Usando um resorcinol derivado com uma cadeia lateral de benzofuril	* (Estudos apontam que o Macheriol B exibe atividade in vitro antimalárica e antibacteriana contra <i>S. aureus</i> resistente à metilicina	Hoffmann e Studer (2018)
12	(-)-Δ ⁸ -Br-THC e derivados da cadeia lateral	Diversificação em estágio final pelo acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura de maneira direta	*	Hoffmann e Studer (2018)
13	THC, CBD e derivados	Reação via rearranjo de Ireland-Claisen	*	Shultz et al. (2018)
14	Derivados <i>orto</i> -THC	Catálise combinada com oxidação com nanopartículas de ouro sob oxigênio atmosférico e catálise por Ti-MMT	*	Giorgi et al. (2018)
15	Fitocanabinoides oxigenados	Foto-oxidação utilizando agentes sensibilizantes	Atividade anticâncer e afinidade distinta para os receptores CB ₁ e CB ₂ foi observada com diferentes moléculas	Osman et al. (2018)
16	O-metil fitocanabinoides	Reação com agente metilantetrimetilsilildiazometano	Interação fraca com os receptores ativados por proliferador de peroxissoma	Caprioglio et al. (2019)
17	6-[1-(1,9-dihidroxi-6-oxo-6H-benzo[c]cromen-3-il) ciclopentil]hexanonitrilo (AM4346) e outras lactonas análogas	Reação em meio com NaCN durante 24h a temperatura ambiente	Afinidade seletiva para o receptor CB ₂ em camundongos	Alapafuja et al. (2019)

18	Semissíntese de derivados de CBD	Catálise ácida com POCl ₃ a 0 °C	Dos 7 produtos obtidos, 4 se mostraram eficazes contra todas as linhagens de células tumorais testadas	Nalli et al. (2019)
19	(-)-Δ ⁹ -Tetrahydrocannabinol sintético	Reação catalisada via carbênio N-heterocíclico	*	Ametovski e Lupton (2019)
20	(-)-trans-Canabidibutol sintético	Reação do tipo Friedel-Craft catalisada por pTSA	*	Citti et al. (2019)
21	9β-11-Hidroxihexahidrocanabinol	Reação de Diels-Alder com demanda de elétrons inversa catalisada por prolina	* (Estudos apontam esse metabólito do Δ ⁹ -THC 17 vezes mais potente)	Maurya e Appayee (2020)
22	Canabinolactonas AM1710, AM1714 e seus análogos	Reação de acoplamento cruzado de Suzuki seguida de desmetilação-ciclização em uma única etapa	*	Liu et al. (2020)
23	(-)-CBD sintético e derivados na posição C4' da cadeia lateral	Acoplamento cruzado via intermediário (-)-CBD-2OPiv-OTf	*	Gong et al. (2020)

Tabela 1: Canabinoides sintéticos e/ou semissintéticos e sua aplicação farmacológica

*Não informado ou não avaliado no estudo.

Na Figura 1 estão algumas das estruturas químicas dos canabinoides de origem sintética e semissintética dos estudos encontrados na literatura. Além desses, outros análogos podem ser encontrados nas publicações originais.



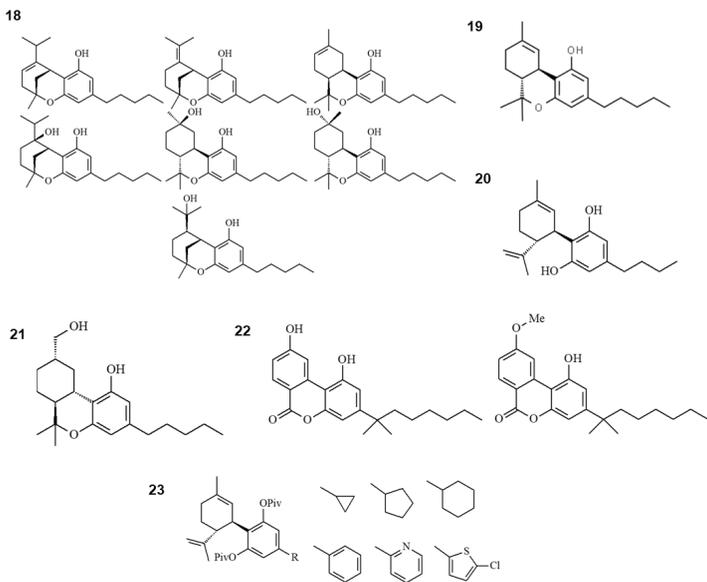


Figura 1: Estrutura química de canabinoides sintéticos

4 | DISCUSSÃO

Canabinoides de origem natural

Substâncias que se ligam nos receptores do tipo CB do sistema endocanabinoide (ECS) de origem natural são conhecidos como fitocanabinoides, e estão presentes em plantas do gênero *Cannabis sp.* Além disso, pode-se considerar como de origem natural os endocanabinoides, aqueles que são produzidos nas terminações nervosas das fendas sinápticas nos neurônios pós-sinápticos dos próprios organismos. Anandamida e 2-araquidonoilglicerol são alguns exemplos, sendo estes agonista parcial e agonista dos receptores do tipo CB, respectivamente (SIMÓN; RODRÍGUEZ, 2017).

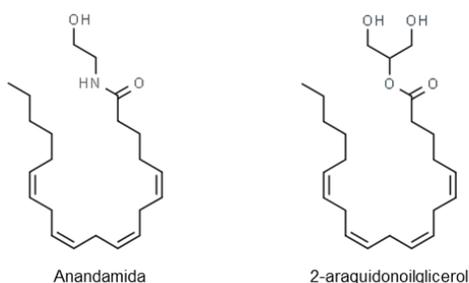


Figura 2: Estrutura química dos endocanabinoides Anandamida e 2-araquidonoilglicerol

Muitos dos fitocanabinoides já isolados e caracterizados têm em comum a estrutura terpenofenólica com 21 carbonos ou esqueleto similar, com algumas alterações que podem ser ligantes distintos em diferentes posições. O mais conhecido e estudado em termos de características químicas e biológicas é o composto majoritário Δ^9 -tetrahydrocannabinol, primeiro a ser isolado. Após anos de pesquisa e descobertas de novas substâncias, estas foram classificadas em famílias, sendo elas: Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, canabigerol (CBG), canabicromeno (CBC), canabidiol (CBD), canabinodiol (CBND), canabielsoin (CBE), canabiciclol (CBL), canabinol (CBN) e canabitriol (CBT). Canabidiol, canabinol e Δ^8 -THC são os compostos mais abundantes e citados na literatura depois do Δ^9 -THC. A síntese dessas substâncias ocorre por meio de um metabólito comum, o Ácido canabigerólico (CBGAS), por meio de reações enzimáticas (iniciais) e não enzimáticas (finais). O CBGAS, por sua vez, é proveniente da união de uma molécula de geranyl difosfato com Ácido olivetólico (DEGENHARDT; STEHLE; KAYSER, 2017; MORALES; GOYA; JAGEROVIC, 2018; SIMÓN; RODRÍGUEZ, 2017; TABRIZI; BARALDI, 2017).

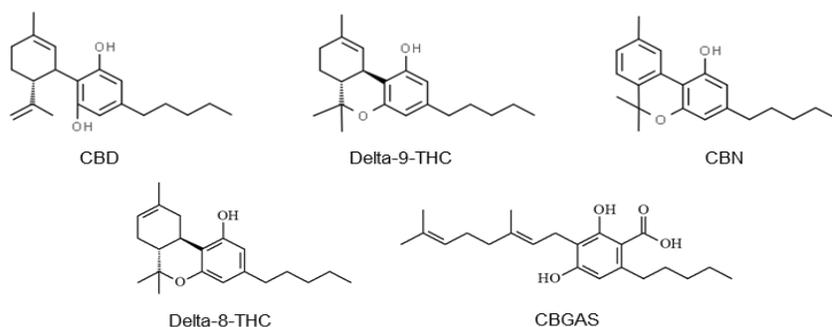


Figura 3: Estrutura química de fitocanabinoides e do precursor Ácido canabigerólico

A quantidade de compostos canabinoides pode variar na fonte vegetal, como por exemplo, a concentração do composto majoritário Δ^9 -THC. Fatores genéticos da planta, técnicas de crescimento, fatores edafoclimáticos, local de cultivo (iluminação, umidade...) são alguns deles. O Δ^9 -THC é um composto natural tricíclico que serve como modelo para a síntese de compostos semelhantes. Liga-se em ambos receptores do ECS sem preferência por qualquer subtipo, atuando como ativador destes. A resposta farmacológica pode variar por conta da concentração dessa substância e de outras que atuam de modo contrário, como o CBD. A relação THC/CBD é um parâmetro raramente avaliado nos produtos à base de *Cannabis* comercializados ou estudados, mas que tem grande importância devido estes serem antagonistas funcionais, dessa forma os efeitos podem diferir usando preparações ou amostras de origem distintas. As consequências da exposição a esse canabinoide difere de acordo com o tempo de uso, sendo eles efeitos de uso a curto prazo e longo prazo,

como condições neuropsiquiátricas e efeitos colaterais sistêmicos (TABRIZI; BARALDI, 2017; VINDENES; MORLAND, 2017).

A maior quantidade de Δ^9 -THC é obtida das folhas e flores, a partir do óleo extraído. Por apresentar lipossolubilidade considerável, esse acaba por acumular em tecidos com alto teor de gordura, além de facilitar a passagem pela membrana hematoencefálica (responsável por proteger e controlar a entrada de substâncias no sistema nervoso central). O uso da *Cannabis sp.* é constantemente relacionado ao composto majoritário, responsável pelo efeito psicótico atribuído à planta. Dentre as aplicações do THC no manejo de condições clínicas, destacam-se a terapia para controle de náuseas e vômitos. Estudos atuais avaliam o potencial apresentado por essa substância como anti-inflamatório e analgésico. O uso também é indicado para estimular o apetite e manter o peso, principalmente em condições patológicas que causam perda de peso (CUZZONI, 2017; LEVINSOHN; HILL, 2020; MATOS et al., 2017; PARSONS, 2010).

Estudos apontam um efeito gastroprotetor proporcionado pelo consumo de extrato de *C. sativa* rico em Δ^9 -THC, sendo esse efeito mediado pela ativação de receptores do tipo CB1. Acredita-se que os canabinoides exerçam ação antissecretória, anti-inflamatória, antioxidante e vasodilatadora (ABDEL-SALAM, 2016).

O Δ^8 -THC é um isômero do Δ^9 -THC, entretanto é mais estável do que esse último. Em condições naturais o composto mais abundante converte muito pouco para a forma mais estável. Faz parte dos canabinoides não psicoativos, juntamente com o CBD. Estudos da atividade farmacológica desse ativo são escassos na literatura (VINDENES e MORLAND, 2017).

O Canabidiol é o principal componente não psicotrópico da *Cannabis sativa* (FLORES e ZAMIN, 2017), que atua nos receptores CB1 e que vem sendo estudado como possível substância antipsicótica. Existem indícios de que essa substância diminui de forma significativa os efeitos psicóticos do THC (ZUARDI et al., 2010). Estudos apontam o CBD como antagonista do receptor CB1 e modulador alostérico negativo do CB2, o que justifica a redução do efeito psicótico promovido pelo THC quando o CBD é pré-administrado (LEVINSOHN e HILL, 2020). Ademais, outras funções fisiológicas são atribuídas a essa molécula, como por exemplo, anticonvulsivante, sedativo, ansiolítico, anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora, assim como efeitos sobre o sistema imunológico e circulatório (MATOS et al., 2017; PERNONCINI; OLIVEIRA, 2014).

Um estudo realizado por Khodadadi et al. (2020) do uso de CBD no tratamento de infecções respiratórias complicadas com produção de resposta inflamatória exacerbada ou “tempestade de citocinas” pode ser útil para reduzir essa resposta e preservar o tecido pulmonar e modular uma resposta de defesa normal. Esse tipo de terapia tem sido investigado para tratar doenças como COVID-19, doença que em alguns casos acomete o pulmão gravemente.

Devido os efeitos colaterais dessas substâncias, a liberação do uso ainda é

bastante discutida e estudos ainda são necessários para avaliar eficácia e segurança da terapia farmacológica com canabinoides. Estudos destacam efeitos adversos no sistema cardiovascular que devem ser considerados antes de indicar essas substâncias para pacientes cardiopatas ou com maior probabilidade de desenvolver alguma complicação (PACHER et al., 2017).

O canabinol (CBN) é um metabólito do Δ^9 -THC que se mostrou como um composto ativo nos anos recentes, mas que possui baixa concentração no material vegetal. A fonte principal de sua origem é a partir da degradação do THC por fatores climáticos e cronológicos, à medida que a planta envelhece ou com maior tempo de armazenamento. A conversão ocorre principalmente a temperaturas baixas (4°C). Estudos apontam alguns efeitos maléficos no sistema cardíaco e má formação em modelos animais marinhos que devem ser levados em consideração quanto ao seu uso. Foi demonstrado também a capacidade de inibição de enzimas do citocromo P por essa substância (além do CBD e THC), capaz de inibir preferencialmente CYP1A2 e CYP1B1, o que leva a interações com outras drogas metabolizadas por essas enzimas (CHOUSIDIS et al., 2020; YAMAORI et al., 2010).

Canabinoides semissintéticos

A adição de átomos, grupos funcionais e outras reações usando como material de partida uma substância já caracterizada, como os fitocannabinoides, permite o estudo da relação estrutura-atividade, imprescindível para o desenvolvimento de novos fármacos mais eficazes. Um estudo recente realizou a foto-oxigenação de Δ^9 -THC, Δ^8 -THC, Δ^9 -THCA utilizando diferentes técnicas para obter a maior quantidade de produtos. Foi possível observar atividade antimicrobiana contra bactérias e fungos patogênicos. Alguns apresentaram também atividade antimalárica e/ou antileishmania. Foi possível obter 24 compostos oxigenados com diferentes aplicações biológicas (OSMAN et al., 2018).

Em estudos realizados por Alapafuja et al. (2019), foi possível observar o grau de afinidade pelas proteínas receptoras do ECS em análogos modificados na cadeia alquila lateral, mudando o grupo farmacofórico (responsável pelo efeito farmacológico). O análogo AM4346 (Figura 1, n° 17) foi o que mais apresentou afinidade pelo receptor CB2, a incorporação de outras funções químicas que alteram a polaridade da molécula podendo aumentar essa afinidade por CB2 em relação ao CB1. O análogo AM4346 é considerado como um canabinolactona, pois possui um anel na cadeia alquila.

Em outro estudo, foi realizada a síntese de *O*-metil fitocannabinoides (Figura 1, n° 16). O interesse na síntese dessas substâncias decorre do fato de que algumas delas já terem sido isoladas de plantas, porém em baixas concentrações e só estão disponíveis por um curto período de tempo após a síntese *in-vivo*. Sendo assim, a semissíntese e/ou síntese são as únicas formas de obter essas substâncias em quantidades adequadas para avaliar o potencial biológico. Nesse estudo, foram obtidos derivados *O*-metilados de canabigerol (CBG). A ocorrência de derivados do CBG monometilados nas plantas é maior do que de

CBG e THC, acredita-se que seja por motivos de seletividade enzimática (CAPRIOGLIO et al., 2019).

Canabinoides sintéticos

Os compostos sintéticos são os mais usados atualmente, visto que o processo de obtenção, na maioria das vezes, fornece produtos em grandes quantidades que para se obter de origem natural seriam necessários muitos gastos de material vegetal, recursos naturais, reagentes e dentre outros. Os canabinoides sintéticos são totalmente originados em laboratórios, tendo o início da sua produção na década de 80, viu-se crescer o número de sintéticos nos últimos anos, dentre eles os canabinoides clássicos e os não clássicos. Apesar de terem sido produzidos para pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, existe um grande problema do uso ilícito dessas substâncias que podem causar sérios efeitos adversos. A medida que ocorre aumento da disponibilidade de compostos sintéticos no mercado internacional, também tem aumentado o número de casos de intoxicação (BURROWS et al., 2017; DENG et al., 2018; SIMÓN; RODRÍGUEZ, 2017).

Os canabinoides sintéticos são divididos em classes de acordo com sua estrutura. Os considerados clássicos são aqueles que apresentam bastante semelhança com os de origem natural, tal como HU-210, AM-906, AM-411 e O-1184. Já os não clássicos (como CP-47,497-C8, CP-55,940 e CP-55,244) diferem dos naturais, mas apresentam afinidade pelos receptores do tipo CB. Os canabinoides híbridos misturam a estrutura dos clássicos com os não clássicos. Além desses, existem outros sintéticos que atuam no ECS, tal como os aminoalquil indols e os eicosanoides sintéticos, que se assemelham aos endocanabinoides (KARILA et al., 2016).

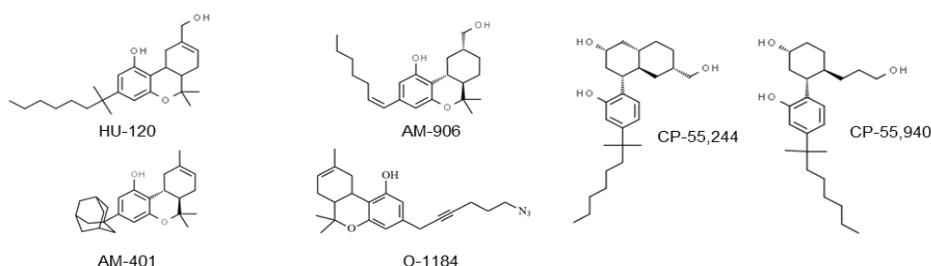


Figura 4: Estrutura química de canabinoides sintéticos clássicos e não clássicos

O análogo do Δ^9 -THC, HU-210 que possui estrutura bastante semelhante, é um exemplo de sintético que apresenta efeito mais potente e duradouro do que o natural. Estudos apontam a possibilidade de derivados sintéticos serem até 800 vezes mais potentes do que o delta-9-THC. Existe o problema de adulteração da droga vegetal comercializada

em países permitidos com esse tipo de substância, com o objetivo de atrair consumidores, visto que os efeitos de euforia, bem-estar, calma e relaxamento podem ser prolongados. Por isso, a maioria dos análogos são indicados apenas para pesquisa, pois muitos dos efeitos adversos e características farmacológicas ainda são desconhecidas, assim como ocorre com os de origem natural. Existe a diferença de que o composto sintético não possui o CBD, principal componente antipsicótico, o que aumenta o risco de psicose entre os usuários. Ademais, os sintéticos são metabolizados em mais substâncias ativas do que o THC proveniente da planta (HELANDER, 2017; HERNÁNDEZ CALDERÓN, 2017).

Dentre os fármacos aprovados e comercializados, o Drabinolol é o sintético do THC que tem potencial terapêutico reconhecido e baixo potencial de causar dependência. Nabilona (Figura 5) é o análogo desse, que também é comercializado e indicado para o tratamento de náuseas e vômitos, na maioria das vezes em pacientes oncológicos em quimioterapia que não respondem a outros medicamentos. A diferença estrutural está na cadeia alquila lateral que foi substituída por um grupo dimetil-heptil na posição 3, não existe ligação dupla entre os carbonos 9 e 10 e na posição 9 existe uma cetona. Estudos tem mostrado o potencial dessa substância para o tratamento da dor crônica, insônia associada à dor, discinesia, ansiedade crônica e outras condições (BALTER; HANEY, 2017; SOUZA, 2017).

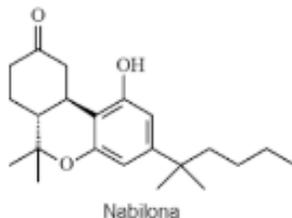


Figura 5: Estrutura química do canabinoide sintético clássico Nabilona

5 | CONCLUSÃO

Conclui-se que os canabinoides são substâncias com potencial biológico para tratamento de diversas condições patológicas, mas ainda existe a necessidade de estudos para comprovar segurança e eficácia. A síntese de análogos se mostra como uma forma de obter produto em maiores quantidades, além de promover aumento do efeito e tempo de duração em alguns casos. Nos últimos anos foram desenvolvidas diversas vias sintéticas para obtenção de produtos de origem natural e seus derivados. Entretanto, muitos estudos relatam efeitos adversos graves e o problema de uso abusivo de forma ilícita dessas substâncias, sendo necessário cautela na sua indicação.

REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, Omar. **Gastric acid inhibitory and gastric protective effects of cannabis and cannabinoids**. Asian Pacific journal of tropical medicine, v. 9, n. 5, p. 413-419, 2016.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos**. Farmacopeia Brasileira, 1ª edição, Primeiro Suplemento, 2018.

ALAPAFUJA, Shakiru O. et al. **Chain substituted cannabiflavanones with selectivity for the CB2 cannabinoid receptor**. Molecules, v. 24, n. 19, p. 3559, 2019.

AMETOVSKI, Adam; LUPTON, David W. **Enantioselective Total Synthesis of (-)- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol via N-Heterocyclic Carbene Catalysis**. Organic letters, v. 21, n. 4, p. 1212-1215, 2019.

BALTER, R. E.; HANEY, M. **The Synthetic Analog of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC): Nabilone. Pharmacology and Clinical Application**. In: Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Academic Press, 2017. p. 821-827.

BURROWS, B. T. et al. **Synthetic cannabinoids: a summary of selected phenomena with respect to behavioral pharmacology and abuse liability**. In: Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Academic Press, 2017. p. 691-699.

CAPRIOGLIO, Diego et al. **O-Methyl Phytocannabinoids: Semi-synthesis, Analysis in Cannabis Flowerheads, and Biological Activity**. Planta medica, v. 85, n. 11/12, p. 981-986, 2019.

CARRERAS, Javier; KIRILLOVA, Mariia S.; ECHAVARREN, Antonio M. **Synthesis of (-)-Cannabimovone and Structural Reassignment of Anhydrocannabimovone through Gold (I)-Catalyzed Cycloisomerization**. Angewandte Chemie International Edition, v. 55, n. 25, p. 7121-7125, 2016.

CHOUSIDIS, Ieremias et al. **Cannabinol in the spotlight: Toxicometabolomic study and behavioral analysis of zebrafish embryos exposed to the unknown cannabinoid**. Chemosphere, p. 126417, 2020.

CITTI, Cinzia et al. **Analysis of impurities of cannabidiol from hemp. Isolation, characterization and synthesis of cannabidibutol, the novel cannabidiol butyl analog**. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, v. 175, p. 112752, 2019.

CUZZONI, Bruno. **APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DE DROGAS ILÍCITAS**. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2017.

DEGENHARDT, F.; STEHLE, F.; KAYSER, O. **The biosynthesis of cannabinoids**. In: Handbook of Cannabis and related pathologies. Academic Press, 2017. p. 13-23.

DENG, Huiqiong et al. **Psychosis and synthetic cannabinoids**. Psychiatry research, v. 268, p. 400-412, 2018.

ELSOHLY, Mahmoud A. et al. **Phytochemistry of Cannabis sativa L**. In: Phytocannabinoids. Springer, Cham, 2017. p. 1-36.

FARAG, Sayed; KAYSER, Oliver. **The cannabis plant: botanical aspects**. In: Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Academic Press, 2017. p. 3-12.

FLORES, L. E.; ZAMIN, L. L. **Potencial neuroprotetor, antioxidante e anti-inflamatório do canabidiol: relevância e perspectivas para o tratamento de doenças neurodegenerativas**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 16, n. 2, p.224-229, 2017.

GIORGI, Pascal D. et al. **Biomimetic Cannabinoid Synthesis Revisited: Batch and Flow All-Catalytic Synthesis of (±)-ortho-Tetrahydrocannabinols and Analogues from Natural Feedstocks**. European Journal of Organic Chemistry, v. 2018, n. 11, p. 1307-1311, 2018.

GONG, Xudong et al. **Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Stage Diversification Method**. The Journal of Organic Chemistry, v. 85, n. 4, p. 2704-2715, 2019.

HELANDER, A. **Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists (Spice) as New Recreational Psychoactive Substances**. In: Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Academic Press, 2017. p. 839-847.

HERNÁNDEZ CALDERÓN, Catalina. **Valoración médico legal del consumo de lamarihuana sintética**. Medicina Legal de Costa Rica, v. 34, n. 2, p. 56-68, 2017.

HOFFMANN, Grete; DANILIUC, Constantin G.; STUDER, Armido. **Synthesis of Para (-)- Δ^8 -THC Triflate as a Building Block for the Preparation of THC Derivatives Bearing Different Side Chains**. Organic letters, v. 21, n. 2, p. 563-566, 2018.

HOFFMANN, Grete; STUDER, Armido. **Short and Protecting-Group-Free Approach to the (-)- Δ^8 -THC-Motif: Synthesis of THC-Analogues,(-)-Machaeriol B and (-)-Machaeriol D**. Organic letters, v. 20, n. 10, p. 2964-2966, 2018.

JAVED, Saad Ali et al. **Synthesis of O-Substituted Derivatives of Tetrahydrocannabinol with Potential Butyrylcholinesterase Activity**. Asian Journal of Chemistry, v. 25, n. 15, 2013.

KARILA, Laurent et al. **The synthetic cannabinoids phenomenon**. Current pharmaceutical design, v. 22, n. 42, p. 6420-6425, 2016.

KHODADADI, Hesam et al. **Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA**. Cannabis and Cannabinoid Research, 2020.

KLOTTER, Felix; STUDER, Armido. **Short and Divergent Total Synthesis of (+)-Machaeriol B,(+)-Machaeriol D,(+)- Δ^8 -THC, and Analogues**. Angewandte Chemie International Edition, v. 54, n. 29, p. 8547-8550, 2015.

LAFAYE, Genevieve et al. **Cannabis, cannabinoids, and health**. Dialogues in clinical neuroscience, v. 19, n. 3, p. 309, 2017.

LEVINSOHN, Erik A.; HILL, Kevin P. **Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States**. Journal of the neurological sciences, v. 411, p. 116717, 2020.

LIU, Yingpeng et al. **Synthesis of Functionalized Cannabilactones**. *Molecules*, v. 25, n. 3, p. 684, 2020.

MATOS, Rafaella LA et al. **O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia**. *Revista Virtual de Química*, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MAURYA, Vidyasagar; APPAYEE, Chandrakumar. **Enantioselective Total Synthesis of Potent β -11-Hydroxyhexahydrocannabinol**. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 85, n. 2, p. 1291-1297, 2019.

MORALES, Paula; GOYA, Pilar; JAGEROVIC, Nadine. **The chromenopyrazole scaffold in the modulation of the endocannabinoid system: A broad therapeutic prospect**. 2018.

NALLI, Yedukondalu et al. **Isolation, Synthesis And Structure Determination Of Cannabidiol Derivatives And Their Cytotoxic Activities**. *Natural product research*, p. 1-10, 2019.

NUELLEN, Max P.; GOETTLICH, Richard. **Synthesis of cannabinol by a modified Ullmann–Ziegler cross-coupling**. *Synlett*, v. 24, n. 09, p. 1109-1112, 2013.

OSMAN, Ahmed Galal et al. **Bioactive products from singlet oxygen photooxygenation of cannabinoids**. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 143, p. 983-996, 2018.

PACHER, Pal et al. **Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly**. *Nature Reviews Cardiology*, v. 15, n. 3, p. 151, 2018.

PARSONS, L. H. **Δ 9-THC**. Elsevier, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA, 2010.

PERNONCINI, KARINE VANDRESSA; OLIVEIRA, RÚBIA MARIA MONTEIRO WEFFORT. **Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da *Cannabis sativa***. *Revista Uningá Review*, v. 20, n. 3, 2014.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. **Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?**. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 1, p.57-514, 2010.

SCHAFROTH, Michael A. et al. **Stereodivergent Total Synthesis of Δ 9-Tetrahydrocannabinols**. *Angewandte Chemie*, v. 126, n. 50, p. 14118-14121, 2014.

SHAHABODDIN, Mohammad Esmaeil et al. **Evaluation of 11-hydroxy- Δ 8-THC-dimethylheptyl effects on cytokine profile and locomotor tests in an experimental model of multiple sclerosis**. *Clinical Biochemistry*, v. 13, n. 44, p. S67-S68, 2011.

SHULTZ, Zachary P. et al. **Enantioselective Total Synthesis of Cannabinoids – A Route for Analogue Development**. *Organic Letters*, v. 20, n. 2, p. 381-384, 2018.

SIMÓN, J.R.P.; RODRÍGUEZ, B.L.F. **Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides**. *Medisan*, v. 21, n. 3, p. 334-345, 2017.

SOUZA, Y. P. **Sínteses e Aplicações Recentes do Δ 9-Tetraidrocanabinol (THC) e seus Derivados em Química Medicinal**. 32 f. Monografia. Química, Universidade Federal de São João del-Rei, 2017.

TABRIZI, M. Aghazadeh; BARALDI, P. G. **Chemistry of cannabinoid receptor agonists.** In: **Handbook of Cannabis and Related Pathologies.** Academic Press, 2017. p. 592-605.

VINDENES, V.; MØRLAND, J. **Increasing Plant Concentrations of THC and Implications on Health Related Disorders.** In: **Handbook of Cannabis and Related Pathologies.** Academic Press, 2017. p. 24-32.

YAMAORI, Satoshi et al. **Characterization of major phytocannabinoids, cannabidiol and cannabinol, as isoform-selective and potent inhibitors of human CYP1 enzymes.** *Biochemical pharmacology*, v. 79, n. 11, p. 1691-1698, 2010.

ZANATO, Chiara et al. **Synthesis, radio-synthesis and in vitro evaluation of terminally fluorinated derivatives of HU-210 and HU-211 as novel candidate PET tracers.** *Organic& Biomolecular Chemistry*, v. 15, n. 9, p. 2086-2096, 2017.

ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C. **Cannabis sativa: a planta que pode produzir efeitos indesejáveis e também tratá-los.** *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 32, n. 1, p.51-52, 2010.

CAPÍTULO 5

FORMULAÇÃO DE ÓVULO DE TINTURA DE ROMÃ (*PUNICA GRANATUM L.*) COM POTENCIAL ANTI- INFLAMATÓRIO

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 29/09/2020

Lília Silva Santos

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/9847791597319212>

Letícia Pires Sallet

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2580711156182360>

Carolina Santos Andrade

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/3137245599325613>

Ravena Santos Costa

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/0784256912237453>

Maíra Mercês Barreto

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Feira de Santana - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/9321913448655387>

RESUMO: As inflamações do útero ocorrem em grande parte da população feminina devido a fatores como limpeza excessiva ou inadequada, por proliferação de microrganismos e alergias. Nas práticas tradicionais, a ducha vaginal feita com o chá da casca da romã é usada no tratamento dessas inflamações. Esse efeito terapêutico é possível, graças aos compostos

fenólicos presentes no fruto. O objetivo deste estudo é relatar uma experiência farmacotécnica de desenvolvimento do óvulo de tintura de romã (*Punica granatum L.*), visando tratar inflamações do útero. Para realização do procedimento foram analisadas as propriedades físico-químicas das matérias primas, e a formulação do óvulo se deu com a utilização da tintura de romã 10% incorporada na base de gelatina glicerinada. O resultado do produto final foi favorável com a formulação proposta. Por meio dessa produção foi elucidado que a ideia de um produto vem acompanhada de um conjunto de pesquisas sobre as matérias-primas e a forma farmacêutica de interesse, de modo que se consiga um produto final eficaz e seguro.

PALAVRAS - CHAVE: Tecnologia farmacêutica; Romã; Inflamação.

POMEGRANATE (*PUNICA GRANATUM L.*) VAGINAL SUPPOSITORIES FORMULATION WITH ANTI- INFLAMMATORY POTENTIAL

ABSTRACT: The inflammation of the uterus occurs in a large part of the female population due to factors such as excessive cleaning or inadequate cleaning, due to the proliferation of microorganisms, or due to allergies. A vaginal douching with tea from the pomegranate peel has been used as a traditional medicine for this, once a therapeutic effect can be achieved thanks to the phenolic compounds present in the fruit. The aim of this study is to report a pharmacotechnical experience in the development of the pomegranate (*Punica granatum L.*) tincture vaginal suppository,

in order to treat inflammation of the uterus. In order to carry out the procedure, the physical and chemical properties of the raw materials were analyzed, and with respect to the vaginal suppository, 10% of pomegranate tincture were incorporated to the glycerinated gelatin base. The result of the experiment was wholly positive. Therefore, it was clarified that the idea of a new product must be based on careful researches on raw materials and correct choices about the pharmaceutical form concerned, in order to achieve an effective and safe final product.

KEYWORDS: Pharmacy Technology; Pomegranate; Inflammation.

1 | INTRODUÇÃO

As inflamações do útero ocorrem em grande parte da população feminina ocasionadas por proliferação de microrganismos, por processos alérgicos, por fricção, limpeza excessiva ou inadequada (OLIVEIRA et al., 2015; POSSER et al., 2015). Em práticas tradicionais, o chá da casca da romã é utilizado em diferentes preparações, como o banho de acento e a ducha intravaginal, indicadas para tratamento da inflamação. Esse efeito terapêutico é possível devido aos compostos fenólicos presentes nessa parte do fruto (SOUZA et al., 2016).

A presença de taninos gálicos na casca do caule e dos frutos da romã sugere a efetividade das aplicações, já que estes taninos podem precipitar proteínas, propiciando, assim, um efeito antimicrobiano e antifúngico (NASCIMENTO JÚNIOR et al., 2016). Monteiro e colaboradores (2005) ressaltam que em processos de queimaduras e inflamações, os taninos auxiliam formando uma camada de complexo tanino-proteína sobre os tecidos epiteliais que foram lesionados e favorecem a cicatrização. Ressalta-se ainda que os demais metabólitos também possuem ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante e antifúngica (Da SILVA et al., 2016).

O óvulo é uma forma farmacêutica sólida, produzida com uma base que se funde a temperatura corpórea, usado via vaginal (AULTON; TAYLOR, 2016). Assim, a formulação do óvulo de romã visa obter efeito local, para o tratamento de inflamações no útero. Levando em consideração que a absorção desse fitoterápico dependerá de fatores como as características físico-químicas da tintura, da concentração dos marcadores, características físico-químicas da base e adjuvantes, a idade do paciente e a velocidade de absorção. Ressaltando que a solubilidade é um importante fator para que ocorra a absorção do fármaco e conseqüentemente a resposta terapêutica (FERREIRA, 2019).

O trabalho teve como objetivo relatar uma experiência farmacotécnica de desenvolvimento do óvulo de tintura de romã (*Punica granatum* L.) para o tratamento de inflamações do útero.

2 | METODOLOGIA

Foi proposta uma formulação (Tabela 1) contendo 10% de tintura de romã (POLACHINI, 2004), e uma base de gelatina glicerinada, a partir do modo de preparo descrito em Ferreira (2019), alterando apenas a quantidade formulada para 80 g.

Matéria-prima	%
Tintura de romã	10
Base gelatina glicerinada q.s.p	100

Tabela 1 - Formulação do óvulo de romã.

Fundiu-se a base em placa de aquecimento, e no béquer contendo a base já líquida, foi incorporada a tintura de romã, permanecendo em aquecimento até completa homogeneização. Esperou-se resfriar a $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ a fim de transferir o volume fixo para os moldes, com o auxílio de uma seringa. Os moldes foram lacrados, colocados em resfriamento e posteriormente embalados e rotulados.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

O produto final é o óvulo de tintura de romã (Figura 1), o qual possui uma forma farmacêutica sólida de coloração caramelo amarronzada e odor característico. Os óvulos ficaram uniformes, homogêneos, dissolvendo-se completamente à temperatura de 37°C , e apresentando peso médio de $3,628 \pm 0,080\text{g}$. Os óvulos são destinados à administração pela via vaginal. Devendo ser aplicado por meio do aplicador de óvulo ou com as próprias mãos, o mais profundamente possível, para difundirem-se em toda a cavidade vaginal.



Figura 1 - Óvulo de romã.

Fonte: Própria (2018).

O óvulo de tintura de romã é indicado para inflamações no útero, tendo como posologia aplicação diária intravaginal de um óvulo antes de dormir, ou a critério médico. Deve ser conservado sob refrigeração e protegido da luz, e devido à natureza química dos ingredientes aditivados tem como prazo de validade estimado 6 meses.

A tintura de romã foi associada à base de gelatina glicerínada devido a característica desta para veicular fármacos hidrossolúveis. Já que o fármaco, na sua forma hidrossolúvel, terá maior afinidade com o meio aquoso presente na vagina do que com a base lipossolúvel e, portanto, sua liberação será maior e mais rápida (FERREIRA, 2019).

Deve-se levar em consideração que o meio aquoso presente na vagina se constitui em uma transdução sérica do epitélio. O líquido apresenta caráter ácido devido à presença de um bacilo Gram-positivo, o Döderlein, produtor de ácido lático, peróxido de hidrogênio e outras substâncias que protegem o meio contra patógenos e mantém o pH em níveis normais. Como o pH vaginal normal varia de 4 a 4,5 no adulto, o pH do óvulo de romã deve ser próximo ou semelhante a este (LINHARES et al., 2010; POSSER et al., 2015).

Como a finalidade do produto é obter uma ação local supõe-se que esta seja a melhor forma farmacêutica para atingir o objetivo, já que a mucosa vaginal forma pregas e saliências irrigadas por artérias, veias e vasos linfáticos, constituindo uma área para absorção de fármacos (LAGES et al., 2014).

O óvulo tem como embalagem primária o seu próprio molde feito de um plástico branco opaco, sendo considerada uma embalagem prática, pois permite o preparo e dispensação individual dessa forma farmacêutica, além de evitar uma possível contaminação do produto. A embalagem secundária fica a critério da farmácia de manipulação.

4 | CONCLUSÕES

A partir da formulação proposta foi possível produzir a forma farmacêutica, demonstrando assim que a técnica utilizada foi satisfatória. Ressalta-se que os procedimentos usados, embora demandem bastante tempo, são simples e, portanto, de fácil manipulação.

Logo, essa experiência trouxe uma perspectiva a mais quanto à formulação e manipulação de novos medicamentos. Notou-se que apenas a ideia de um produto não o torna manipulável, mas sim um conjunto de pesquisas sobre as matérias-primas e a forma farmacêutica de interesse, de modo que se consiga um produto final eficaz e seguro.

REFERÊNCIAS

AULTON, M.E.; TAYLOR, K.M.G. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

Da SILVA, I.M.A.; TRIGUEIRO, R.W.D.P.; REZZO, D.D.P.D.Z. **Estresse salino e doses de potássio em mudas de romã (*Punica granatum* L.)**. Revista Brasileira de Gestão Ambiental, Paraíba, vol.10, n.1, p.91-94, 2016.

FERREIRA, A.D.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 5.ed., vol.1. São Paulo: Pharmabooks, 2019.

LAGES, C.A.D.S. et al. **Polímeros mucoadesivos para uso vaginal: uma prospecção tecnológica**. Revista GEINTEC - Gestão, Inovação e Tecnologias, Sergipe, vol.4, n.1, p.622-631, 2014.

LINHARES, I.M.; GIRALDO, P.C.; BARACAT, E.C. **Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal**. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, vol.56, n.3, p.370-374, 2010.

MONTEIRO, J.M. et al. **Taninos: uma abordagem da química à ecologia**. Química Nova, São Paulo, vol.28, n.5, p.892-896, 2005.

NASCIMENTO JÚNIOR, B.J. et al. **Estudo da ação da romã (*Punica granatum* L.) na cicatrização de úlceras induzidas por queimadura em dorso de língua de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*)**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Campinas, vol.18, n.2, p.423-432, 2016.

OLIVEIRA, E.S.D. et al. **Citopatologia cervical e perfil epidemiológico de mulheres com vida sexual ativa**. Revista de Enfermagem, Recife, vol.9, n.7, p.8985-8992, 2015.

POLACHINI, C.O. **Avaliação In Vitro de estratos de plantas e produtos diversos, frente a amostras de *Candida albicans***. 2004. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Instituto de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2004.

POSSER, J. et al. **Estudo das infecções cérvicovaginais diagnosticadas pela citologia**. Revista Saúde Integrada, Rio Grande do Sul, vol.8, n.1, p. 15-16, 2015.

SOUZA, L.F. et al. **Plantas medicinais referenciadas por raizeiros no município de Jataí, estado de Goiás**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Campinas, vol.18, n.2, p.451-461, 2016.

CAPÍTULO 6

FORMULAÇÃO DE UM BASTÃO LABIAL COM ATIVIDADE CICATRIZANTE À BASE DE ÓLEO DE URUCUM E ÓLEO ROSA MOSQUETA

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 29/09/2020

Ravena Santos Costa

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/0784256912237453>

Alaine Azevedo Barbosa

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia <http://lattes.cnpq.br/8444106441318035>

Letícia Pires Sallet

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/2580711156182360>

Líliá Silva Santos

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/9847791597319212>

Sheyla Prates Pereira

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia

Maíra Mercês Barreto

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Jequié - Bahia
<http://lattes.cnpq.br/9321913448655387>

RESUMO: A desidratação, presença de doenças, a genética do indivíduo e uso de medicamentos são alguns fatores que podem ocasionar ressecamento dos lábios e levar

a formação de fissuras e rachaduras. Esses sintomas causam incômodo, dores e afetam a estética dos indivíduos acometidos. O bastão labial foi formulado com objetivo de melhorar o aspecto de lábios ressecados, e possui efeito cicatrizante à base de urucum e rosa mosqueta. O óleo de rosa mosqueta tem propriedades cicatrizantes e emolientes com capacidade de regeneração da pele; e os pigmentos presentes na composição do óleo de urucum tem potencial antioxidante, que auxiliam no processo de cicatrização ao amenizar as reações oxidativas durante o processo inflamatório das lesões. A formulação foi desenvolvida segundo estudos de pré-formulação, e escolheu-se a forma farmacêutica do bastão labial pela praticidade de uso. O produto apresentou características organolépticas desejáveis como coloração levemente alaranjada, aparência uniforme e odor agradável.

PALAVRAS - CHAVE: Antioxidantes; Cicatrização; Composição de Medicamentos; Excipientes; Tecnologia Farmacêutica.

LIPSTICK FORMULATION WITH WOUND HEALING ACTIVITY BASED ON ANNATO SEED OIL AND ROSEHIP OIL

ABSTRACT: Dehydration, diseases, genetics and use of drugs are factors that can cause dryness of the lips and lead to the formation of chappings. These symptoms cause discomfort, pain and affect the appearance of those afflicted. For this reason, this experiment aimed to develop a non-pigmented lipstick with a healing effect based on annatto and rosehip in order to improve the lip aspect of people who have this problem.

Rosehip oil has healing and emollient properties capable of regenerating the skin, while the pigments present in the annatto oil composition have antioxidant potential, which will assist in the healing process by mitigating oxidative reactions during the inflammatory process of injuries. The formulation developed, according to pre-formulation studies, was a lipstick due to its practicality. The product presented desirable organoleptic characteristics such as a slightly orange color, a uniform appearance, and a pleasant odor.

KEYWORDS: Antioxidants; Wound Healing; Drug Compounding; Excipients; Pharmacy Technology.

1 | INTRODUÇÃO

O ressecamento dos lábios, fenômeno comum em usuários de aparelho odontológico, pode ocorrer por diversos motivos como desidratação, doenças, fatores genéticos ou utilização de medicamentos. O ressecamento excessivo dos lábios causa fissuras e rachaduras na integridade da pele devido ao rompimento do tecido epitelial. Essas lesões, além de causar incômodo e dor, também afetam a estética dos indivíduos (KOTNALA et al., 2019). Desse modo, o bastão labial com efeito cicatrizante à base de óleo de urucum e rosa mosqueta foi elaborado com objetivo de melhorar o aspecto labial de homens e mulheres que tem lábios ressecados.

A rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa* L.) é uma planta pertencente à família *Rosaceae*, originada do Mediterrâneo e Europa Central. Cresce de forma selvagem no Chile em solos secos de baixo valor agrícola. O seu óleo é um líquido viscoso com odor característico, de cor alaranjada a vermelhada pela presença de pigmentos carotenoides como o licopeno e β -caroteno (ROBERT et al., 2003; MAHANTHESH et al., 2020).

O óleo de rosa mosqueta tem grande potencial regenerador da pele, devido às suas propriedades cicatrizantes e emolientes. Santos, Vieira e Kamada (2009), e Ayati et al. (2018), relatam que o óleo de rosa mosqueta acelera a proliferação de novas células por possuir ácidos graxos insaturados e saturados na sua composição, dentre eles, o ácido láurico, o ácido araquidônico e o ácido *trans*-retinoico. De modo a ser muito eficiente no tratamento da pele, já que esses compostos possuem ação antioxidante que contribui para a regeneração tecidual, ele também favorece a síntese e deposição de colágeno, o que incita o crescimento celular. Tem também ação anticarcinogênica e inibidora de radicais livres em processos inflamatórios (SANTOS; VIEIRA; KAMADA, 2009; ZANIER; BORDONI, 2015).

O urucum (*Bixa orellana* L.) é uma planta nativa do Brasil, mas que cresce em outras regiões da América do Sul e Central. Suas sementes produzem um dos corantes mais utilizados na indústria de alimentos, têxtil, de tintas e de cosméticos (VILAR et al., 2014). O óleo de urucum possui dois carotenoides característicos que são a bixina e norbixina. A bixina sofre hidrólise em meio alcalino, e perde uma molécula de metanol, produzindo um pigmento de cor vermelho intensa, a norbixina (SILVA et al., 2008; CARVALHO et

al., 2010). O óleo de *Bixa orellana* é rico em ácidos graxos como o ácido linoleico, ácido palmítico, ácido oleico e ácido esteárico, os quais são importantes para o metabolismo celular (COSTA et al., 2013).

Todos esses compostos presentes na composição do óleo de urucum têm ações antioxidantes que auxiliam no processo cicatricial (VILLAR, 2014). Por agirem como substratos nos processos pró-inflamatórios, eles amenizam as reações oxidativas durante a cicatrização. Essas ações promovem uma regeneração mais consistente e equilibrada, logo nas primeiras fases da lesão epitelial causada pelo ressecamento labial. Pois, a regeneração é acelerada devido à maior formação de crostas e reepitelização do tecido lesado (ZANIER; BORDONI, 2015; CAPELLA et al., 2016).

2 | METODOLOGIA

Utilizam-se duas formulações de batom, inspiradas em Silva (2015) e Kamairudin et al. (2014), para formular um modelo base, que foi ajustado segundo estudos de pré-formulação em relação às matérias primas. Todos os componentes da formulação do bastão labial foram criteriosamente selecionados pelas suas funções e propriedades físico-químicas específicas de acordo com Lorenzi e Matos (2008), Ávila (2013) e a Anvisa (2019). Assim como a concentração de cada excipiente foi cuidadosamente planejada conforme Batistuzzo (2006), Rowe, Sheskey e Quinn (2009), e os laudos técnicos de cada produto disponibilizados pelas indústrias.

Diante dos dados levantados, chegou-se a combinação de concentrações para os insumos farmacêuticos ativos (IFA) e os excipientes como mostrado na Tabela 1.

Matérias primas	Função	Concentração
Óleo de urucum	IFA	1%
Óleo de rosas mosqueta	IFA	10%
Manteiga de cacau	Excipiente (base)	20%
Manteiga de karité	Excipiente (base)	20%
Cera de abelha	Excipiente (base)	20%
Óleo de amêndoas	Emoliente	5%
Óleo de coco	Umectante	9%
Ácido esteárico	Tensoativo	15%

Tabela 1 - Formulação com as concentrações e funções dos excipientes.

Fonte: Própria (2018).

Todas as substâncias têm propriedades químicas apolares, favorecendo a solubilidade dos IFA. As matérias primas da base oleosa (cera de abelha, manteiga de cacau e manteiga de karité) foram colocadas em aquecimento, sob agitação em temperatura constante de 80°C, até que houvesse a completa dissolução. Em seguida, os óleos foram adicionados para serem homogeneizados na base dissolvida e, posteriormente, transferiu-se a mistura final, ainda quente, para os moldes, após o que esfriou até a completa solidificação dentro do molde.

O produto foi envasado numa embalagem plástica de polipropileno (PP), devido a sua estabilidade térmica, fechamento hermético, opacidade e proteção ultravioleta para preservar a estabilidade química do produto. Por fim, os produtos finais foram rotulados e armazenados, como pode ser visto na Figura 1.



Figura 1 - Produto final envasado e rotulado.

Fonte: Própria (2018).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O produto manipulado foi um bastão labial, que é uma forma farmacêutica sólida. Ele exibiu coloração levemente alaranjada e odor característico, com aparência uniforme, evidenciando que ocorreu uma homogeneização adequada das matérias primas. O produto foi testado em um papel filtro, ele demonstrou fácil aplicação e espalhamento homogêneo. Vale ressaltar que o bastão labial é diferente do batom, pois apesar de ele apresentar coloração levemente alaranjada, não pigmenta a superfície do papel no qual foi testado.

O carotenoide presente no óleo de urucum, a norbixina, possui atividade antioxidante devido a sua extensa cadeia carbônica insaturada que propicia a adição de radicais livres aos carbonos vizinhos às ligações duplas. Dessa forma, melhorando a reatividade dessas substâncias em relação aos agentes oxidantes. As proteínas proteolíticas liberadas durante

a lesão celular, por exemplo, são agentes que agem contra as células saudáveis (LEAL et al., 2017). Logo, a norbixina agiria inibindo o dano oxidativo dessas proteínas em relação às células saudáveis. Já a bixina é o pigmento presente em maior concentração na semente do urucum, sendo a principal responsável pelas pigmentações e também possui grande potencial antioxidante (TAHAM et al., 2015).

O ácido araquidônico, constituinte do óleo de rosa mosqueta, age como substrato na ação pró-inflamatória durante o processo de reparo tecidual, de modo a gerar prostaglandinas exógenas que irão otimizar o processo inflamatório ao aumentar a permeabilidade capilar, a quimiotaxia celular e fluxo sanguíneo (SANTOS et al., 2009; ESPINOZA et al., 2016).

O óleo de amêndoas foi utilizado como principal emoliente, e o óleo de coco como umectante para a base. Já o ácido esteárico foi usado como tensoativo, a fim de reduzir a tensão superficial, de modo a promover a fácil aplicação do produto (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009). A associação das matérias primas foi possível porque os excipientes utilizados para formar a base oleosa são substâncias apolares, que, além de promover a consistência sólida planejada para a forma farmacêutica, proporcionam a dissolução dos IFA e dos outros componentes. Essas bases possuem características emolientes, hidratantes e umectantes, ideais para a terapia (ALONSO, 2004; ANVISA, 2019).

4 | CONCLUSÃO

O produto foi formulado com êxito, apresentando boa estabilidade e características sensoriais desejáveis. Espera-se que os efeitos antioxidante e cicatrizante sejam efetivos. O bastão labial é uma forma farmacêutica de fácil aplicação e praticidade de uso, já que pode ser facilmente carregado e guardado, além de ser próprio para o fim medicamentoso pensado, proporcionando uma comodidade no manuseio do produto por usuários de ambos os sexos, já que ele não pigmenta os lábios.

REFERÊNCIAS

ALONSO, J. **Tratado de Fitofármacos e Nutracêuticos**. Rosário: Corpus, 2004.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, volume 1 e 2**. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019.

ÁVILA, L.C. **Índice terapêutico fitoterápico – ITF**. 2.ed. Petrópolis: EPUB, 2013.

AYATI, Z. et al. **Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacological Profile of Rose Hip: A Review**. *Current Pharmaceutical Design*, v.24, n.00, p.1-24, 2018.

BATISTUZZO, J.A.O. **Formulário Médico Farmacêutico**. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.

- CAPELLA, S.O. et al. **Potencial cicatrizial da *Bixa orellana* L. em feridas cutâneas: estudo em modelo experimental.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, v. 68, n. 1, p. 104-112, 2016.
- CARVALHO, P.R.N. et al. **Concentração de bixina e lipídeos em sementes de urucum da coleção do instituto agrônomo (IAC).** Bragantia, Campinas, v.69, n. 3, p. 519-524, 2010.
- COSTA, C.K. et al. **Identificação de δ tocotrienol e de ácidos graxos no óleo fixo de urucum (*Bixa orellana* Linné).** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Campinas, v. 12, n. 4, p. 508-512, 2013.
- ESPINOZA, T. et al. **Importancia y propiedades físico química de la Rosa mosqueta (*R. canina*, *R. rubiginosa*): una revisión.** Scientia Agropecuaria, Trujillo, vol.7, n.1, p.67-78, 2016.
- KAMAIRUDIN, N. et al. **Optimization of natural lipstick formulation based on pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) seed oil using D-optimal mixture experimental design.** Molecules, v.19, n.10, p.16672-16683, 2014.
- KOTNALA, A. et al. **Indian Medicinal Plants for skin care and cosmeceuticals: A review.** Journal of Biomedical Science, v.6, n.2, p.24-60, 2019.
- LEAL, E.R. et al. **Ação cicatrizante da nanopartícula de prata com norbixina em queimaduras.** ConScientiae Saúde, v.16, n.2, p.241-248, 2017.
- LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas.** 2.ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum, 2008.
- MAHANTHESH, M.C. et al. **Design, Development and Assessment of Herbal Lipstick from Natural Pigments.** International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, v.61, n.1, p.59-64, 2020.
- ROBERT, P. et al. **Stability of spray-dried encapsulated carotenoid pigments from rosa mosqueta (*Rosa rubiginosa*) oleoresin.** Journal of the American Oil Chemists' Society, v.80, p.1115-1120, 2003.
- ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients.** 6th edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.
- SANTOS, J.S.; VIEIRA, A.B.D. KAMADA, I. **A Rosa Mosqueta no tratamento de feridas abertas: uma revisão.** Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília, v.62, n.3, p.457-462, 2009.
- SILVA, G.F. et al. **Extraction of bixin from annatto seeds using supercritical carbon dioxide.** Braz. Chemical Engineering Journal, São Paulo, v.25, n.2, p.419-426, 2008.
- SILVA, J.S.A. **Relato da elaboração de batons artesanais com matérias-primas naturais.** In: CONGRESSO DE CIÊNCIA, EDUCAÇÃO E PESQUISA TECNOLÓGICA, 1., 2015, Manaus. Anais [...]. Manaus: IFAM, 2015. p.129-132.
- TAHAM, T.; CABRAL, F.A.; BARRAZO, M.A.S. **Extraction of bixin from annatto seeds using combined Technologies.** The Journal of Supercritical Fluids, v.100, p.175-183, 2015.

VILAR, D.A. et al. **Traditional uses, chemical constituents, and biological activities of Bixa orellana L.:** A review. The Scientific World Journal, v.2014, p.11, 2014.

ZANIER, E.; BORDONI, B. **A multidisciplinary approach to scars: a narrative review.** Journal of Multidisciplinary Healthcare. v.8, n.00, p.359-363, 2015.

CAPÍTULO 7

A INFLUÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS NO COMPORTAMENTO SUICIDA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 05/08/2020

Erica Caroline Diniz

Departamento de Farmácia da Universidade
Federal do Maranhão - UFMA
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/1430660024087612>

Maria Eliane Moraes Dias

Farmácia Hospitalar - Hospital São Domingos -
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/7779209577790266>

Maria Luiza Cruz

Departamento de Farmácia da Universidade
Federal do Maranhão - UFMA
São Luís – MA
<http://lattes.cnpq.br/8566199706814879>

RESUMO: Os problemas de saúde mental têm tomado conta do cenário mundial, fato que tem gerado preocupação nos mais diversos âmbitos da sociedade. Assim, sabe-se que o comportamento suicida está associado a diversos fatores, inclusive às reações adversas de determinados fármacos. Considerando, então, o conhecimento de comportamentos suicidas induzidos por medicamentos, objetiva-se neste trabalho verificar as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de medicamentos e a ocorrência de potenciais reações adversas psiquiátricas. Para tanto, optou-se pela realização de uma revisão narrativa, efetuada através da seleção de artigos em diferentes bases de dados bibliográficas

– PubMed, JAMA, Scielo e Google Scholar. A seleção dos artigos foi atemporal, utilizando-se termos livres para a localização de uma maior quantidade de referências. A partir da análise dos artigos selecionados, evidenciou-se que diversos fármacos já são relacionados à indução de transtornos de humor e comportamentos suicidas na literatura. Os fármacos mais relatados são os atuantes sobre o sistema nervoso central, como os antidepressivos e antiepilépticos. Além disso, alguns anticoncepcionais hormonais e agentes dermatológicos também são comumente abordados, como é o caso da isotretinoína. Com base nos aspectos encontrados, evidencia-se a necessidade de maior atividade do profissional farmacêutico em pacientes com doenças psiquiátricas, de forma que possíveis reações adversas possam ser monitoradas e gerenciadas. De modo semelhante, a atuação da equipe interprofissional se faz imprescindível na presente temática, a fim de que a integralidade no atendimento ao paciente seja garantida.

PALAVRAS - CHAVE: Transtornos mentais; Comportamentos suicidas; Reações Adversas a Medicamentos; Medicamentos.

THE INFLUENCE OF DRUG USE ON SUICIDE BEHAVIOR: A NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Mental health problems have taken over the world scenario, a fact that has generated concern in the most diverse areas of society. Thus, suicidal behavior is known to be associated with several factors, including the adverse reaction of several medicines. By considering the drug-induced suicidal behaviors knowledge this study

objective was to verify the evidence available in the literature about the medicine uses and the occurrence of potential psychiatric adverse reactions. To this end, it was decided to carry out a narrative review, carried out through the selection of articles in different bibliographic databases - PubMed, JAMA, Scielo and Google Scholar. The article selections was timeless by using free terms to locate a larger number of references. From the analysis of the selected articles, it was evidenced that several drugs are related to the mood disorders and suicidal behaviors inductions in the literature. The most reported drugs are those acting on the central nervous system, such as antidepressants and antiepileptics. In addition, some hormonal contraceptives and dermatological agents are also commonly addressed, such as isotretinoin. Based on the aspects found, the need for greater activity by pharmaceutical professional in psychiatric disease patients is evident, so that possible adverse reactions can be monitored and managed. In a same way, the interprofessional team performance is essential in this cenary, so that the patient care integrity is guaranteed.

KEYWORDS: Mental disorders; Suicidal behaviors; Adverse Drug Reactions; Medicines.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo dados da *World Health Organization* (WHO), os transtornos mentais respondem por 16% dos registros globais de doenças, estando comumente relacionados a episódios autolesivos em adolescentes e adultos (WHO, 2019a).

Dessa maneira, as ideias, tentativas e concretizações suicidas são consideradas como questões de etiologia multifatoriais, envolvendo aspectos socioculturais, históricos, psicossociais e ambientais (BRASIL, 2017). Como fatores de risco preponderantes tem-se, ainda, a existência de diagnósticos prévios de transtornos mentais, principalmente a depressão, comumente associada aos episódios em questão (VASCONCELOS- RAPOSO et al., 2016).

A realização de estimativas globais de saúde pela WHO demonstra que, aproximadamente, 800.000 pessoas morrem por suicídio no mundo anualmente, alertando entidades de saúde para a relevância da temática em questão (WHO, 2019b).

Frente a este quadro, inúmeras iniciativas têm sido adotadas com o intuito de diminuir a incidência dos casos de suicídio, fato evidenciado através da criação do *Mental Health Action Plan* (2013-2020) pela WHO, no qual inúmeros países se comprometeram a elaborar medidas que promovam a redução em 10% da taxa global de suicídio até o ano de 2020 (WHO, 2013).

Estudos relatam a existência de múltiplos fatores que elevam as chances de um indivíduo manifestar algum comportamento suicida durante a vida, tais como casos de violência, abuso, perdas e discriminação (WHO, 2019b).

De igual modo, a ocorrência desses eventos a partir do uso de medicamentos vem sendo amplamente discutida na literatura, através de estudos observacionais retrospectivos e relatos de caso, embora existam poucos ensaios controlados prospectivos evidenciando essa causalidade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA, 2013; FAKOUR et

al., 2014; OLFSON; MARCUS; SHAFFER, 2006; QATO; OZENBERGER; OLFSON, 2018; SKOVLUND et al., 2016; WHO, 2019a).

Os achados relativos a essa temática fizeram com que o órgão regulatório dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA), emitisse advertências nas embalagens de alguns medicamentos, no ano de 2007, a fim de destacar a necessidade do monitoramento criterioso de possíveis episódios suicidas entre os pacientes ao longo do tratamento antidepressivo (APA, 2013).

No Brasil, por sua vez, alguns medicamentos já trazem, em suas bulas, informações pertinentes acerca do risco de transtornos depressivos e ideação suicida mediante os seus usos (ALFAINTERFERONA RECOMBINANTE 2D, 2014; RITALINA, 2015; SÍBUS, 2014).

Dessa forma, a crescente procura pelo estabelecimento de relações causais entre o uso de medicamentos e o comportamento suicida procede, principalmente, da necessidade de elucidar os diferentes fármacos que possam estar envolvidos nessa temática, proporcionando intervenções mais eficazes nos quadros clínicos dos indivíduos que possuem e que podem vir a desenvolver algum comportamento suicida (APA, 2013).

Evidencia-se, então, a notória e importante atuação do farmacêutico no cuidado em pacientes com transtornos psiquiátricos, uma vez que esse profissional pode contribuir para um maior esclarecimento dos pacientes e familiares, bem como da população em geral, reduzindo o estigma que ainda persiste em relação aos transtornos mentais (MARQUES; SANTOS, 2019).

Com base nesse cenário, o reconhecimento do suicídio como um problema de saúde pública, bem como a coleta e análise de dados relativos às ideias e tentativas suicidas configuram-se como uma importante estratégia de prevenção ao suicídio (BRASIL, 2017).

Assim, no sentido de contribuir com a integralidade da atenção à saúde para a população, o presente trabalho objetiva discutir a influência do uso de medicamentos sobre a manifestação de comportamentos suicidas, conforme informações disponíveis na literatura científica.

2 | OBJETIVOS

Verificar as evidências disponíveis na literatura sobre o uso de medicamentos e a ocorrência de potenciais reações adversas psiquiátricas.

3 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que consiste em uma publicação ampla, adequada para a abordagem e desenvolvimento de um assunto determinado, sob a ótica teórica ou contextual (ROTHER, 2007). É realizada, então, através da análise de publicações de livros e revistas, sejam eles impressos ou eletrônicos

(ROTHER, 2007).

As buscas foram realizadas em quatro bases de dados bibliográficas – PubMed, JAMA, Scielo e Google Scholar. A seleção dos artigos, por sua vez, foi atemporal, de modo que o ano de publicação dos tais não foi considerado como critério de exclusão. Além disso, foram selecionados os artigos escritos em português, inglês e espanhol.

Para a recuperação dos artigos, optou-se pela busca por termos livres, sem o uso de descritores. Esse processo, então, permitiu a localização de uma quantidade maior de referências que abordavam os temas de interesse.

As combinações utilizadas para localizar os artigos estão retratadas no Quadro 1, de modo que os termos de cada coluna foram associados para maior êxito nesse processo.

<i>Depression; mood disorder; suicide; suicide behavior; suicide ideation.</i>	<i>Antidepressives; antiepileptics; antipsychotics; clonazepam; contraceptives; drugs; isotretinoin; medicine.</i>
--	--

Quadro 1 - Termos utilizados para a localização dos artigos da revisão narrativa sobre a influência do uso de medicamentos no comportamento suicida.

A partir disso, os artigos localizados por meio da busca eletrônica foram revisados com base em seus títulos e resumos, e, quando disponíveis, lidos integralmente.

4 | DISCUSSÃO

Segundo o conceito definido pela WHO, a saúde é considerada como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade” (WHO, 2006). Sendo assim, constata-se que a saúde envolve diversos aspectos, de modo que é impossível abordar perspectivas relativas ao bem-estar completo do indivíduo sem colocar em foco sua saúde mental, já que esta é fundamental para o desempenho de capacidades coletivas e pessoais (OPAS, 2016).

Com base nisso, a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) relata que os transtornos mentais envolvem a combinação de pensamentos, percepções, comportamentos e emoções anormais sobre a vida, manifestando-se de maneiras distintas, o que caracteriza os diferentes tipos de transtornos mentais conhecidos hoje em dia (OPAS, 2018). Assim, grande parte dos problemas de saúde mental iniciam-se na adolescência, contudo, na maioria dos casos a detecção e o tratamento não são realizados de forma adequada, de modo que a falta de discussão sobre essas condições em adolescentes gera inúmeras consequências que se estendem à fase adulta, comprometendo a saúde física e mental

dos mesmos (OPAS, 2018).

4.1 O suicídio no mundo

Dados disponibilizados pela WHO revelam que o suicídio se apresenta como um grave problema de saúde pública, sendo responsável por 1,4% de todas as mortes no mundo, tendo em vista a falta de investimento em saúde mental que ainda persiste em diversos países hoje em dia (OPAS, 2019; TERUEL; MARTÍNEZ; LÉON, 2014). Estima-se que a cada 40 segundos, um óbito por suicídio aconteça, afetando famílias, comunidades e países inteiros, mediante o estabelecimento de efeitos duradouros sobre as pessoas que ficam para trás (OPAS, 2019; TERUEL; MARTÍNEZ; LÉON, 2014). Esse fenômeno está entre as três principais causas de mortes não acidentais no mundo que acometem pessoas de 15 a 29 anos de idade, evidenciando que os jovens estão cada vez mais suscetíveis ao comportamento suicida (BRASIL, 2017; TERUEL; MARTÍNEZ; LÉON, 2014). Além disso, avalia-se que a cada adulto que se suicida, pelo menos outros 20 atentam contra a própria vida, fato que revela que os episódios de ideação suicida têm sido muito mais frequentes do que o esperado (BRASIL, 2017; TERUEL; MARTÍNEZ; LÉON, 2014).

No Brasil, durante o período de 2007 a 2016, foram registrados 106.374 óbitos por suicídio, com destaque aos estados de Roraima, Piauí e Santa Catarina (BRASIL, 2019a). Evidencia-se que os números podem ser ainda maiores, tendo em vista a subnotificação que ainda persiste em muitos municípios, embora, mediante a vigência da Portaria nº 1271/2014, as tentativas e óbitos por suicídio tenham sido configurados como agravos de notificação compulsória imediata em todo o território nacional (BRASIL, 2014, 2017).

4.2 O comportamento suicida

Conforme o exposto, o comportamento suicida envolve três espectros de manifestações, a ideação suicida, a tentativa de suicídio e o suicídio consumado, que se diferenciam de acordo com seu grau de severidade (BARATA, 2017).

A ideação suicida é caracterizada pela existência habitual de pensamentos relativos ao auto-extermínio, continuamente acompanhados de percepções, emoções, comportamentos e ideias anormais sobre a vida, incluindo a concepção de que esta não vale a pena ser vivida (AZEVEDO; MATOS, 2014). É tida como um sinal de sofrimento emocional severo, estando associada, frequentemente, à elaboração de planos autolesivos e preditores de tentativas de suicídio, o que a caracteriza como um estado antecessor a comportamentos suicidas de maior gravidade (AZEVEDO; MATOS, 2014; BARATA, 2016).

Estudos apontam que, dentre as pessoas que elaboram planos autolesivos, cerca de 70% executam uma tentativa de suicídio ao longo da vida, sendo que a maioria dos casos são efetuados no primeiro ano após o início da ideação suicida (AZEVEDO; MATOS, 2014). Isso contribui para o quadro alarmante visualizado hoje em dia, que estima a ocorrência de mais de 800 mil mortes por suicídio anualmente, ainda que a notificação dos casos seja, muitas vezes, falha e subestimada, principalmente em municípios do Brasil (BRASIL, 2017;

MOREIRA; BASTOS, 2015).

4.3 Fatores de risco ao comportamento suicida

Os comportamentos suicidas, então, estão relacionados a diversos aspectos, de modo que grande parte dos suicídios consumados ocorrem de forma impulsiva, em momentos críticos da vida dos indivíduos, como através de dificuldades nos processos de enfrentamento de situações estressantes, que envolvem problemas socioeconômicos, morte de entes queridos, término de relacionamentos, dores crônicas e doenças (WHO, 2019b).

De maneira semelhante, evidencia-se que a ocorrência de desastres, violência e abuso, bem como a discriminação que ocorre em grupos minoritários, como os indígenas, imigrantes e homossexuais são fatores associados a um maior risco de tentativas de suicídio (WHO, 2019b)

Com base nisso, o suicídio é considerado como uma questão complexa, que ainda é vista como um tabu, fazendo com que sejam necessárias a coordenação e a colaboração entre múltiplas esferas da sociedade para que a sua prevenção seja realizada com êxito (WHO, 2019b). Assim o setor da saúde, bem como outros setores, como educação, política e mídia devem realizar ações abrangentes e integradas, tendo em vista que abordagens isoladas não causam o impacto necessário em uma questão complexa como o suicídio (WHO, 2019b).

4.4 Relação entre os transtornos mentais e o comportamento suicida

Considerando a influência dos transtornos mentais no comportamento suicida, o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, em sua 5ª edição (DSM-5), refere que a presença de transtornos mentais, em muitos casos, configura-se como um fator de risco à ocorrência de episódios autolesivos, dentre os quais destacam-se os transtornos depressivos, transtornos bipolares, a esquizofrenia e outras psicoses (APA, 2013).

A depressão é o transtorno que mais comumente se associa ao suicídio, seja como diagnóstico ou como um sintoma, sendo caracterizada como uma das principais causas de incapacidade no mundo (FELIX et al., 2016; OPAS, 2018; VASCONCELOS- RAPOSO et al., 2016). Ainda que os mecanismos fisiopatológicos que levam à ocorrência dos transtornos depressivos não sejam completamente conhecidos, a diminuição da transmissão das monoaminas serotonina, noradrenalina e dopamina é o mecanismo mais difundido (ALVEZ, 2019). As alterações nesses neurotransmissores seriam responsáveis pelos sintomas característicos da depressão, como o humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas, exercendo notória influência sobre o desempenho funcional do indivíduo (ALVEZ, 2019; APA, 2013).

Os transtornos bipolares, por sua vez, caracterizam-se pela existência de episódios maníacos e depressivos, que são espaçados por períodos de humor normal, afetando cerca de 60 milhões de pessoas em todo o mundo (OPAS, 2018). Assim, de acordo com

o DSM-5, o risco de suicídio ao longo da vida em pacientes que apresentam transtorno bipolar é pelo menos 15 vezes maior que o da população em geral, fazendo com que esse transtorno corresponda a, aproximadamente, 25% de todos os suicídios consumados no mundo (APA, 2013).

Já a esquizofrenia é caracterizada como um transtorno mental grave que atinge cerca de 23 milhões de pessoas no mundo (OPAS, 2018). A sintomatologia comum a esse transtorno envolve distorções no pensamento, percepção, emoções, linguagem e comportamento, incluindo alucinações e delírios, de modo que esse transtorno pode tornar difícil a realização de atividades cotidianas, como estudar e trabalhar (OPAS, 2018). Tendo em vista a existência de alucinações na esquizofrenia, comportamentos suicidas são comuns, fazendo com que 5 a 6% dos indivíduos que possuem essa desordem morram por suicídio, enquanto outros 20% atentem contra a própria vida (APA, 2013).

4.5 Relação entre o uso de medicamentos e o comportamento suicida

Os medicamentos são considerados como importantes recursos terapêuticos utilizados no processo saúde/doença, tendo participação significativa na promoção da expectativa e da qualidade de vida da população (COSTA KS et al., 2011). Nesse âmbito, os psicofármacos possuem posição de destaque, tendo em vista que o seu uso tem aumentado significativamente nos últimos anos, fato que requer uma atenção especial dos profissionais de saúde, uma vez que os fármacos em questão são responsáveis pela ocorrência de múltiplas reações adversas (BRAGA et al., 2016).

Mediante o conhecimento da existência de transtornos depressivos induzidos por medicamentos, a ocorrência de ideações suicidas após o início do tratamento com determinados fármacos tem despertado o interesse na clínica, partindo-se do pressuposto de que a depressão e episódios auto-lesivos estão intimamente ligados (APA, 2013).

Assim, diversos autores têm demonstrado tal relação, considerando que esses eventos são passíveis de ocorrer na prática clínica, pois, ainda que os medicamentos sejam projetados para apresentarem segurança em seus usos, a constatação de complicações a partir da utilização desses é comumente observada (BRASIL, 2006; FIGUEIREDO et. al, 2006; OLFSON, M.; MARCUS S. C.; SHAFFER, 2006).

4.5.1 As reações adversas aos medicamentos

De modo a atuar na minimização dos efeitos nocivos manifestados pelos pacientes, bem como na monitorização mais intensiva dos medicamentos após sua entrada no mercado, foram instaurados sistemas de farmacovigilância em diversos países (BOTELHO; REIS, 2015; MODESTO et al., 2016; FIGUEIREDO et al., 2006; WHO, 2012). Estes, caracterizam-se por serem a “ciência relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (WHO, 2012). A farmacovigilância tem como objetivo, então, complementar as informações

existentes sobre reações adversas aos medicamentos, sendo de notória importância no âmbito da saúde pública (WHO, 2012).

As reações adversas aos medicamentos (RAM) consistem em reações nocivas e não intencionais que ocorrem em doses normalmente utilizadas na terapêutica (WHO, 2012), sendo motivadas por diversos fatores preponderantes, tais como idade, sexo, comorbidades e uso simultâneo de vários medicamentos (MODESTO et al., 2016). Assim, segundo estudos, estas reações são responsáveis por um número elevado de óbitos nos Estados Unidos, estando entre a quarta e a sexta posição nacional, havendo no Brasil, contudo, poucos estudos acerca desse assunto (MODESTO et al., 2016).

As RAM são comumente caracterizadas através da classificação clássica feita por Rawlins e Thompson, que considera a existência de dois grandes grupos, sendo o Grupo A composto por reações decorrentes da dose administrada do medicamento, ao passo que o Grupo B compõe-se daquelas que resultam de um efeito aberrante, não estando relacionadas à dose (RAWLINS; THOMPSON, 1977). Contudo, mesmo com a presença desta sistematização, diversas RAM não se enquadram nessas categorias, tendo em vista o desconhecimento do mecanismo que leva à sua ocorrência (FIGUEIREDO; et. al, 2006).

4.5.2 A influência dos medicamentos no comportamento suicida

Os medicamentos mais relatados na indução de perturbações depressivas do humor são alguns estimulantes, esteroides, L-dopa, alguns agentes dermatológicos, quimioterápicos, imunológicos e que atuam no sistema nervoso central, os quais são amplamente utilizados na terapêutica (APA, 2013; FAKOUR et al., 2014; QATO D. M.; OZENBERGER; OLFSON, 2018; SKOVLUND et al., 2016).

Dessa forma, a partir da busca por evidências de transtornos depressivos e suicidas como reações adversas a medicamentos, constatou-se que crianças e adolescentes que foram tratados com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como a sertralina, assim como por inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), como a venlafaxina, e outros antidepressivos tricíclicos apresentaram-se mais propensos à tentativa de suicídio do que aqueles que não foram tratados com um medicamento antidepressivo (BRASIL, 2006; OLFSON, M.; MARCUS S. C.; SHAFFER, 2006). Esse cenário é evidenciado, também, em outros estudos que apontam a isotretinoína, utilizada para o tratamento de acne grave, como um medicamento atuante sobre o humor dos seus usuários, fato esse preponderante à incidência de quadros depressivos (FAKOUR et al., 2014). Não obstante, estudos com mulheres têm descrito a possível relação entre a utilização de anticoncepcionais hormonais com transtornos depressivos e suicidas, enfatizando a constatação de alterações do humor a partir do uso de hormônios sexuais exógenos. (GINGNEL et al., 2013; SKOVLUND et al., 2016; WIRÉHN et al., 2010)

Com base no cenário evidenciado, os comportamentos suicidas ainda permanecem

envoltos de desconhecimento, sendo considerados por muitos como um tabu, fato que justifica a necessidade de ações informativas e mobilizadoras, principalmente através da atuação dos profissionais de saúde (BRASIL, 2018).

4.6 A atuação do farmacêutico na saúde mental

A atuação do farmacêutico na área da saúde mental, então, é importantíssima, tendo em vista que esse profissional pode fornecer informações relevantes ao paciente, contribuindo para sua adesão ao tratamento, à medida que garante o seu direito à informação, através do esclarecimento dos malefícios e benefícios que a terapia medicamentosa pode ocasionar (BIZZO et al., 2018).

Além disso, o farmacêutico, “tem o dever de contribuir para a geração, difusão e aplicação de novos conhecimentos que promovam a saúde e o bem-estar do paciente, da família e da comunidade” (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA - CFF, 2013). Dessa maneira, é imprescindível a realização de atividades que permitam a geração de novas informações e dados, de forma a contribuir com a promoção da saúde da população.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A realização do presente estudo fundamentou-se na necessidade de se identificar as causas e fatores que têm propiciado a elevação dos comportamentos autolesivos na população, os quais têm tomado conta do cenário mundial, gerando alarde nos órgãos de saúde. Assim, a abordagem do uso de medicamentos por pacientes com comportamentos suicidas fez-se relevante, tendo em vista que contribuiu para a discussão da temática em foco.

Sobre as referências analisadas, ressalta-se: (1) São fatores predisponentes para o suicídio: presença de transtornos mentais, dificuldades no processo de enfrentamento de situações estressantes, desastres, violência, abuso sexual e discriminação; (2) A depressão é o transtorno que mais comumente se associa ao suicídio; (3) Diversos medicamentos têm sido relacionados à indução de comportamentos suicidas, como é o caso de alguns antidepressivos, anticoncepcionais e antiacnes de uso sistêmico.

Dentre as limitações deste artigo destacam-se a bibliografia estudada, que se ateve às bases de dados especificadas na metodologia da presente revisão. Além disso, evidenciou-se significativa escassez de referências bibliografias brasileiras que abordassem a temática em foco, fato que dificultou a inferência dos dados, tendo em vista que as informações apresentadas fazem referência à realidade de indivíduos de outros países. A inexistência de uma metodologia padronizada também pode ser considerada como uma limitação do presente estudo.

A realização deste trabalho, então, proporcionou maior visibilidade ao tema, tendo em vista a presença significativa de fármacos descritos como potenciais indutores de

comportamentos suicidas na literatura.

De forma semelhante, evidencia-se a exigência de maior atuação do farmacêutico em pacientes com transtornos psiquiátricos, para que possíveis reações adversas possam ser monitoradas e gerenciadas.

Por fim, destaca-se a necessidade de se realizar novos estudos, que possuam abordagens prospectivas, possibilitando o contato do pesquisador com o paciente, de modo que perguntas mais específicas possam ser efetuadas. A integração entre os profissionais de diferentes áreas, como a farmácia, psicologia e psiquiatria configura-se, ainda, como uma importante estratégia, tendo em vista que proporcionaria uma abordagem integral do paciente, contribuindo para a prestação de um cuidado mais adequado.

REFERÊNCIAS

ALFAINTERFERONA 2B RECOMBINANTE. Responsável técnico Alberto J. G. Guimarães. São Paulo: Biosintética, 2014.

ALVEZ, L. P. C. **Avaliação da Gravidade dos Sinais e Sintomas Melancólicos da Depressão Maior Através da Análise de Rasch e sua Associação com Marcadores Biológicos**. 2019. 231 f. Tese (Doutorado em Psiquiatria) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

AZEVEDO, Andreia; MATOS, Ana Paula. Suicidal ideation and depressive symptomatology in adolescents. **Psic., Saúde & Doenças**, Lisboa, v. 15, n. 1, p. 179-190, mar. 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION – APA. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 5 ed. Text Revision. Washington, 2013.

BARATA, C. V. **A Relação entre a Ansiedade, Depressão e Stress e os Comportamentos Autolesivos e a Ideação Suicida nos Adolescentes**. 2016. 61 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia Clínica) - Instituto Universitário, Lisboa, 2016.

BOTELHO, A. F.; REIS, A. M. M. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância: uma ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 12, p. 3897-3905, dez. 2015.

BRAGA, D. C. et al. Uso de psicotrópicos em um município do meio oeste de Santa Catarina. **Health Sci Inst.**, v. 34, n. 2, p. 108-13, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Novas informações sobre o uso de medicamentos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e outros antidepressivos em crianças e adolescente**. Brasília, 2006. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultadobusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id> Acesso: 10 nov. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 1.271, de 6 de junho de 2014**. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014.html> Acesso: 13 out. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Perfil epidemiológico das tentativas e óbitos por suicídio no Brasil e a rede de atenção à saúde**. Boletim Epidemiológico, Brasília, v.48, n.30, set. 2017.

BRASIL. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. Boletim de Vigilância Epidemiológica de Suicídio e Tentativa de Suicídio. **Bol. Vig. Suicídio**, Rio Grande do Sul, v.1, n.1, set. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Suicídio: tentativas e óbitos por intoxicação exógena no Brasil, 2007 a 2016**. Boletim Epidemiológico, Brasília, v.50, n. 24, jul. 2019a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Perfil epidemiológico dos casos notificados de violência autoprovocada e óbitos por suicídio entre jovens de 15 a 29 anos no Brasil, 2011 a 2018**. Boletim Epidemiológico, Brasília, v. 50, n.24, set. 2019b.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **RESOLUÇÃO Nº 585 DE 29 DE AGOSTO DE 2013**: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf> Acesso: 07 nov. 2019.

COSTA, K. S. et al. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.27, n.4, p.649-658, abr. 2011.

FAKOUR Y. et al. The Effect of Isotretinoin (Roaccutane) Therapy on Depression and Quality of Life of Patients with Severe Acne. **Iranian Journal of Psychiatry**, v.9, n. 4, p. 237-240, oct. 2014.

FELIX, T. A. et al. Fatores de Risco para Tentativa de Suicídio: Produção de Conhecimento no Brasil. **Revista Contexto & Saúde**, v. 16, n. 31, p. 173-185, dez. 2016.

FIGUEIREDO, P. M. et al. Reações adversas a medicamentos. **Revista Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 34, n. 6, 2006.

GINGNELL, M. et al. Oral contraceptive use changes brain activity and mood in women with previous negative affecton the pill--a double-blinded, placebo-controlled randomized trial of a levonorgestrel-containing combined oral contraceptive. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 7, p.1133-44, July 2013.

MARQUES, L. A. M.; SANTOS, P. C. J. L. **Cuidado Farmacêutico: Pacientes com doenças psiquiátricas**. 1 ed. v. 5. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019.

MODESTO, A. C. F. et al. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Rio de Janeiro, v. 40, n. 3, p. 401- 410, set. 2016.

MOREIRA, L. C. O.; BASTOS, P. R. H. Prevalência e fatores associados à ideação suicida na adolescência: revisão de literatura. **Revista Quadrimestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional**, Maringá, v.19, n.3, p. 445-453, set./dez. 2015.

OLFSON, M.; MARCUS S. C.; SHAFFER, D. Antidepressant Drug Therapy and Suicide in Severely Depressed Children and Adults A Case-Control Study. **Arch Gen Psychiatry**, v.63, n. 8, p. 865-872, aug. 2006.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. World Health Organization. **OPAS/OMS apoia governos no objetivo de fortalecer e promover a saúde mental da população.** Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Saúde Mental, out. 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. World Health Organization. **Folha informativa:** Transtornos mentais. Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Saúde Mental, abr. 2018.

QATO D. M.; OZENBERGER K.; OLFSON, M. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States. **JAMA Psychiatry**, v.319, n. 22, p. 2289–2298, jun. 2018.

RAWLINS, M.; THOMPSON, J. Pathogenesis of adverse drug reactions. In Davies DM (Ed). **Testbook of adverse drug reactions**. 5 ed. Oxford: Oxford University Press, p. 10-31, 1977.

RITALINA. Responsável técnico Flavia R. Pegorer. São Paulo: Novartis, 2015.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paul. enferm.**, São Paulo , v. 20, n. 2, p. v-vi, Jun. 2007.

SÍBUS. Responsável técnico Maria Benedita Pereira. São Paulo: Eurofarma laboratórios, 2014.

SKOVLUND C. W. et al. Association of Hormonal Contraception With Depression. **JAMA Psychiatry**. v.73, n. 11, p.1154–1162, nov. 2016.

TERUEL, D. S.; MARTÍNEZ, J. A. M.; LEÓN, A. G. Variables psicológicas asociadas a la ideación suicida em estudantes David Sánchez Teruel. **International Journal of Psychology and Psychological Therapy**, v. 14, n. 2, p. 277-290, 2014.

VASCONCELOS- RAPOSO, J.; SOARES, A. R.; SILVA, F.; FERNANDES, M. G.; TEIXEIRA, C. M. Níveis de ideação suicida em jovens adultos. **Estudos de Psicologia**, Campinas, v.33, n. 2, abr./jun. 2016.

WIRÉHN, A. B. et. al. Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy: A nation wide population-based study. **Eur J Contracept Reprod Health Care**, v.15, n. 1, p.41-47, feb. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Constituição da Organização Mundial da Saúde. Documentos básicos, suplemento da 45ª edição, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health Action Plan (2013-2020)**. WHO, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pharmacovigilance**. 2012. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19612en/s19612en.pdf> Acesso: 20 nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescent mental health**. WHO, 2019a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> Acesso: 17 nov. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Suicide**. WHO, 2019b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide> Acesso: 17 nov. 2019.

CAPÍTULO 8

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE XAMPU À BASE DE ÓLEO DE BORÁGO *OFFICINALIS* PARA TRATAMENTO DE DERMATITES CANINAS

Data de aceite: 01/10/2020

Data da submissão: 14/09/2020

Daniel de Paula

Universidade Estadual do Centro-Oeste
Paraná, UNICENTRO, Departamento de
Farmácia
Guarapuava – PR
<http://lattes.cnpq.br/1846628990988101>

Emanuele Cristina Wolf

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO, Departamento de
Farmácia
Guarapuava – PR
<http://lattes.cnpq.br/7452953160777917>

Giovana Rodrigues Calixto

Universidade Estadual do Centro-Oeste do
Paraná, UNICENTRO, Departamento de
Farmácia
Guarapuava – PR
<http://lattes.cnpq.br/0811183943131241>

RESUMO: Os cães apresentam características físicas da pele que favorecem o aparecimento de dermatites recorrentes, as quais causam prurido excessivo e lesões de pele, o que influencia diretamente na qualidade de vida do animal. Esse tipo de dermatopatia não tem cura, mas a manutenção da integridade da pele evita, de forma significativa, o aparecimento de lesões cutâneas mais graves. Uma das formas de tratamento e prevenção é a aplicação de formulações tópicas com diferentes propriedades que propiciem a hidratação da pele do animal.

Visando a prevenção e a melhora da qualidade de vida de animais que convivem com esse tipo de problema de pele, o objetivo deste projeto foi desenvolver e caracterizar físico-quimicamente um xampu contendo óleo de *Borago officinalis*, o qual é rico em ácidos graxos, em especial o ácido gama-linolênico, apresentando propriedade hidratante, anti-inflamatória e antioxidante. O desenvolvimento de formulação contou com avaliação de tensoativos, espessantes, conservantes, métodos de preparo e incorporação de ativo, visando a obtenção de um xampu com ingredientes de baixa irritabilidade e potencial alergênico. No total foram testadas 15 formulações conseguindo-se a incorporação de 0,5% (m/v) do óleo de borragem. O xampu contendo o ativo apresentou-se biocompatível de pH 6,0 e capacidade espumógena e detergente adequadas, principalmente em água dura. A formulação final (F7) foi aprovada nos testes de fotoestabilidade e estresse térmico, mostrando-se apta para proceder-se com a realização de testes em animais para verificar sua eficácia no manejo da dermatite canina através da ação do óleo de borragem na integridade cutânea.

PALAVRAS-CHAVE: Formulação, Xampu, *Borago officinalis*, Hidratação, Dermatite canina.

DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF BORAGO *OFFICINALIS* OIL-BASED SHAMPOO FOR THE TREATMENT OF CANINE DERMATITIS

ABSTRACT: Dogs have physical skin characteristics that further the appearance of recurrent dermatitis. It causes excessive itching

and lesions and directly influences the animal's quality of life. This type of dermatopathy has no recovery but keeping the skin integrity can highly prevent the appearance of other serious skin lesions. One of the treatment and prevention alternatives is applying topical formulations with different properties, providing the animal's skin hydration. Aiming at preventing and improving the lives of the animals who live with this type of skin problem, the aim of this work was developing and characterizing a shampoo containing *Borago officinalis* oil, which is rich in fatty acids, such as gamma-linolenic acid, offering moisturizing, anti-inflammatory and antioxidant properties. The formulation development included the evaluation of surfactants, thickeners, preservatives, methods of active preparation, and incorporation. We aimed to get a shampoo with low irritability ingredients and allergenic potential. In total, 15 formulations were tested achieving 0.5% (w/v) of the borage oil. The shampoo containing the active agent had a pH 6.0, showing biocompatibility. It also presented adequate foam and detergent capacity, especially in hard water. The final formulation (F7) was approved in photostability and thermal stability tests. Thus, the formulated shampoo will enable us to proceed with animal tests to verify its effectiveness in canine dermatitis management through the action of borage oil on skin integrity.

KEYWORDS: Formulation, Shampoo, *Borago officinalis*, Moisture, Canine dermatitis.

1 | INTRODUÇÃO

A presença de animais domésticos em domicílios está cada dia mais frequente no Brasil. Segundo o Censo do IBGE de 2013, 44,3% das residências possuía pelo menos um cachorro, o equivalente à 28,9 milhões de unidades domiciliares. A região que apresentou maior porcentagem foi a região Sul (58,6%). A população de cães em residências brasileiras foi estimada em 52,2 milhões, indicando uma média de 1,8 por domicílio que possui esse animal (IBGE, 2013).

Os cães apresentam características físicas da pele que a tornam muito suscetível a dermatites. Consequentemente, os animais quando acometidos por essas dermatites, tornam-se sensíveis aos alérgenos presentes no meio ambiente, desenvolvendo reações de hipersensibilidade tipo I (PUCHEU-HASTON, 2015), ou seja, reações alérgicas graves que interferem na qualidade de vida dos animais. Os agentes microbianos, os traumatismos auto induzidos e os neuromediadores podem contribuir igualmente para a inflamação persistente das lesões cutâneas crônicas (SERRA-BALDRICH, 2017).

Para tratar essas dermatoses cutâneas é benéfica a administração de formulações medicinais em forma de xampu com propriedades antibacteriana, antifúngica, antisséptica, mas principalmente hidratante (LIN, 2017). Acredita-se que pacientes atópicos apresentem defeitos genéticos na barreira epidérmica e nas proteínas de adesão, ocorrendo descamação dos corneócitos e maior espaço intracelular da camada córnea (SANTORO, 2019). Com isso, essa camada fica mais fina, o que favorece a desidratação da pele e a penetração de alérgenos. A hidratação da pele é uma importante forma de prevenção e auxílio no tratamento de problemas mais graves que interferem na qualidade de vida do

animal (MARSELLA, 2013).

Xampus são produtos cosméticos destinados à limpeza por ação tensoativa ou de absorção sobre as impurezas, apresentados em forma e veículos diversos, podendo ser coloridos e/ou perfumados. Várias são as propriedades esperadas destes produtos (AL BADI & KHAN, 2014). Os óleos, por outra vez, são metabólitos secundários das plantas constituídos por diversos compostos químicos. Possuem ação complementar entre si e aumentam sua ação, podendo possuir melhor atividade terapêutica que suas substâncias isoladas. Podem ser incorporados em produtos cosméticos, podendo então ser os responsáveis pela ação do produto, alterando as características reológicas da formulação, assim como sua forma, formando então um fitocosmético (GHASEMIAN, 2016; EMBUSCADO, 2019).

Borago officinalis ou borragem é uma planta anual cultivada para uso culinário e medicinal. É principalmente comercializada na forma de óleo obtido das sementes, flores e folhas por prensagem a frio. O óleo é rico em ácido gama-linolênico (GLA), um importante anti-inflamatório. Há relatos de propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e hidratantes atribuídas a compostos presentes na borragem (ASADI-SAMANI, 2014; KIM, 2018). Seus principais compostos são os ácidos graxos, os quais são importantes para o tratamento de dermatites atópicas, com a propriedade de remoção da inflamação e do prurido, beneficiando também problemas de coceira e estimulação da pele (ASADI-SAMANI 2014; LIN, 2017).

No presente trabalho foi realizado o estudo de formulação e a caracterização físico-química de xampu contendo óleo de *Borago officinalis*, com ação antipruriginosa para uso em cães acometidos por dermatites.

2 | METODOLOGIA

2.1 Desenvolvimento da Formulação

2.1.1 Método de preparo do xampu

Em um recipiente adequado, pesou-se primeiramente os componentes da primeira fase da formulação de xampu, que consistem em espessantes, conservante e o quelante. Para a fusão dos componentes, submeteu-se a primeira fase a agitação moderada e aquecimento em uma temperatura máxima de até 50°C. Em seguida, pesou-se os tensoativos, que consistem basicamente, na segunda fase da formulação, ou seja, lauril sulfosuccinato de sódio, cocoamidopropil betaína, alquilpoliglucosídeo e lauril poliglucosídeo, os quais foram submetidos também a aquecimento em temperatura máxima de até 50°C e agitação até a fusão total dos componentes. Posteriormente, misturou-se a primeira fase com a segunda e completou-se o volume com água destilada. As formulações

foram desenvolvidas em processo prospectivo, pois realizou-se alterações em relação à concentração de componentes, de acordo com as características de formulações anteriores.

2.1.2 Incorporação do óleo de *Borago officinalis*

Oteve-se o óleo de borragem comercialmente. Portanto, previamente à incorporação, foi realizado um teste de solubilidade do óleo em co-solventes, dentre eles, propilenoglicol, propanediol e dietanolamina de ácido graxo de coco. Porém, não foi necessária prévia homogeneização do óleo em solubilizantes antes da incorporação. Portanto, após o preparo do xampu-base, incorporou-se o óleo através de agitação constante. O óleo de *Borago officinalis* 100%. A Nomenclatura Internacional de Produtos Cosméticos – INCI foi utilizada para descrever os ingredientes utilizados.

2.2 Caracterização da Formulação

2.2.1 Capacidade Espumógena

A partir da adaptação do método de “Ross-Miles”, foram adicionados 100 mL de solução de tensoativos em provetas graduadas de 250 mL, nas concentrações de 0,1% e 1,0% com controle de temperatura (25°C +/-2°C). As soluções foram agitadas manualmente por inversão durante 1 minuto. O volume de espuma formado foi medido em duplicata no tempo 0; 5; 10; 15 e 30 minutos após a agitação. Foram preparadas soluções com água dura a 100 mM CaCO₃ e água destilada (AL BADI e KHAN, 2014).

2.2.2 Poder Detergente

Avaliou-se a capacidade de remoção de detritos gordurosos de superfícies hidrofóbicas em duplicata, empregou-se as formulações de xampu, em água destilada e dura, conforme descrito por Kumar & Mali (2010). De acordo com o método, espalhou-se 1,0g de gordura animal sólida nas paredes de um béquer e então completou-se o volume com a solução de xampu (10%, m/v). A solução permaneceu sob agitação magnética durante 30 minutos. Em seguida, a solução foi descartada, e após 24 horas, tempo que foi necessário para completa secagem do béquer, calculou-se a porcentagem de remoção da gordura animal.

2.2.3 Viscosidade

A viscosidade do xampu-base e do xampu contendo o óleo foi determinada qualitativamente. As amostras foram classificadas em níveis diferentes: fluído (+), média (++) , média-alta (+++) e alta (++++) (BRASIL, 2004).

2.2.4 Ensaios Organolépticos

Os testes foram realizados de acordo com o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da Anvisa (BRASIL, 2004). Os parâmetros analisados foram: cor, odor e aspecto (separação de fases, precipitação, turvação).

2.2.5 Determinação do pH

Determinou-se o pH por potenciometria, utilizando-se o pHmetro. Realizou-se a análise pela determinação da diferença de potencial entre dois eletrodos – o de referência e o de medida – imersos na amostra analisada, dependendo da atividade dos íons de hidrogênio na solução. Utilizou-se 1,0% (p/p) da amostra contendo óleo diluído em água para realização da medida de pH (BRASIL, 2004).

2.3 Estabilidade Preliminar

O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida. As amostras passaram pela caracterização físico-química, ou seja, determinação de cor, odor, aspecto e viscosidade antes e após a realização dos testes de estresse térmico e fotoestabilidade para avaliar a estabilidade do produto.

2.3.1 Estresse térmico

Na análise de estresse térmico, as formulações foram submetidas a ciclos de resfriamento e aquecimento nas seguintes temperaturas: 4°C +/-2°C e 45°C +/-2°C, por um período de 24 horas em cada temperatura, durante 12 dias (6 ciclos), intercalando-se um dia em refrigerador e outro em estufa (BRASIL, 2007).

2.3.2 Fotoestabilidade

O teste de estabilidade frente a radiação ultravioleta foi realizado em aparato específico constituído por lâmpada UVA de 15 Watts (intensidade de radiação de aproximadamente 970 $\mu\text{W}\cdot\text{cm}^2$) com emissão máxima de 365 nm e lâmpada UVB de 15 Watts (intensidade de radiação de aproximadamente 478 $\mu\text{W}\cdot\text{cm}^2$) com emissão máxima de 290 nm. As amostras foram armazenadas em tubos de ensaio e expostas durante 72h à radiação UVA e UVB, simultaneamente, a uma distância de 15 cm das lâmpadas (BRASIL, 2007).

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Desenvolvimento e Caracterização da Formulação e Incorporação do Óleo de *Borago officinalis*

Foram desenvolvidas 15 formulações em processo prospectivo, desde o início dos procedimentos até a formulação final do xampu. Na tabela 1 estão descritas as principais matérias-primas e suas respectivas funções, além das concentrações que foram utilizadas durante o estudo de formulação para algumas formulações. Para o desenvolvimento do xampu aditivado com o óleo de borragem, utilizou-se de sua formulação base. O mesmo método de preparo foi utilizado para todas as formulações.

Matérias-primas (INCI*)	Função	F1	F2	F3	F4	F5	F6**	F7***
Disodium Lauryl-Sulfosuccinate	tensoativo aniônico	20,0	25,0	10,0	10,0	10,0	20,0	20,0
Lauryl Glucoside	tensoativo não-iônico	4,0	8,0	4,0	4,0	4,0	6,0	6,0
Cocamidopropyl Betaine	tensoativo anfótero	3,0	4,5	3,0	3,0	3,0	4,0	4,0
Ammonium Lauryl Sulfate	tensoativo	1,0	3,5	1,0	1,0	1,0	3,0	3,0
Caprylyl Glycol	conservante	-	-	1,0	1,0	1,0	-	-
Sorbitan Caprylate	conservante	0,4	1,0	1,0	1,0	1,0	-	-
Caprylhydroxamic Acid	conservante	0,7	1,0	-	1,0	1,0	1,0	1,0
Cocamide DEA	espessante	2,0	3,5	-	-	-	2,0	2,0
Cocamide MEA	espessante	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
PEG-6000 Diestearate	espessante	1,0	1,5	1,0	1,0	1,0	-	-
Cyclomethicone 245	agente condicionante	-	-	1,0	-	-	-	-
Disodium EDTA	quelante	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Óleo de <i>Borago officinalis</i>	ativo	-	1,5	0,5	0,5	0,5	-	0,5
Dimethicone 200/1000	emoliente	-	-	-	1,6	-	-	-
Água destilada	veículo	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabela 1 - Desenvolvimento de Formulação e Incorporação do Óleo de *Borago officinalis* (%)

*INCI: Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos. **Xampu-base selecionada para incorporação do ativo. *** Formulação com ativo selecionada para testes de estabilidade.

Fonte: próprio autor

Um dos principais fatores analisados em um xampu é a viscosidade. Encontrou-se, portanto, uma consistência adequada com a utilização de dois espessantes principais: dietanolamida de ácido graxo de coco (cocamide DEA) e cocamide MEA. Foram testadas

quatro formulações (F1, F2, F3 e F6) que serviram para adequar a concentração dos espessantes para o fornecimento da viscosidade ideal. A dietanolamida de ácido graxo de coco, além de exercer a função de espessante, também é estabilizante de espuma e solubilizante de essências e óleos. Assim como, cocamide MEA que também exerce funções de espessante, emoliente e estabilizante de espuma (KUMAR & MALI, 2010). Portanto, ambos desempenharam a função de doador de viscosidade de forma satisfatória.

Os tensoativos utilizados em todas as formulações foram, lauril sulfosuccinato de sódio, lauril poliglucosídeo, cocoamidopropil betaína e alquilpoliglucosídeo. O conjunto dos 4 tensoativos mostrou-se adequado e compatível para o desenvolvimento do xampu para animais domésticos. Todos consistem em substâncias tensoativas que visam a preparação de xampus suaves, que não agredem a pele do animal, evitando e ajudando a prevenir as dermatopatias (BRASIL, 2004; POPADYUK, 2014).

O tipo de tensoativo mais utilizado neste tipo de formulação são os tensoativos aniônicos (lauril sulfosuccinato de sódio), nos quais a parte hidrofílica apresenta alta polaridade e alta capacidade de atração de moléculas de água, isso faz com que os tensoativos aniônicos sejam muito solúveis em água. Já a presença de outros tipos de tensoativos, como o não-iônico e anfótero é muito interessante para o aspecto do xampu. O tensoativo cocoamidopropil betaína (anfótero), diminui a irritação à pele causada por tensoativos aniônicos, além de melhorar a estabilidade da espuma, a viscosidade e a penteabilidade. Esta substância ainda apresenta propriedades que diminuem a tensão superficial da água e dos outros líquidos, ou seja, diminuem a força resultante de coesão entre as moléculas dos líquidos (KUMAR & MALI, 2010; AL BADI & KHAN, 2014).

Como descrito na tabela 2, a formulação selecionada para a realização do estudo de estabilidade preliminar foi a F7, sendo a formulação que apresentou viscosidade aparente, características organolépticas e capacidade espumógena ideais após a incorporação do ativo. Quanto ao pH, segundo Ferreira (2008), o valor preconizado para formulação de xampu é entre 5,0 - 7,0, dessa forma, a formulação escolhida de xampu-base (F6) apresentou pH 6,0, enquanto a formulação escolhida para a realização dos testes de estabilidade preliminar (F7) também apresentou pH 6,0 mesmo após a incorporação do ativo.

A coloração do xampu-base (F6) apresentou-se translúcida e sem turvação. Todavia, o xampu-base contendo o ativo (F7) apresentou uma coloração esbranquiçada turva, o que não afetou os outros aspectos analisados. Nenhuma das formulações apresentou grumos, precipitação ou separação de fases. Ambos os produtos apresentaram odor característico de componentes da formulação.

A análise qualitativa realizada nas formulações testadas mostrou que a viscosidade do xampu-base (F6) e do xampu contendo o óleo de *Borago officinalis* (F7) permaneceram próximas visualmente, dessa forma, considerada média-alta (+++), indicando que a incorporação do ativo não afetou a viscosidade do xampu-base. Não foi necessária a

presença de componentes para adequação da viscosidade.

Característica	Xampu-base (F6)	Xampu-base + ativo (F7)
Aspecto	sem grumos, precipitação ou separação de fases	sem grumos, precipitação ou separação de fases
Cor	incolor, translúcido	turvo
Odor	sem odor	sem odor
pH	6,0	6,0
Viscosidade	média-alta (+++)	média-alta (+++)

Tabela 2 - Características Organolépticas, pH e viscosidade das formulações do xampu-base antes (F6) e após incorporação do óleo de borragem (F7).

Fonte: próprio autor

Em relação à capacidade espumógena, testada em soluções de água destilada (Figura 1A) e água dura (Figura 1B), a formulação de xampu-base nas duas concentrações testadas (0,1% e 1,0%, m/m), obteve uma coluna de espuma relativamente satisfatória e também estável após o tempo pré-determinado de análise. Como indicado na Figura 1, o xampu-base contendo o ativo em solução a 0,1% (m/m) em água destilada obteve uma coluna de espuma menor quando comparado ao xampu-base em mesma concentração, porém apresentou-se estável. Quanto ao xampu-base aditivado em solução a 1,0% (m/m), a coluna de espuma manteve-se mais próxima, em tamanho de coluna e estabilidade da espuma, do xampu-base de mesma concentração.

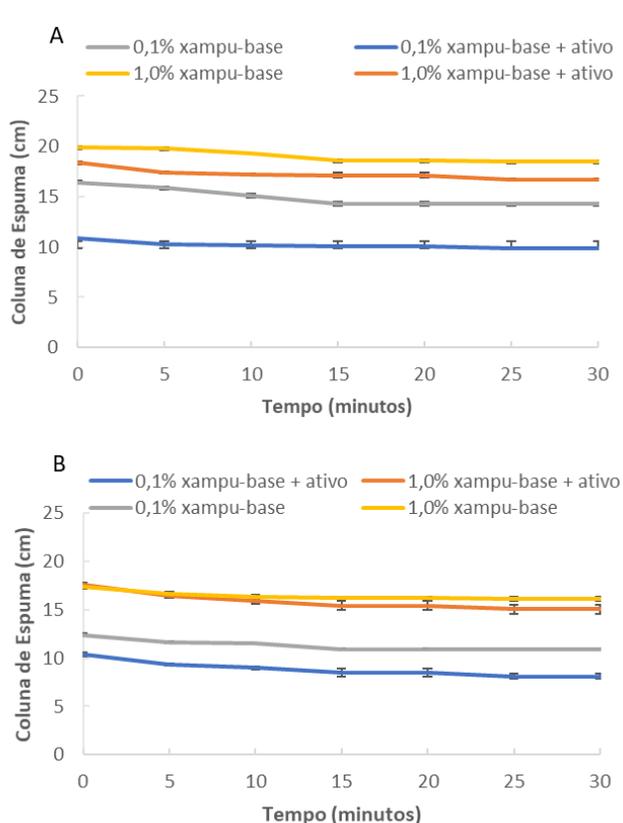


Figura 1 – Capacidade espumógena do xampu-base antes e após incorporação do óleo de *Borago officinalis* em solução de 0,1% e 1,0% em água destilada (A) e em água dura (B). Os gráficos indicam média \pm desvio padrão.

Fonte: próprio autor

A Figura 1B indica a análise da espuma em água dura, a formulação de xampu-base à 0,1% (m/m) e 1,0% (m/m) comportou-se de forma semelhante. A coluna de espuma apresentou-se menor em relação ao teste realizado em água destilada, mas manteve a estabilidade. O xampu-base com óleo de *Borago officinalis*, também obteve comportamento equivalente. A alta estabilidade da espuma é devido ao tipo de tensoativo, sendo que aqueles tensoativos de alto poder espumógeno proporcionam filmes líquidos de drenagem lenta ao redor da bolha, os quais possuem grande quantidade de moléculas de tensoativo, conferindo a eles maior resistência. Este efeito é oposto para os tensoativos de baixo poder espumógeno (AL BADI & KHAN, 2014).

Como indicado na Figura 2, o xampu-base sem ativo em água destilada removeu aproximadamente 11% de gordura animal da parede do béquer após a agitação e após o tempo de 24 horas para secagem. Em comparação, o xampu com ativo removeu maior

porcentagem. Por sua vez, em água dura a porcentagem de xampu-base sem ativo apresentou-se em aproximadamente 33%. O xampu contendo óleo de *Borago officinalis* em sua composição apresentou uma porcentagem de remoção de gordura mais elevada, chegando a 63%. Portanto, o conjunto de tensoativos presente na formulação mostrou-se eficiente para a remoção da gordura de acordo com o método de Al Badi & Khan (2014).

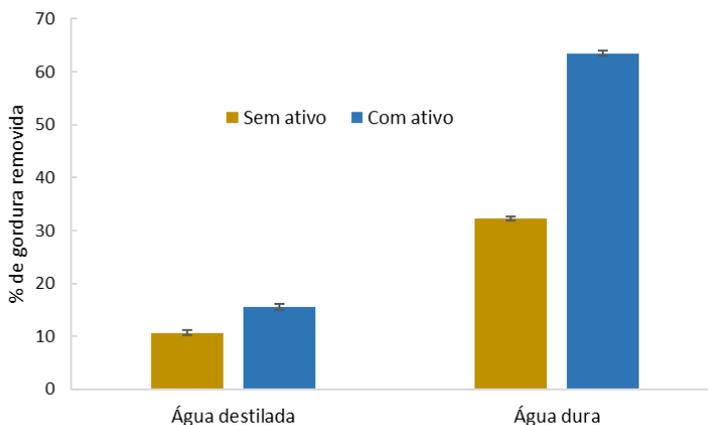


Figura 2 - Poder detergente do xampu-base antes e após incorporação do óleo de *Borago officinalis*. Teste realizado em água destilada e em água dura. O gráfico indica média \pm desvio padrão.

Fonte: próprio autor

3.2 Estabilidade Preliminar

Os resultados obtidos no teste de estresse térmico mostram que nenhuma das formulações sofreu alterações após os ciclos de aquecimento e resfriamento, ou seja, ambas suportaram as variações de temperatura. Em relação as características organolépticas, o aspecto permaneceu isento de grumos, precipitação e separação de fases. A coloração turva, em suas determinadas condições, não sofreu alterações. Quanto ao pH, o xampu com o óleo obteve uma pequena queda de 6,0 para 5,9.

No teste de fotoestabilidade, as formulações de xampu-base e xampu com ativo (F6 e F7) foram submetidas à radiação ultravioleta durante um período de três dias contínuos. Após o tempo necessário, observou-se que as formulações não sofreram alterações significativas em relação ao aspecto, odor e cor. O pH da formulação de xampu-base contendo a incorporação do ativo apresentou uma queda imperceptível de 6,0 para 5,9.

4 | CONCLUSÕES

O xampu-base contendo o conjunto de tensoativos apresentou-se adequado, respondendo de forma satisfatória à incorporação do óleo de *Borago officinalis*. O produto obtido, xampu-base com ativo, mostrou-se apto para proceder-se com a realização de testes em animais para verificar sua eficácia no manejo da dermatite canina através da ação do óleo de borragem na integridade cutânea.

REFERÊNCIAS

AL BADI, K., KHAN, S. A. **Formulation, evaluation and comparison of the herbal shampoo with the commercial shampoos.** *J. Basic App. Sci.*, p.1-5, 2014.

ASADI-SAMANI, M., BAHMANI, M., RAFIEIAN-KOPAEI, M. **The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of *Borago officinalis*: a review.** *Asian Pac J Trop Med.* 2014.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos.** *Gerência-Geral de Cosméticos.* Brasília, 2004.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos.** *Gerência-Geral de Cosméticos.* Brasília, 2007.

EMBUSCADO, M. **Bioactives from spices and herbs.** *Encyclopedia of food chemistry*, p. 497-514, 2019.

FERREIRA, A. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 3ed. São Paulo: *Pharmabooks.* 2008.

GHASEMIAN, M., OWLIA, S., OWLIA, M. B. **Review of Anti-Inflammatory Herbal Medicines.** *Adv. Pharmacol. Sci.* p.1-11, 2016.

IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde.** 2013. Disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>. Último acesso em: 10/09/2019.

KIM, K. P., JEON, S., KIM, M. J., CHO, Y. **Borage oil restores acidic skin pH by up-regulating the activity or expression of filaggrin and enzymes involved in epidermal lactate, free fatty acid, and acidic free amino acid metabolism in essential fatty acid-deficient Guinea pigs.** *Nutr. Research*, p.26-35, 2018.

KUMAR, A., MALI, R. R. **Evaluation of prepared shampoo formulations and to compare formulated shampoo with marketed shampoos.** *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, v. 3, n.1, p. 120-126, 2010.

LIN, T., ZHONG, L., SANTIAGO, J. L. **Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils.** *Int. J. Mol. Sci.*, v.70, n.19, p. 1-21, 2017.

MARSELLA, R. **Fixing the skin barrier: past, present and future – man and dog compared.** *Vet. Dermatol.*, v. 24, p.73-e18, 2013.

POPADYUK, A., KALITA, CHISHOLM, H. B. J., VORONOV, A. **Evaluation of soy-based surface active copolymers as surfactante ingredients in model shampoo formulations.** *Int J Cosmet Sci.* Cap36, p537–545. 2014.

PUCHEU-HASTON, C. M. **Atopic dermatitis in the domestic dog.** *Clin Dermatol*, p.1-11, 2015.

SANTORO, D. **Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update.** *Vet. Clin. North Am Small Anim Pract.*, v. 49, p. 9-26, 2019.

SERRA-BALDRICH, E., DE FRUTOS, J. O., JÁUREGUI, I., ARMARIO-HITA, J. C., SILVESTRE, J. F., HERRAEZ, L., MARTÍN-SANTIAGO, A., VALERO, A., SASTRE, J. **Changing perspectives in atopic dermatitis.** *Allergol Immunopathol*, p.1-16, 2017.

CAPÍTULO 9

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E CITO TÓXICA DO EXTRATO HEXÂNICO DAS FOLHAS DE *SIDEROXYLON OBTUSIFOLIUM* (ROEM. & SCHULT.) T.D. PENN

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 06/10/2020

Alexandra Débora Leite Borba

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6333016701999861>

Michelly Rodrigues Pereira da Silva

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6156668894020643>

Pedro Paulo Marcelino Neto

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/7589180755445736>

Caroline Leal Rodrigues Soares

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/5855975955410884>

Caio Cezar Oliveira de Lucena

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/9259629504908055>

Álícia Bezerra Martim da Silva

Departamento de Antibióticos- UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/9557733367800193>

Bruno Oliveira de Veras

Departamento de Bioquímica- UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/7515860243444988>

Marllon Alex Nascimento Santana

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6480438283722441>

George Torres de Lima

Departamento de Antibióticos- UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/3251020574809314>

Paula Andrielle Laurentino de Oliveira

Departamento de Antibióticos- UFPE
Recife- PE
<http://lattes.cnpq.br/0087749821823366>

Maria Érika da Silva Vilela

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6597298457507903>

Teresinha Gonçalves da Silva

Departamento de Antibióticos - UFPE
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/8298663599011575>

RESUMO: A *Sideroxylon obtusifolium*, conhecida popularmente como “quixabeira”, é uma espécie nativa das regiões do Cerrado brasileiro, mas também é encontrada no bioma Caatinga. A casca dessa espécie é muito utilizada na medicina popular para o tratamento de dor e inflamação. No entanto, não há muitos estudos ou relatos sobre a utilização de outras partes da planta. Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi avaliar a atividade antioxidante e citotóxica do extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium* (EHSo). A prospecção fitoquímica do EHSo

foi realizada por cromatografia em camada delgada (CCD). A determinação da atividade antioxidante *in vitro* do EHSO foi avaliada pelos métodos de sequestro dos radicais livres DPPH e ABTS, fosfomolibdênio e eliminação de radicais superóxido (SOD). A citotoxicidade do extrato foi avaliada pelo ensaio colorimétrico de MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) frente à linhagem de fibroblastos murinos (L929). A análise fitoquímica identificou taninos hidrolisáveis, flavonoides, triterpenos, esteroides, mono e sesquiterpenos como os principais metabólitos presentes no EHSO. Nos testes antioxidantes, o extrato hexânico apresentou atividade significativa, com concentração mínima capaz de inibir 50% do radical DPPH (CI₅₀) de 605,86 ± 0,02 µg/mL e de 1.136,27 ± 0,01 µg/mL para o radical ABTS. Pelo método do fosfomolibdênio, a CI₅₀ foi de 582,12 ± 0,02 µg/mL, enquanto que pelo ensaio de eliminação de radicais superóxido foi de 791,91 ± 0,03 µg/mL. No ensaio citotóxico, o EHSO diminuiu a viabilidade celular dos fibroblastos em todas as concentrações testadas (0,78 a 50 µg/mL). Estes dados indicam que o extrato hexânico de *S. obtusifolium* apresentou uma relevante atividade antioxidante pelos métodos testados, podendo estar associada à presença de compostos fenólicos em sua composição, além de ser citotóxico frente à linhagem de fibroblastos L929.

PALAVRAS-CHAVE: Quixabeira. Radicais livres. Viabilidade celular.

EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT AND CYTOTOXIC ACTIVITIES OF THE HEXANIC EXTRACT OF THE LEAVES OF *SIDEROXYLON OBTUSIFOLIUM* (ROEM. & SCHULT.) T.D. PENN

ABSTRACT: *Sideroxylon obtusifolium*, popularly known as “quixabeira”, is a native species of the Brazilian Cerrado regions, but is also found in the Caatinga biome. The bark of this species is widely used in folk medicine to treat pain and inflammation. However, there are not many studies or reports on the use of other parts of the plant. In this context, this work’s goal was to evaluate the antioxidant and cytotoxic activity of the hexanic extract of the leaves of *S. obtusifolium* (EHSO). The phytochemical prospecting of EHSO was performed by thin layer chromatography (CCD). The determination of the antioxidant activity *in vitro* of EHSO was evaluated by the methods of scavenging free radicals DPPH and ABTS, phosphomolibdenum and elimination of superoxide radicals (SOD). The cytotoxicity of the extract was evaluated by the MTT colorimetric assay (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) against the murine fibroblast line (L929). Phytochemical analysis identified hydrolyzed tannins, flavonoids, triterpenes, steroids, mono and sesquiterpenes as the main metabolites present in EHSO. In the antioxidant tests, the hexane extract showed a minimum concentration capable of inhibiting 50% of the DPPH radical (IC₅₀) of 605.86 ± 0.02 µg/mL and 1,136.27 ± 0.01 µg/mL for the ABTS radical. By the phosphomolybdenum method, the IC₅₀ was 582.12 ± 0.02 µg/mL, whereas by the superoxide radical elimination test it was 791.91 ± 0.03 µg/mL. In the cytotoxic assay, EHSO decreased the cell viability of fibroblasts at all concentrations tested (0.78 to 50 µg/mL). These data indicate that the hexanic extract of *S. obtusifolium* showed a relevant antioxidant activity by the tested methods, and may be associated with the presence of phenolic compounds in its composition, in addition to being cytotoxic against the L929 fibroblast line.

KEYWORDS: Quixabeira. Free radicals. Cell viability.

1 | INTRODUÇÃO

O Brasil é considerado o país que apresenta a maior biodiversidade do planeta, chegando a cerca de 55.000 espécies nativas distribuídas em seus biomas (DRUMOND *et al.*, 2000). Estima-se que 82% da população brasileira fazem uso das plantas medicinais de forma empírica, seja pelo uso popular transmitido de geração a geração ou pelo conhecimento tradicional (RODRIGUES; SIMONI, 2010).

Em 2006, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares ao Sistema Único de Saúde (SUS), com a proposta de implementar o uso de Plantas Medicinais e Fitoterapia no SUS, visando aumentar o acesso das opções terapêuticas pelos usuários do sistema e fornecer orientações quanto ao uso de forma segura, eficaz e de qualidade (BRASIL, 2007).

As indústrias farmacêuticas têm investido nos produtos naturais como fonte de novos recursos terapêuticos para o desenvolvimento de medicamentos (SCHENKEL *et al.*, 2002). Conduzir pesquisas, a partir das indicações de uso das plantas pelas comunidades tradicionais, torna o processo de desenvolvimento de um novo medicamento menos dispendioso, já que os pesquisadores dispõem de indicações sobre as atividades biológicas da droga, antes mesmo de iniciarem os estudos científicos (FAPESP, 2004).

Nesse contexto, a biodiversidade da Caatinga chama atenção da comunidade científica pelo seu grande potencial medicinal, mas que necessita de mais estudos para a validação de suas múltiplas aplicações na medicina popular (PEREIRA *et al.*, 2016). A espécie *Sideroxylon obtusifolium* (Humb. ex Roem. & Schult.) T.D. Penn., pertencente à família Sapotaceae, é conhecida popularmente como “quixabeira” ou “rompe-gibão” (LORENZI; MATOS, 2008), podendo ser encontrada na região do São Francisco e de todo Nordeste, nas restingas litorâneas e do pantanal Mato-grossense (SAMPAIO *et al.*, 2017).

A entrecasca de *S. obtusifolium* é muito utilizada na medicina tradicional para tratamento de inflamações, úlceras, náuseas, cicatrização, problemas cardíacos e renais, diabetes e dores em geral. A infusão das folhas é mais utilizada como anti-inflamatória (LEITE *et al.*, 2015). Estudos farmacológicos comprovaram sua ação anti-inflamatória e antinociceptiva (ARAÚJO-NETO *et al.*, 2010), hipoglicemiante (LEANDRO *et al.*, 2013) e antibacteriana (RUELA *et al.*, 2011). Suas propriedades terapêuticas podem ser associadas à presença de compostos bioativos resultantes do seu metabolismo secundário, tais como os taninos, os flavonoides e os triterpenos (NETO *et al.*, 2017).

Sabe-se que o potencial antioxidante das plantas está relacionado à presença de moléculas bioativas, como os compostos fenólicos, por sua capacidade de doar elétrons para radicais livres (AMAROWICZ *et al.*, 2010). Os radicais livres por sua vez são moléculas instáveis, que atacam as biomoléculas, como proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, podendo originar várias distúrbios, como envelhecimento precoce, processos inflamatórios, disfunção cerebral, doenças do coração, câncer e outros danos (CHOI *et al.*, 2002). A

ação desses radicais livres pode ser bloqueada ou até mesmo retardada por substâncias antioxidantes, as quais podem ser de origem natural ou sintética. Como antioxidantes sintéticos estão incluídos o BHA (butil-hidroxi-anisol), BHT (butil-hidroxi-tolueno) e *terc*-hidroxi-quinona (TBHQ), que são comumente utilizados em medicamentos, cosméticos e alimentos, porém apresentam problemas de segurança e toxicidade (BURDA; OLESZEK, 2001).

O presente estudo buscou avaliar a atividade antioxidante e citotóxica do extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium*, com a finalidade de confirmar o potencial terapêutico da espécie.

2 | METODOLOGIA

2.1 Coleta do Material Vegetal

As folhas de *S. obtusifolium* foram coletadas no município de Ingá (7° 14' 17" Sul, 35° 36' 57" Oeste – 247 m), zona metropolitana de Itabaiana-PB, sendo posteriormente identificada e depositada no Herbário UFP- Geraldo Mariz, localizado no Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número de tombamento 84.225.

2.2 Obtenção do Extrato Hexânico das Folhas de *S. Obtusifolium*

O material vegetal foi submetido à secagem em estufa à 45 °C por um período de 14 dias e, em seguida, triturado com o auxílio de um moinho de facas. Para obtenção do extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium* (EHS₀), foi utilizado 150 g do material vegetal para 1 L do solvente ciclohexano e submetido à extração por maceração exaustiva, por um período de 72 horas em temperatura ambiente. Posteriormente, o extrato obtido foi filtrado, concentrado em rotaevaporador, sob pressão reduzida, a temperatura entre 40-50 °C e secado em dessecador. O rendimento do extrato foi calculado de acordo com a fórmula: RE% = [Peso do extrato hexânico (g)/Peso do pó inicial (g)] x 100.

2.3 Perfil Fitoquímico

Foi realizado segundo metodologia descrita por Wagner e Bladt (2009). Uma amostra do extrato bruto, na concentração de 10 mg/mL, foi aplicada em placas cromatográficas de sílica gel 60 (0,20 mm) como fase fixa e solventes orgânicos como fase móvel pré-selecionados. Após a corrida cromatográfica, as placas foram irradiadas com luz UV 365 nm e reveladas utilizando reagentes específicos de acordo com a classe de metabólitos pesquisados: taninos condensados e hidrolisáveis, alcaloides, flavonoides, triterpenos, esteroides, mono e sesquiterpenos.

2.4 Avaliação da Atividade Antioxidante *In Vitro*

2.4.1 Avaliação da atividade antioxidante pelo método de DPPH

A avaliação da atividade antioxidante do extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium* pelo método de seqüestro de radical livre foi medida por meio da doação de hidrogênio usando o radical estável DPPH (VERAS *et al.*, 2020). As medições foram realizadas em triplicata e as atividades de inibição foram calculadas com base na porcentagem de DPPH removido. O BHT (butil-hidroxi-tolueno) foi usado como padrão. A porcentagem de inibição (I%) foi calculada usando a seguinte equação: $I\% = [(Ac - As) / (Ac)] \times 100$, onde Ac é a absorbância do controle e As é a absorbância da amostra. A CI_{50} da atividade do DPPH foi calculada com base na regressão linear da porcentagem do DPPH remanescente contra a concentração da amostra. Todos os testes foram realizados em triplicata.

2.4.2 Avaliação da atividade antioxidante pelo método de ABTS

A atividade antioxidante do extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium* pelo teste ABTS (ácido 2,2'-azino-bis 3-etilbenzotiazolína-6-sulfônico) foi baseada na geração do radical cromóforo catiônico obtido a partir da oxidação de ABTS por persulfato de potássio (VERAS *et al.*, 2019). As medições foram realizadas em triplicata e as atividades de inibição foram calculadas com base na porcentagem de ABTS removido. O BHT (butil-hidroxi-tolueno) foi usado como padrão. A porcentagem de inibição (I%) foi calculada usando a seguinte equação: $I\% = [(Ac - As) / (Ac)] \times 100$, onde Ac é a absorbância do controle e As é a absorbância da amostra. A CI_{50} da atividade de ABTS foi calculada com base na regressão linear da porcentagem de ABTS restante contra a concentração da amostra. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

2.4.3 Avaliação da atividade antioxidante pelo método de fosfomolibdênio

A capacidade antioxidante total (CAT) foi determinada pelo método do fosfomolibdênio (COSTA *et al.*, 2011). O ensaio foi baseado na redução de molibdênio⁺⁶ a molibdênio⁺⁵ pela amostra e posterior formação de um complexo fosfato/molibdênio⁺⁵ esverdeado. Tubos contendo as amostras e reagentes (ácido sulfúrico 0,6M, fosfato de sódio 28 mM e molibdato de amônio 4 mM) foram incubados a 100 °C por 90 minutos. Posteriormente, as absorbâncias de cada solução foram medidas a 695 nm contra um branco. O ácido ascórbico foi usado como padrão. A capacidade antioxidante total (I%) foi calculada usando a seguinte equação: $I\% = [(Ac - As) / (Ac)] \times 100$, onde Ac é a absorbância do controle e As é a absorbância da amostra. A CI_{50} do CAT foi calculada com base na atividade de regressão linear contra a concentração da amostra. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

2.4.4 Avaliação da atividade antioxidante pelo método de eliminação de radicais superóxido (SOD)

Foi avaliado de acordo com um procedimento modificado baseado em Dasgupta *et al.* (2004). Uma alíquota de 200 µL do extrato de *S. obtusifolium* foi misturada com 200 µL de tampão fosfato (50 mM, pH 7,4), 200 µL de metionina 65 mM, 200 µL de solução EDTA 0,5 mM, 200 µL de cloreto de azul nitrotetrazólio 0,375 mM (NBT) e 200 µL de riboflavina 0,5 mM. Amostras de controle foram preparadas substituindo 200 µL de amostra por 200 µL de tampão fosfato (50 mM, pH 7,4). A mistura foi incubada sob luz fluorescente durante 15 min e a absorbância lida a 560 nm contra um branco. O ácido ascórbico foi usado como padrão. A capacidade de inibição (I%) da redução fotoquímica do NBT foi calculada usando a seguinte equação: $I\% = [(Ac - As) / (Ac)] \times 100$, onde Ac é a absorbância do controle e As é a absorbância da amostra. A concentração necessária para eliminar 50% do radical superóxido (CI_{50}) foi calculada. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

2.5 Avaliação da Citotoxicidade

As células L929 (fibroblastos murinos) foram provenientes do Laboratório de Cultura de Células do Departamento de Antibióticos/UFPE, mantidas de acordo com o protocolo estabelecido pelo setor.

A avaliação da citotoxicidade foi realizada pelo ensaio colorimétrico do MTT, conforme proposto por Alley *et al.* (1998). Uma suspensão (1×10^5 células/mL) da célula L929 foi distribuída em uma placa de 96 poços contendo meio de cultura DMEM suplementado com 10% de soro bovino fetal. As células foram mantidas em estufa a 37 °C em atmosfera úmida enriquecida com 5 % de CO₂. Em seguida, o EHSo foi encubado nas concentrações variando de 0,78- 50 µg/mL por 72 h. Após esse período, foi adicionado 25 µL de MTT (5 mg/mL) e depois de 3 h de incubação, o meio de cultura com o MTT foi aspirado e 100 µL de DMSO foi adicionado a cada poço. A absorbância foi medida em um leitor de microplacas no comprimento de onda de 560 nm. Os experimentos foram realizados em triplicata e a percentagem de inibição foi calculada no programa *GraphPad Prism* 5.0.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Rendimento do Extrato

A partir da preparação do extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium*, foi calculado o rendimento de 3,26%.

Em geral, o rendimento dos extratos que são provenientes de espécies vegetais pode apresentar variações devido aos métodos de extração (DINIZ *et al.*, 2004). De acordo com Sartório *et al.* (2000), no momento que o material vegetal é submetido ao processo de secagem, ocorre uma redução significativa da massa em relação à planta fresca,

diminuindo assim seu rendimento final.

3.2 Perfil Fitoquímico

A análise fitoquímica por cromatografia em camada delgada (CCD) apontou que as principais classes de metabólitos secundários presentes na composição do EHSO são: taninos hidrolisáveis, flavonoides, triterpenos, esteroides, mono e sesquiterpenos (Tabela 1).

Metabólitos	Padrões	Reveladores	Fase móvel/Proporção	EHSO
Taninos condensados	Catequina	Vanilina clorídrica	Acetato de Etila: Ácido Fórmico: Ácido Acético glacial: Água (100:11:11:27 v/v)	-
Taninos hidrolisáveis	Ácido gálico	Alumínio de ferro a 1%	Acetato de Etila: Tolueno: Ácido Fórmico (10:3:1 v/v)	+
Alcaloides	Pilocarpina	Dragendorff	Acetato de Etila: Ácido Fórmico: Ácido Acético glacial: Água (100:11:11:27 v/v)	-
Flavonoides	Quercetina	NEU	Acetato de Etila: Ácido Fórmico: Ácido Acético glacial: Água (100:11:11:27 v/v)	+
Triterpenos e esteroides	β -sitosterol	Liebermann-Burchard	Tolueno: Acetato de Etila (90:10 v/v)	+
Mono e sesquiterpenos	Timol	Anisaldeído sulfúrico	Tolueno: Acetato de Etila (97:3 v/v)	+

Tabela 1: Cromatografia em Camada Delgada do EHSO.

(-) Não detectável; (+) Presente.

Oliveira *et al.* (2012) ao realizarem a análise cromatográfica do extrato etanólico das folhas de *S. obtusifolium* por meio de UPLC-PDA-MS, constataram a presença de compostos fenólicos. A presença dos compostos fenólicos também foi confirmada por Momtaz *et al.* (2008), ao analisarem o extrato metanólico das cascas de uma espécie do mesmo gênero, a *Sideroxylon inerme*.

3.3 Avaliação Da Atividade Antioxidante *In Vitro*

Estudos demonstram que não existe um ensaio único capaz de avaliar o potencial antioxidante de forma quantitativa e com precisão, pois os resultados para esta atividade variam de acordo com a natureza do solvente utilizado e com os métodos de análise (PRIOR; WU; SCHAICH, 2005). Devido à complexidade das substâncias químicas presente nas plantas é necessário fazer a avaliação da capacidade antioxidante por ao menos dois métodos (CHOI *et al.*, 2002). Nesse caso, para o presente trabalho, foram utilizadas quatro diferentes metodologias, corroborando com o proposto por Choi *et al.* (2002). Os experimentos realizados diferem em seus mecanismos de ação e são considerados

complementares no estudo da capacidade antioxidante de plantas (REBAYA; BELGHITH; BAGHDIKIAN, 2014).

A atividade antioxidante do extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium*, foi avaliada pelos métodos DPPH, ABTS, fosfomolibdênio e SOD, como está descrito na Tabela 2. O EHSO apresentou uma capacidade de sequestro dos radicais DPPH de $605,86 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ e $1.136,27 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$ em relação ao ABTS, quando comparados ao padrão BHT.

No teste do fosfomolibdênio, a Cl_{50} do extrato foi de $582,12 \pm 0,02 \mu\text{g/mL}$ para redução da complexação do fosfomolibdênio e $791.91 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$ na reação catalisada pela enzima superóxido dismutase. Ambos os métodos foram comparados ao padrão ácido ascórbico.

Extrato/Padrões	DPPH ⁺	ABTS ⁺	CAT	SOD
	Cl_{50} ($\mu\text{g/mL}$)			
EHSO	$605,86 \pm 0,02$	$1.136,27 \pm 0,01$	$582,12 \pm 0,02$	$791,91 \pm 0,03$
BHT	$266,53 \pm 0,10$	$482,38 \pm 0,01$	N.T.	N.T.
Ácido ascórbico	N.T.	N.T.	$500,00 \pm 0,00$	$723,49 \pm 0,00$

Tabela 2: Atividade antioxidante do extrato de *S. obtusifolium* pelos métodos DPPH, ABTS, CAT e SOD.

Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão. EHSO: Extrato hexânico das folhas de *S. obtusifolium*; BHT (butil-hidroxi-tolueno); DPPH: Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazil; ABTS: Radical 2,2-azobis- (3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato); CAT:Fosfomolibdênio; SOD: Superóxido dismutase; N.T. – Não Testado.

O método de DPPH é considerado um teste rápido, eficiente, simples e econômico, sendo amplamente utilizado para avaliar a capacidade de compostos atuarem como eliminadores de radicais livres ou doadores de hidrogênio (PRIOR; WU; SCHAICH, 2005; SENDRA; SENTANDREU; NAVARRO, 2006). O princípio do método ABTS consiste em monitorar o decaimento do radical ABTS produzido pela oxidação do 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (ABTS), causada pela adição de uma amostra contendo fenólicos (CAMPOS; LISSI, 1997). A vantagem do ensaio ABTS é sua simplicidade, o que permite a aplicação em análises de rotina em qualquer laboratório (SCHAICH; TIAN; XIE, 2015).

O método do fosfomolibdênio, se fundamenta na redução do molibdênio (IV) a molibdênio (V) na presença de determinadas substâncias com capacidade antioxidante, com formação de um complexo verde entre fosfato/molibdênio (V), em pH ácido (ZENGIN *et al.*, 2014). Em contrapartida, a enzima SOD (superóxido dismutase) tem sido extensivamente

investigada por sua atividade ser induzida sob condições de estresse oxidativo, como uma resposta para metabolizar radicais superóxido produzidos. A SOD atua através da dismutação de O_2^- a H_2O_2 e O_2 (BOWLER; VAN MONTAGU; INZÉ, 1992).

O gênero *Sideroxylon* é conhecido por possuir uma capacidade antioxidante importante, como foi confirmado por Momtaz *et al.* (2008). Schmeda-Hirschmann *et al.* (2005), realizou o teste de DPPH e inferiu que o extrato metanólico dos frutos da *S. obtusifolium* apresentou uma atividade relevante. Por sua vez, Desmarchelier *et al.* (1999), ao utilizar os extratos metanólico e aquoso da casca, relatou um bom desempenho da espécie no potencial antioxidante reativo total (TRAP) e na diminuição da peroxidação lipídica.

Os resultados apontam que o EHSo apresentou atividade antioxidante pelos quatro métodos empregados nesse estudo, podendo atribuir o seu desempenho a presença de metabólitos secundários com capacidade antioxidante conhecida, como os compostos fenólicos, flavonoides e taninos.

3.4 Avaliação da Citotoxicidade

O resultado do teste de viabilidade celular, pelo ensaio colorimétrico de MTT, apontou que o EHSo apresentou citotoxicidade dose-dependente significativa frente aos fibroblastos L929, quando comparado ao controle, em todas as concentrações testadas (Figura 1).

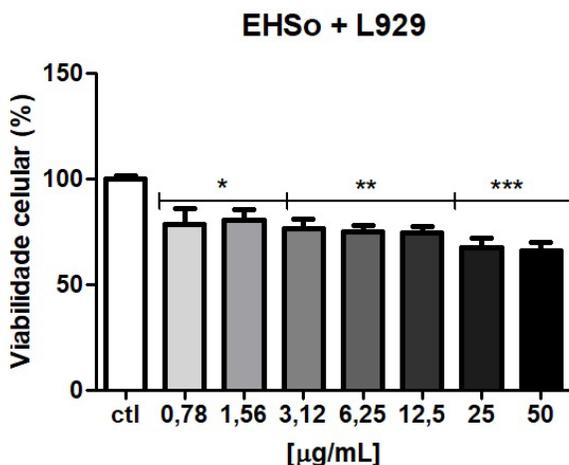


Figura 1: Potencial citotóxico do extrato hexânico de *S. obtusifolium* sobre o percentual de viabilidade celular (%) da linhagem murina de fibroblastos L929.

Os dados correspondem à média \pm desvio padrão de três experimentos independentes em triplicata, analisados por ANOVA, seguido do pós-teste Bonferroni. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ em relação ao controle. CTL: controle.

Os testes de toxicidade celular fornecem informações preliminares sobre a segurança dos compostos a serem testados e utilizados terapêuticamente (OSÓRIO *et al.*, 1998). O ensaio MTT é um teste usado para avaliar de forma rápida e objetiva a viabilidade celular, baseando-se em uma reação colorimétrica. Nas células viáveis, a enzima succinato desidrogenase converte o sal de MTT em formazan na mitocôndria, o qual gera produto de coloração azul escuro que é quantificado por medição colorimétrica subsequente à lise celular (MOSMANN, 1983). A linhagem de fibroblastos L929 é amplamente utilizada nesse tipo de teste, devido a sua alta capacidade de proliferação e fácil cultivo. Dessa forma, o teste com esta linhagem celular é considerado importante para fornecer informações confiáveis sobre citotoxicidade (ROGHAN-NEZHAD *et al.*, 2016).

Segundo Lopes *et al.* (2011), os fibroblastos são células envolvidas em diversas reações fisiológicas, estando principalmente envolvidas em processos de cicatrização. Sendo assim, uma redução na proliferação dessas células, como a que foi causada pelo EHSO, pode significar a interrupção desse mecanismo.

4 | CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesse trabalho, pode-se concluir que o extrato hexânico das folhas de *Sideroxylon obtusifolium* apresentou atividade antioxidante *in vitro*, nos quatro métodos utilizados, com melhores resultados nos testes do fosfomolibdênio e SOD. Esse desempenho pode estar associado à presença dos taninos hidrolisáveis, flavonoides, triterpenos ou esteroides presentes em sua composição. Além disso, o EHSO apresentou toxicidade frente à linhagem de fibroblastos L929, em todas as concentrações testadas.

REFERÊNCIAS

ALLEY, M. C. *et al.* Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. **Cancer research**, v. 48, n. 3, p. 589-601, fev.1988.

AMAROWICZ, R. *et al.* Free radical-scavenging capacity, antioxidant activity, and phenolic composition of green lentil (*Lens culinaris*). **Food chemistry**, v. 121, n. 3, p. 705-711, 2010.

ARAÚJO-NETO, V. *et al.* Therapeutic benefits of *Sideroxylon obtusifolium* (Humb. Ex Roem & Schult.) T.D. Penn., Sapotaceae, in experimental models of pain and inflammation. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, p.933-938, 2010.

BOWLER, C.; VAN MONTAGU, M.; INZÉ, D. Superoxide dismutase and stress tolerance. **Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology**, v.43, p.83-116, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Atenção Básica/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 4. Ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BURDA, S.; OLESZEK, W. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.49, n.6, p.2774-2779, jun. 2001.

CAMPOS, A. M.; LISSI, E. A. Kinetics of the reaction between 2,2'-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) derived radical cations and phenols. **International Journal of Chemical Kinetics**, v. 29, p. 219 - 224, 1997.

CHOI, C.W. *et al.* Antioxidant activity and free radical scavenging capacity between Korean medicinal plants and flavonoids by assay-guided comparison. **Plant Science**, v.163, n.6, p. 1161-1168, dez. 2002.

COSTA, L.S.F. *et al.* Antioxidant and antiproliferative activities of heterofucans from the seaweed *Sargassum filipendula*. **Marine Drugs**. v. 9, n. 6, p. 952–966, 2011.

DASGUPTA, T. *et al.* Chemopreventive potential of *Azadirachta indica* (neem) leaf extract in murine carcinogenesis model systems. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 92, n.1, p. 23-36, maio. 2004.

DESMARCHELIER, C. *et al.* Antioxidant and free radical scavenging activities in extracts from medicinal trees used in the 'Caatinga' region in northeastern Brazil. *Journal of ethnopharmacology*, v. 67, n. 1, p. 69-77, 1999.

DINIZ, M. F. F. M. *et al.* Ensaios toxicológicos pré-clínicos agudos com as folhas de *Cissampelos sympodialis* Eichl em ratos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 8, n. 2, p. 135-142, 2004.

DRUMOND, M.A. *et al.* Estratégias para o uso sustentável da biodiversidade da Caatinga: documento para discussão no GT do Bioma Caatinga. Petrolina-PE: **Fundação Biodiversitas**, 2000.

LEANDRO, L.M.G. *et al.* Avaliação da atividade antibacteriana e modulatório de extratos metanólico e hexânico da casca de *Sideroxylon obtusifolium*, **e-ciência**, v.1, n.1, 2013.

LEITE, N. S. *et al.* Avaliação das atividades cicatrizante, anti-inflamatória tópica e antioxidante do extrato etanólico da *Sideroxylon obtusifolium* (quixabeira). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 164–170, 2015.

LOPES, V. R. *et al.* Cytotoxicity in L929 fibroblasts and inhibition of herpes simplex virus type 1 Kupka by estuarine cyanobacteria extracts. **Toxicology In Vitro**, v. 25, n. 4, p. 944-950, 2011.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. *Plantas Mediciniais do Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. **Nova Odessa-SP: Instituto Plantarum**, 2008.

MOMTAZ, S. *et al.* Tyrosinase inhibition by extracts and constituents of *Sideroxylon inerme* L. stem bark, used in South Africa for skin lightening. **Journal of Ethnopharmacology**, v.119, n.3, p.507-512, out.2008.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival. **Journal of Immunological Methods**, v.65, n.1-2, p.55-63, dez. 1983.

NETO, F. C. *et al.* Antimicrobial Activity of *Sideroxylon obtusifolium* (Roem. and Schult) T.D. Penn. (Sapotaceae). **EC Microbiology**, v. 11, n. 6, p.250-256, 2017.

OLIVEIRA, A.P. *et al.* Metabolite Profiling of the Leaves of the Brazilian Folk Medicine *Sideroxylon obtusifolium*. **Planta Medica**, v.78, n.7, p.703-710, fev.2012.

- OSÓRIO, R. M. *et al.* Cytotoxicity of endodontic materials. **Journal of Endodontics**, v. 24, n. 2, p. 91-96, fev.1998.
- PEREIRA, J.V. *et al.* Antifungal potential of *Sideroxylon obtusifolium* and *Syzygium cumini* and their mode of action against *Candida albicans*. *Pharmaceutical Biology*, v.54, n.10, p.2312-2319, out.2016.
- PRIOR, R. L.; WU, X.; SCHAICH, K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 4290-4302, 2005.
- REBAYA, A.; BELGHITH, S. I.; BAGHDIKIAN, B. Total phenolic, total flavonoid, tannin content, and antioxidant capacity of *Halimium halimifolium* (Cistaceae). **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, Bizerte, Tunisi, v. 5, n. 2, p. 52-57, 2014.
- RODRIGUES, A. G.; SIMONI, C. Plantas medicinais no contexto de políticas públicas. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v. 31, n. 255, p. 7-12, mar/abr. 2010.
- ROGHAN-NEZHAD, M. *et al.* Investigação da interação entre a linha celular L929 com a matriz de pele 3D humana. **Revista Científica da Universidade de Ciências Médicas do Curdistão**, v. 21, n. 2, p. 22-33, 2016.
- RUELA, H. S. *et al.* Antibacterial and antioxidant activities and acute toxicity of *Bumelia sartorum*, a Brazilian medicinal plant. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 21, n. 1, p. 86–91, 2011.
- SAMPAIO, T.P. *et al.* Antimicrobial potential of plant extracts and chemical fractions of *Sideroxylon obtusifolium* (Roem & Schult.). T.D.Penn on oral microorganisms. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v.18, n.5, p.392-398, maio.2017.
- SARTÓRIO, M. L. *et al.* **Cultivo orgânico de plantas medicinais**. Viçosa: Editora Aprenda Fácil, 2000. 260 p.
- SCHAICH, K. M.; TIAN, X.; XIE, J. Hurdles and pitfalls in measuring antioxidant efficacy: A critical evaluation of ABTS, DPPH, and ORAC assays. **Journal of Functional Foods**, v. 14, p. 111-125, 2015.
- SCHENKEL, E. P. *et al.* Screening of Brazilian plants for the presence of peroxides. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 38, n. 2, p.191- 196, jun.2002.
- SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. *et al.* Proximate composition and free radical scavenging activity of edible fruits from the Argentinian Yungas. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 85, n. 8, p. 1357-1364, 2005.
- SENDRA, J. M.; SENTANDREU, E.; NAVARRO, J. L. Reduction kinetics of the free stable radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH•) for determination of the antiradical activity of citrus juices. **European Food Research and Technology**, v.223, p. 615–624, 2006.
- VERAS, B.O. *et al.* *Algrizea Minor* Sobral, Faria & Proença (Myrteae, Myrtaceae): chemical composition, antinociceptive, antimicrobial and antioxidant activity of essential oil. **Natural Product Research**, v. 23, p. 1-5, 2019.

VERAS, B.O. *et al.* Chemical composition and evaluation of the antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects of essential oil from *Hymenaea cangaceira* (Pinto, Mansano & Azevedo) native to Brazil: A natural medicine. **Journal of Ethnopharmacology**. 2020. doi.org/10.1016/j.jep.2019.112265

WAGNER, H.; BLADT, S. Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas. 2° edição. **Nova York: Springer**, 2009. 384 p.

ZENGIN, G. *et al.* Survey of Phytochemical Composition and Biological Effects of Three Extracts from a Wild Plant (*Cotoneaster nummularia* Fisch. et Mey.): A Potential Source for Functional Food Ingredients and Drug Formulations. **PLoS ONE**, v. 9, n. 11, p. 1-13, 2014.

AVALIAÇÃO DO PERFIL RENAL DE PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO NO CENTRO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA DE CACOAL - RO

Data de aceite: 01/10/2020

Carla Daiane Monteiro da Silva

Acadêmica de Farmácia 10º período na FACIMED

Cátia Custódio da Silva

Acadêmica de Farmácia 10º período na FACIMED

Fabiana Dalro

Orientadora: Graduada em Ciências Biológicas pelo FHO - Mestre em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia com Área de Concentração em Hematologia pela UNESP

RESUMO: O câncer de mama é a neoplasia com maior incidência de mortalidade em mulheres no Brasil. O tratamento quimioterápico com antineoplásico objetiva destruir as células anormais, mas consequentemente afetam as células normais causando vários prejuízos no organismo: um deles a nefrotoxicidade. O objetivo do estudo foi avaliar as alterações no perfil renal decorrente do uso de antineoplásicos administrados de acordo com o protocolo de tratamento individual nas pacientes com câncer de mama, em tratamento quimioterápico com antineoplásicos no Hospital São Daniel Comboni - Centro de Oncologia e Hematologia de Cacoal no Estado de Rondônia. O método utilizado foi estudo dos dados obtidos através de exames laboratoriais (preconizados pelo SUS) do perfil renal (ureia plasmática e creatinina K plasmática)

e avaliação dos prontuários, aprovado por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética 18226619.3.0000.5298 pelo colegiado Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Participaram da pesquisa 18 pacientes em tratamento quimioterápico e/ou associado à hormonioterapia, com idade entre 30 a 67 anos, sendo 17 com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo e 1 de carcinoma in situ. Sendo assim, em relação aos valores laboratoriais analisados da ureia, os picos de alterações foram nas pacientes com protocolos de tratamento com doxorubicina associada a ciclofosfamida (AC) ou seguido de Paclitaxel (AC-T), já os valores de creatinina tiveram oscilações, mas dentro do padrão da normalidade. Com base no estudo as pacientes apresentaram oscilações que devem ser acompanhados individualmente durante o tratamento, levando em consideração toda anamnese relatada ao oncologista, para descartar possíveis lesões renais.

PALAVRAS - CHAVE: Antineoplásico. Neoplasia da mama. Testes de função renal.

PROFILE OF BREAST CANCER CARRIER RENAL EVALUATION IN TREATMENT IN ONCOLOGY AND HEMATOLOGY CENTER OF CACOAL – RO

ABCSTRAT: Breast cancer is the disease with the highest incidence of mortality in women in Brazil. Chemotherapy treatment with anti neoplastic aims to destroy the abnormal cells, but consequently affect the normal cells causing various damages in the body: one of them nephrotoxicity. The aim of this study was to evaluate changes in renal profile resulting from the use of antineoplastic

drugs administered according to the individual treatment protocol in breast cancer patients undergoing antineoplastic chemotherapy at the São Daniel Comboni Hospital - Oncology and Hematology Center of Cacoal in the state of RO. The method used was the study of data obtained through laboratory tests (recommended by SUS) of the renal profile (plasma urea and plasma creatinine K) and evaluation of medical records, approved by the Certificate of Presentation for Ethical Appraisal 18226619.3.0000.5298 by the Board of Research Ethics (CEP). Eighteen patients undergoing chemotherapy and / or hormone therapy treatment, aged 30 to 67 years, 17 with invasive ductal carcinoma and 1 carcinoma in situ participated in the study. Thus, related to the laboratory values analyzed for urea, peaks of change were in patients with treatment protocols with cyclophosphamide-associated doxorubicin (AC) or followed by paclitaxel (AC-T), as creatinine values had oscillations, but within the standard range of normality. Based on the study, the patients presented oscillations that needs to be individually monitored during treatment, considering the anamnesis reported to the oncologist, in order to brush aside possible kidney damage.

KEYWORDS: Antineoplastic. Breast cancer. Renal function tests.

1 | INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva (INCA), determinou que o câncer de mama está dentre as neoplasias malignas, com maior índice de mortalidade no mundo. Com exceção do câncer de pele não melanoma, a neoplasia de mama é o tipo de tumor que mais acomete mulheres no Brasil, onde em 2017 o INCA já previa para 2018/2019 em torno de 59.700 novos casos. Após diagnóstico, o oncologista determina o melhor tratamento para o paciente, com base na classificação TNM (T: tamanho do tumor, N: número de linfonodos e M: presença ou ausência de metástase), pelo estadiamento e pelo histológico do tumor. O tratamento adjuvante (pós-cirúrgicos) é realizado pela quimioterapia e hormonioterapia, visando à diminuição da mortalidade do câncer de mama (GOZZO, 2008).

A quimioterapia com agentes antineoplásicos, afeta tanto as células normais quanto as neoplásicas (ALMEIDA, 2004). Bonassa (2005), Brentani, Coelho e Kowalski (2003), afirmaram que as drogas antineoplásicas podem apresentar toxicidade específica e inespecífica, mas apesar dessas toxicidades o tratamento quimioterápico com antineoplásicos é indispensável. Mesmo sendo necessário o tratamento leva a várias consequências tóxicas ao organismo, sendo a mais preocupante a: nefrotoxicidade, pelo fato do sistema renal ser a via de eliminação dos metabólitos dos antineoplásicos e dos restos tumorais do organismo, pois sem essa eliminação, a toxicidade quimioterápica em geral fica aumentada (BRASIL, 2008).

A nefrotoxicidade pelos antineoplásicos pode levar o paciente a prognósticos como: necrose tubular, pielonefrite, disfunção glomerular, insuficiência renal aguda e graves alterações metabólicas (BONASSA, 2005).

O estudo teve como objetivo a avaliação dos marcadores do perfil renal (ureia e

creatinina K plasmática) nas pacientes do sexo feminino, diagnosticadas com câncer de mama, que estão em tratamento quimioterápico com antineoplásicos no Hospital São Daniel Comboni - Centro de Oncologia e Hematologia de Cacoal no Estado de Rondônia.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

O estudo se baseou em uma pesquisa exploratória com levantamento de dados quantitativos e qualitativos de resultados laboratoriais do perfil renal (ureia e creatinina plasmática) e relatos de efeitos adversos pós-tratamento com antineoplásicos em pacientes diagnosticadas com câncer de mama, e em tratamento ambulatorial quimioterápico na unidade do Hospital São Daniel Comboni - Centro de Oncologia e Hematologia de Cacoal no Estado de Rondônia. As participantes desse estudo totalizaram 18 mulheres diagnosticadas com câncer de mama (CID C.50), com idade entre 30 e 67 anos.

Utilizou-se como instrumento de pesquisa, um check-list contendo questões referente as percepções das pacientes quanto ao surgimento dos efeitos adversos durante e após o tratamento quimioterápico, bem como questões referentes a descrições de resultados dos exames laboratoriais pesquisados; dos dados sociodemográficos e dados sobre o estadiamento da doença, no período: última quinzena de setembro/2019 até último dia útil de outubro/2019.

Os resultados das dosagens laboratoriais foram coletados através dos prontuários e os efeitos adversos através dos relatos das participantes do estudo, após autorização expressa em termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os dados coletados do prontuário de cada paciente para a descrição clínica foram: tipo histológico do tumor (carcinoma ductal invasivo, carcinoma *in situ*, carcinoma lobular invasor, carcinoma inflamatório, sarcoma e outros), classificação pelo sistema TNM (T: tamanho do tumor, N: número de linfonodos e M: presença ou ausência de metástase), classificação pelo estadiamento e resultados laboratoriais de ureia e creatinina plasmática (antes e após quimioterapia). Para classificação sociodemográfica foram coletadas as informações idade e local de residência.

Os resultados foram analisados e compilados em forma de gráficos e tabelas pelo *software Microsoft Excel*[®].

O estudo foi aprovado por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 18226619.3.0000.5298 pelo colegiado Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), estando de acordo com a ética estabelecida pela Resolução CNS 196/96.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período da pesquisa encontravam-se registradas 260 pacientes ativas para tratamento de câncer de mama na base de dados da unidade do Hospital São Daniel Comboni - Centro de Oncologia e Hematologia de Cacoal. Destas pacientes, 207 estavam

em tratamento com hormonioterapia (79,62%), 49 em tratamento com quimioterapia (18,85%) e 4 em tratamento associado de quimioterapia com hormonioterapia (1,53%).

Podemos averiguar que 253 pacientes realizavam o tratamento com cobertura assistencial conveniada ao Sistema Único de Saúde (Tabela 1).

Tamanho do tumor (T)		Nº	%
T1	Até 2 cm	1	5,6
T2	2-5 cm	12	66,7
T3	Maior que 5 cm	4	22,2
T4	Invadiu o tórax ou a pele	1	5,6
Número de linfonodos (N)		Nº	%
N0	Não se espalhou para os gânglios linfáticos	11	61,1
N1	1 a 3 linfonodos axilares e/ou pequenas quantidade de câncer nos linfonodos mamários internos	7	38,9
Presença de metástases (M)		Nº	%
Mx	Não pode ser avaliado	5	27,8
M0	Sem evidência metástase à distância.	12	66,7
M1	Metástases à distância.	1	5,6

Tabela 1: Classificação quanto ao tipo de tratamento e cobertura assistencial das pacientes.

As participantes da pesquisa totalizaram 18 pacientes em tratamento quimioterápico, com idade entre 30 a 67 anos, conforme demonstrado no gráfico 1.

O Hospital São Daniel Comboni - Centro de Oncologia e Hematologia de Cacoal é referência em tratamento oncológico na região Sul do Estado de Rondônia, atendendo à pacientes provenientes de outras cidades além de Cacoal, e devido a esse fato foi possível estabelecer a origem demográfica das pacientes durante o período desse estudo. Quando analisados os dados quanto ao local de residência das pacientes, observamos que 77,8% (14) das pacientes são de cidades próximas à Cacoal e 22,2% (4) são de Cacoal.

Dentre as cidades de origem das pacientes, próximas a Cacoal, 4 são de Espigão do Oeste (22,2%), 2 de Chupinguaia (11,1%), 2 de Vilhena (11,1%), 1 de Alta Floresta do Oeste (5,55%), 1 de Alvorada do Oeste (5,55%), 1 de Ji-Paraná (5,55%), 1 de Nova Brasilândia do Oeste (5,55%), 1 de Novo Horizonte (5,55%) e 1 de Pimenta Bueno (5,55%).

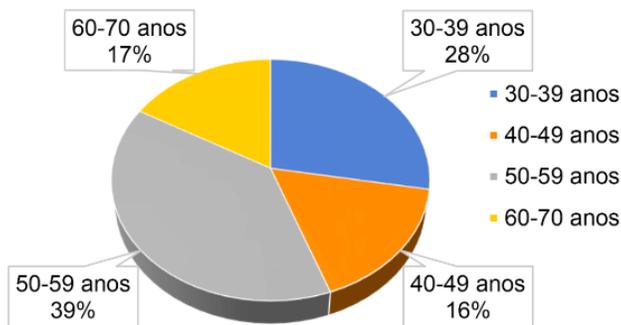


Gráfico 1: Faixa etária das pacientes pesquisadas

De acordo com o diagnóstico, baseado nas características clínicas, foi possível observar a presença de carcinoma ductal invasivo em 94,45% das pacientes participantes desse estudo e de 5,55% das participantes com a presença de carcinoma *in situ*.

Desse modo, os resultados desse estudo corroboram com os dados descritos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma, aprovada pela Portaria Conjunta nº 19 (BRASIL, 2018), onde descreve que o carcinoma ductal invasivo representa 90% dos diagnósticos de carcinomas mamários.

O sistema de estadiamento utilizado para classificação em câncer de mama é o TNM da *American Joint Committee on Cancer*, e de acordo com esse sistema foi possível classificar as pacientes participantes, conforme exposto na tabela 2. De acordo com o sistema TNM observamos prevalência de T2 (tamanho do tumor 2-5 cm), N0 (não espalhou para os gânglios linfáticos) e M0 (sem evidencia de metástase à distância).

O ato de estadiar uma neoplasia significa avaliar ou classificar seu grau de disseminação. Os dados obtidos nesse estudo, presentes na tabela 3, nos permite avaliar a quantidade de pacientes segundo o estadiamento: 77,8% em estágio II, 11% em estágio III; 5,6% em estágio I e 5,6% estágio IV. Os dados demonstram predominância de diagnóstico em estadiamento patológico II, ou seja, estágio inicial da doença.

Tamanho do tumor (T)			
		Nº	%
T1	Até 2 cm	1	5,6
T2	2-5 cm	12	66,7
T3	Maior que 5 cm	4	22,2

T4	Invadiu o tórax ou a pele	1	5,6
Número de linfonodos (N)			
		Nº	%
N0	Não se espalhou para os gânglios linfáticos	11	61,1
N1	1 a 3 linfonodos axilares e/ou pequenas quantidade de câncer nos linfonodos mamários internos	7	38,9
Presença de metástases (M)			
		Nº	%
Mx	Não pode ser avaliado	5	27,8
M0	Sem evidência metástase à distância.	12	66,7
M1	Metástases à distância.	1	5,6

Tabela 2: Classificação das pacientes quanto ao estadiamento de câncer de mama pelo sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer*.

Macchetti (2007) realizou um estudo de estadiamento do câncer de mama em 106 pacientes diagnosticadas no Sistema Público de Saúde de São Carlos/SP, onde podemos observar concordância com os resultados obtidos em nosso estudo. No estudo realizado em São Carlos, os resultados demonstraram que 6,6% das pacientes apresentaram diagnóstico em estágio I, 44,3% em estágio II, 17% em estágio III e 6,6% em estágio IV, e também com prevalência T2N0M0 pela classificação TNM.

Em outro estudo realizado por Pereira, Viapiana e Silva (2017), foram avaliadas 211 pacientes com câncer de mama quanto ao estadiamento clínico durante o período de 2003 a 2013; e os resultados demonstraram que 10,4% das pacientes apresentaram diagnóstico em estágio I e II; 85,3% em estágio II e III; e 4,3% em estadiamento IV.

Contudo, cabe ressaltar, que avaliando os estudos de Macchetti (2007) e Pereira, Viapiana e Silva (2017) os resultados encontrados quanto ao estadiamento estão de acordo com os obtidos com as pacientes de Cacoal e região, onde todos classificam o estágio II e T2N0M0 como principal diagnóstico das pacientes avaliadas.

Estádio	T	N	M	Nº	%	
0	Tis	N0	M0	-	-	
I	IA	T1 _{microinvasão}	N0	M0	1	5,6
	IB	T0	N1 _{microinvasão}	M0	-	-
		T1	N1 _{microinvasão}	M0	-	-
II	IIA	T0	N1	M0	-	-
		T1 _{microinvasão}	N0	M0	-	-
	IIB	T2	N0	M0	7	38,9
		T2	N1	M0	4	22,2
		T3	N0	M0	3	16,7
III	IIIA	T0	N2	M0	-	-
		T1 _{microinvasão}	N2	M0	-	-
		T2	N2	M0	-	-
	IIIB	T3	N1	M0	1	5,6
		T3	N2	M0	-	-
		T4	N0	M0	-	-
		T4	N1	M0	1	5,6
IIIC	T4	N2	M0	-	-	
	Qualquer T	N3	M0	-	-	
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	1	5,6	

Tabela 3: Classificação do câncer de mama das pacientes segundo estadiamento clínico

Fonte: Elaborada pelos autores (2019), baseada na Classificação TNM 7ª edição (BRASIL, 2010) (2004);

Mediante o uso de fármacos antineoplásicos é comum o desenvolvimento de efeitos adversos. Nesse estudo foi possível elencar os efeitos adversos através de relatos das pacientes expostas na tabela 4. Foi comum em todas as pacientes a presença de alopecia (100%). Dentre os demais efeitos adversos maioria das pacientes relatou náuseas (66,7%) e fraqueza (66,7%), seguidos de vômito (44,4%), cefaleia (33,3%), perda de peso (22,2%), sonolência (22,2%), diarreia (16,7%), perda de apetite (16,7%), dores musculares (11,1%) e ganho de peso (11,1%). Cabe ressaltar que muitas pacientes relataram mais de um efeito adversos.

Levando em consideração o protocolo de tratamento utilizado, as pacientes apresentaram intensidades e frequências variadas dos efeitos adversos, sendo a maior gravidade dos efeitos adversos observadas quando utilizaram o protocolo de tratamento AC (4 ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida).

Conforme demonstrado em estudo realizado por Comarella e Silva (2013), quando utilizado o protocolo quimioterápico AC para neoplasia da mama (doxorrubicina e ciclofosfamida) as pacientes apresentaram efeitos adversos como: alopecia, náuseas, fraqueza, vômito, perda de peso, diarreia, perda de apetite e dores musculares.

As Diretrizes de Consenso em Antieméticos determinado pela *Multinational*

Association of Supportive Care in Cancer (MASCC, 2016), classificam e determinam os níveis de riscos eméticos dos antineoplásicos, e de acordo com esse Consenso a ciclofosfamida é classificada como alto risco, doxorrubicina como risco moderado e paclitaxel como risco baixo.

	Nº	%
Alopecia	18	100,0
Náuseas	12	66,7
Fraqueza	12	66,7
Vômito	8	44,4
Cefaleia	6	33,3
Perda de peso	4	22,2
Sonolência	4	22,2
Diarreia	3	16,7
Perda de apetite	3	16,7
Dores Musculares	2	11,1
Ganho de Peso	2	11,1

Tabela 4: Efeitos adversos relatados pelas pacientes

Na avaliação laboratorial da ureia plasmática e creatinina K plasmática, os valores de referência utilizados como parâmetros foram determinados pelas instruções de uso LABTEST® Diagnóstica (2012;2013) onde estabelece valores de referência para indivíduos adultos.

Os resultados obtidos de ureia plasmática das análises laboratoriais das pacientes participantes situaram-se entre 11 e 63 mg/dL quando as análises foram realizadas de amostras obtidas pré quimioterapia, e quando as análises foram realizadas de amostras pós quimioterapia esses valores situaram-se entre 23 a 52 mg/dL, tendo como significado aumento dos níveis em relação a pré quimioterapia, mas com desvio padrão inferior ao desvio padrão pré quimioterapia.

	Pré quimioterapia	Pós quimioterapia	Diferença
Média	24,6 mg/dL	32,1 mg/dL	7,5 mg/dL
Desvio padrão	± 11,5 mg/dL	± 7,1 mg/dL	11,7 mg/dL
Máximo	63 mg/dL	52 mg/dL	- 26 mg/dL
Mínimo	11 mg/dL	23 mg/dL	28 mg/dL

Tabela 5: Valores de ureia plasmática obtida de amostras coletadas pré e pós quimioterapia

Quando analisados os valores de creatinina K plasmática de amostras coletadas pré quimioterapia obtivemos os valores entre 0,5 mg/dL e 1,3 mg/dL e quando coletadas pós quimioterapia entre 0,55 e 1,3 mg/dL, descritos na tabela 6.

	Pré quimioterapia	Pós quimioterapia	Diferença
Média	0,81 mg/dL	0,88 mg/dL	0,17 mg/dL
Desvio padrão	± 0,22 mg/dL	± 0,16 mg/dL	± 0,36 mg/dL
Máximo	1,3 mg/dL	1,3 mg/dL	1 mg/dL
Mínimo	0,5 mg/dL	0,55 mg/dL	-0,45mg/dL

Tabela 6: Valores de creatinina plasmática obtida de amostras coletadas pré e pós quimioterapia

Sendo assim, os valores laboratoriais analisados da ureia plasmática demonstraram picos de alterações nas pacientes com protocolos de tratamento AC (Doxorrubicina associada à ciclofosfamida) e AC – T (Doxorrubicina associada à ciclofosfamida seguido de Paclitaxel). Dentro desses valores houve somente 1 paciente com nível de ureia pré quimioterapia acima de 50 mg/dL (63 mg/dL), posteriormente sua ureia normalizou (32mg/dL). Apesar da alteração não ser extrema, deve ser avaliada pelo oncologista durante a anamnese das pacientes, pois um dos requisitos determinado pelo INCA para realização da quimioterapia é que a dosagem da ureia plasmática deve ser inferior à 50 mg/dL.

Conforme demonstrado em estudo realizado por Teles *et al.*, (2017), o uso de ciclofosfamida (fármaco contido no protocolo AC e AC-T), as reações adversas como a insuficiência renal é rara, mas evidenciada como uma reação adversa importante, se houver nefrotoxicidade será necessário o ajuste da dose.

Em relação aos valores da creatinina plasmática, as alterações se mantiveram dentro do intervalo de referência padrão, correspondendo com a pesquisa de Cupertino e Silva (2008), onde as pacientes também apresentaram normalidade na função renal quando avaliados os resultados obtidos da dosagem de creatinina plasmática.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), a estimativa para 2018/2019 era de 200 novos casos de câncer de mama no estado de Rondônia, e devido a esse aumento, é válido o monitoramento rigoroso desses analitos para uma eventual redução de lesão renal e morbidades relacionadas ao tratamento de câncer de mama.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não foram observadas alterações nas dosagens de creatinina, e embora as alterações de ureia não serem consideradas significantes, não podemos deixar de considerar o efeito nefrotóxico dos quimioterápicos.

É importante o acompanhamento e a avaliação da paciente em processos de quimioterapia para monitoramento e prevenção de lesão renal, podendo ser aguda ou crônica e variar até insuficiência renal, durante ou após a cura do câncer de mama.

Esse estudo evidenciou que tais alterações foram observadas na mudança do ciclo

terapêutico, sendo um parâmetro que deve ser acompanhado individualmente durante o tratamento, levando em consideração toda anamnese relatada ao oncologista.

Portanto, a correta avaliação da função renal é de extrema importância, não baseando-se apenas nas dosagens séricas da ureia e creatinina, mas também de outros marcadores como: cisplatina C, depuração da creatinina, albuminúria, proteinúria, dimorfismo eritrocitário, entre outros. Pois diante da diversidade de exames atualmente disponíveis é possível um melhor acompanhamento e diagnóstico de eventuais danos renais; e desse modo é extrema relevância que mais estudos sejam realizados para avaliar a função renal das pacientes que fazem uso de drogas quimioterápicas através da análise dos fatores de risco e monitoramento constante da função renal da paciente após o início do quimioterápico.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.M. **Farmacêutico em oncologia: uma nova realidade**. São Paulo; Editora Atheneu, 2004.

BONASSA, E.M.A. **Enfermagem em terapêutica oncológica**. 3ª Edição. São Paulo: Atheneu, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Programas de Controle do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. rev. atual. ampl. – Rio de Janeiro: INCA, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretária de Atenção à Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. INCA, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Secretaria De Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Portaria Conjunta Nº 19 de 3 de julho de 3 de julho de 2018**. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/julho/16/Portaria-Conjunta-n-19--PCDT-Carcinoma-de-Mama.pdf>>. Acesso em 30/10/2019.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretária de Atenção à Saúde, Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **TNM - Classificação Clínica de Tumores Malignos da mama**. 7ª Edição. INCA, 2010.

BRENTANI, MM; COELHO. FRG; KOWALSKI. LP. **Bases da oncologia**. 2ª ed. São Paulo: Lemar; 2003.

COMARELLA, Larissa; SILVA, Franciele Cristine Marcon da - Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do Paraná. **Revista UNIANDRADE** 2013, v. 14, n. 3, p. 263-277. Disponível em: <https://www.uniandrade.br/revistauniandrade/index.php/revistauniandrade/article/view/82>. Acesso em: 08/11/2019.

CUPERTINO, Alenice; MARCONDES, Marta Ângela; GATTI, Reynaldo M. - Estudo retrospectivo das reações adversas e interações medicamentosas na quimioterapia no tratamento do câncer de mama: relato de caso. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, ano III, v.6, nº 17, 2008, p. 26-36. Disponível em: <https://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/view/356> - Acesso em: 08/11/2019.

F. ROILA A. MOLASSIOTIS, J. HERRSTEDT, M. AAPRO, R. J. GRALLA, E. BRUERA, R. A. CLARK-SNOW, L. L. DUPUIS, L. H. EINHORN, P. FEYER, P. J. HESKETH, K. JORDAN, I. OLVER, B. L. RAPOPORT, J. ROSCOE, C. H. RUHLMANN, D. WALSH, D. WARR, M. VAN DER WETERING, on behalf of the participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015, **2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients, Annals of Oncology**, v. 27, Issue suppl_5, September 2016, p. 119–v133 - Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_5/v119/2237028>. Acesso em: 30/10/2019.

GOZZO, Thais de Oliveira. **Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama**. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP, 2008. – Disponível em:< <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/83/83131/tde-07072008-131358/publico/ThaisdeOliveiraGozzo.pdf>>. Acesso em: 05/04/2019.

LABTEST DIAGNÓSTICA. **Creatinina K: Instruções de Uso**. Ref. 96. Minas Gerais, 2012.

LABTEST DIAGNÓSTICA. **Ureia UV Liquiform: Instruções de Uso**. Ref. 104. Minas Gerais, 2013.

MACCHETTI, Alexandre. Estadiamento do câncer de mama diagnosticado no sistema público de saúde de São Carlos. **Revista Faculdade de Medicina Ribeirão Preto**, 2007. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2007/vol40n3/ao_estadiamento_do_cancer_de_mama.pdf>. Acesso em: 08/11/2019.

PEREIRA, Hilka Flávia Barra do Espírito Santos Alves; VIAPIANA, Paulyne de Souza; SILVA, Kátia Luz Torres. Aspectos clínicos e patológicos do câncer de mama em mulheres jovens atendidas na FCEcon entre 2003 e 2013. **Revista Brasileira de Cancerologia** 2017. 63. 103-109.

TELES, Kaian Amorim, MEDEIROS-Souza, Patricia; LIMA, Francisco Aires Correa; ARAÚJO, Bruno Gedeon de; LIMA, Rodrigo Aires Correa. Rotina de administração de ciclofosfamida em doenças autoimunes reumáticas: uma revisão. **Rev. Brasileira Reumatologia**. São Paulo, v. 57, n. 6, p. 596-604, Dec. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000600596&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 09/11/2019.

CAPÍTULO 11

AVALIAÇÃO DO TEOR DE CLORO ATIVO DE ÁGUA SANITÁRIA COMERCIALIZADA A GRANEL

Data de aceite: 01/10/2020

Eduardo de Freitas Ferreira

Graduando em Farmácia – FAVIÇOSA/
UNIVIÇOSA. e-mail: eduardotkdvrb@hotmail.
com

Janira de Carvalho Almeida

Graduanda em Farmácia – FAVIÇOSA/
UNIVIÇOSA. e-mail: janiradecarvalho94@
gmail.com

Isabella de Castro Machado

Graduanda em Farmácia – FAVIÇOSA/
UNIVIÇOSA. e-mail: isabellamachado01@
outlook.com

Márcia de Paula Silva

Graduanda em Farmácia – FAVIÇOSA/
UNIVIÇOSA. e-mail: maaps68@gmail.com

Natália Neiva Bezerra

Graduanda em Farmácia – FAVIÇOSA/
UNIVIÇOSA. e-mail: natalia.neiva.145@
hotmail.com

Adriane Jane Franco

Professora Orientadora – FAVIÇOSA/
UNIVIÇOSA. e-mail: adriane@univicoso.com

RESUMO: O Hipoclorito de Sódio, mais conhecido como água sanitária, é um produto comercial utilizado em processos de desinfecção, esterilização e desodorização de águas industriais, água potável e piscinas; branqueamento de celulose, limpeza de roupas,

lavagem de frutas e legumes, produção da água sanitária, para irrigação dentária e outros. O presente trabalho tem como objetivo analisar o teor de cloro presente no hipoclorito de sódio em águas sanitárias comercializadas a granel sem registro na ANVISA na região de Viçosa/ Visconde do Rio Branco-MG. A água sanitária é um produto muito utilizado pela população, independente da classe social. O registro na ANVISA é necessário para a sua comercialização.

PALAVRAS - CHAVE: hipoclorito de sódio, registro, ANVISA, fiscalização.

ABSTRACT: Sodium Hypochlorite, better known as bleach, is a commercial product used in the disinfection, sterilization and deodorization processes of industrial waters, drinking water and swimming pools; bleaching of pulp, cleaning of clothes, washing of fruits and vegetables, production of sanitary water, for dental irrigation and others. The present work has the objective of analyzing the chlorine content of sodium hypochlorite in sanitary waters commercialized in bulk without ANVISA registration in the region of Viçosa / Visconde do Rio Branco- MG. Sanitary water is a product widely used by the population, regardless of social class. The registration with ANVISA is necessary for its commercialization.

KEYWORDS: sodium hypochlorite, ANVISA, registration, inspection.

INTRODUÇÃO

O Hipoclorito de Sódio, mais conhecido como água sanitária, é um produto comercial obtido pela diluição de hipoclorito de sódio em

água, que é estabilizado pela adição de cloreto de sódio. São utilizados em processos de desinfecção, esterilização e desodorização de águas industriais, água potável e piscinas; branqueamento de celulose, limpeza de roupas, lavagem de frutas e legumes, produção da água sanitária, para irrigação dentária e outros (CARBOCLORO, 2009).

Este produto é muito utilizado pela população, independente da classe social. Sendo que o registro na ANVISA é necessário para a sua comercialização. Fiscalizações periódicas são realizadas por este órgão, para verificar se as empresas estão obedecendo às normas de fabricação de acordo com a portaria número 89/94, que determina o teor de cloro ativo entre 2,0 e 2,5% p/p durante o prazo de validade que é em torno de seis meses (ANVISA, 2009).

O problema surge pelas próprias características do princípio ativo desse produto, a concentração do hipoclorito de sódio na solução concentrada não é estável, muda de fornecedor para fornecedor e depende das condições de armazenagem, o que despertou o interesse pelo tema abordado, sendo estabelecido como objetivo do trabalho a avaliação do teor de cloro do hipoclorito de sódio em águas sanitárias comercializadas de forma irregular na região de Viçosa/ Visconde do Rio Branco-MG.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram adquiridas três amostras em comércios das cidades de Viçosa e Visconde do Rio Branco no estado de Minas Gerais. Para realizar o teor de cloro ativo de cada amostra adquirida, realizou-se o procedimento abaixo descrito: Pipetou-se 10 mL da amostra e transferida para um balão volumétrico de 100 mL. Diluiu-se com água e homogeneizou. Transferiu-se uma alíquota de 10 mL dessa solução recém-preparada para um erlenmeyer de 250 mL. Ao qual foi adicionado 10 mL da solução de ácido sulfúrico (H₂SO₄) a 10 % (p/p), 10 mL de KI a 20 % (p/p) e 5 mL de água destilada. Titulou-se essa solução com Na₂S₂O₃ 0,1 mol/L até a amostra apresentar a coloração amarelada. Adicionou-se solução de amido a 5 % (p/v) para obter uma solução azul escuro. Retornou-se a titulação até a cor azul desaparecer.

As análises foram feitas em triplicatas e os valores encontrados foram registrados para serem transformados em teor de cloro ativo pela utilização da fórmula: % de cloro ativo = (mL Na₂S₂O₃ 0,1N x 0,3546) g de Cl₂ por 100 mL de solução.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como critério de inclusão, adquiriram-se amostras vendidas sem registro no ministério da saúde, além de serem comercializadas a granel, não possuem nome comercial e nem referência ao fornecedor (figura 1).



Figura 1– Amostras de produtos adquiridos como água sanitária

Segundo a RDC 55 de 10 de Novembro de 2009, que regulamenta o conteúdo do rótulo e informações relevantes como marca/ nome do produto; a categoria “Água Sanitária”; deverá conter indicação quantitativa da embalagem; a frase “ANTES DE USAR, LEIA AS INSTRUÇÕES DO RÓTULO”, em destaque e em letras maiúsculas; a frase “CONSERVE FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS E DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS”, em destaque e em letras maiúsculas, validade e data de fabricação; as amostras não apresentavam rótulos, portanto não cumpria as normas (ANVISA, 2009).

As análises foram feitas em triplicatas, conforme a tabela abaixo:

Amostra	% teor de cloro ativo	Desvio Padrão
Amostra 1	2,96 %	± 1,44
Amostra 2	7,67 %	± 1,04
Amostra 3	5,83 %	± 0,57

Tabela 1. Resultado do teor de cloro ativo nas amostras de água sanitária

Todos os valores obtidos deram acima do valor da regulamentação de 2,0 % a 2,5%, sendo que nenhum dos valores ficou entre margem de erro de 1,75% a 2,75% p/p (Brasil, RESOLUÇÃO - RDC Nº 184, DE 22 DE OUTUBRO DE 2001 , 2001).

Dos valores obtidos, as amostras 2 e 3 apresentaram teor de cloro ativo acima do permitido pela regulamentação vigente. Levando-se em consideração o desvio padrão, a amostra 1 pode estar dentro do valor aceito pela regulamentação.

A utilização do cloro pode trazer vários riscos à saúde, pois quando o valor é maior que o recomendado o cloro é liberado na forma de gás, que é altamente irritante para o organismo, podendo causar intoxicação e queimaduras (Inmetro, 2012).

Produtos sem registro são de procedência duvidosa, portanto não devem ser

utilizados produtos que não possuam informação de sua composição ou mesmo adquiridos em ambientes que não são regulamentados pela Vigilância Sanitária, uma vez que tal produto poderá ocasionar riscos à saúde de quem está manuseando ou que entram em contato indireto com o mesmo.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que no presente trabalho realizado pela disciplina de toxicologia, todas as amostras estão acima do valor permitido pela ANVISA assim colocando em risco a saúde de quem manipula o produto diretamente, já que define o teor de cloro ativo na água sanitária comercial deve atender o intervalo entre 2,0 a 2,5 % p/p para fins de registro. Entretanto, para fins de fiscalização, a ANVISA considera um intervalo de aceitação entre 1,75 e 2,75 % p/p (Brasil, RESOLUÇÃO - RDC N° 184, DE 22 DE OUTUBRO DE 2001 , 2001), o que não obteve nas amostras analisadas.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC n° 8, de 27 de fevereiro de 2009. Disponível em:< www.anvisa.gov.br/legis> Acessado em: 24 de Março de 2019 as 11hr:30min.

Brasil. (22 de out de 2001). *RESOLUÇÃO - RDC N° 184, DE 22 DE OUTUBRO DE 2001* . Acesso em 26 de mar de 2019, disponível em Dispõe sobre registro de produtos saneantes domissanitários e afins, de uso domiciliar,: <http://www.ibama.gov.br/sophia/cnia/legislacao/AGENCIAS/ANVISA/RS0184-221101.PDF>

CARBOCLORO, S/A Indústrias químicas. Aprenda a utilizar o hipoclorito de sódio de maneira correta: otimize seus custos. Disponível em:<<http://www.unisaesiano.edu.br/encontro2009/trabalho/aceitos/CC35047294811.pdf>>.Acessado em: 14 de nov. 2018 as 9hr: 30min.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA (INMETRO). Água Sanitária, desinfetante e detergente. Disponível em: <http://www.inmetro.gov.br/consumidor/produtos/agua_sanitaria_2014.pdf. Acessado em: 14 de nov. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Rdc n° 110, de 6 de setembro de 2016. 8 set.2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33920/281614/RDC_110_2016/c32ba4f9-d05e-4d35-9c40-0f4fe94e0038>. Acessado em: 14 de nov. 2018 as 9 hs.

CAPÍTULO 12

DESCARTE DE MEDICAMENTOS

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 04/08/2020

Alessandra Rigotti Menezes

Centro Universitário Sudoeste Paulista
Avaré– São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-6318-827X>

Midory Maria Sato Silva

Centro Universitário Sudoeste Paulista
Avaré – São Paulo
<https://orcid.org/0000-0002-6150-5905>

Luciene Patrici Papa

Centro Universitário Sudoeste Paulista –
UniFSP
Avaré/ SP
<http://lattes.cnpq.br/5461777501561577>

RESUMO: Os medicamentos são produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou elaborados, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Desta forma, faz-se necessário o conhecimento de que um medicamento, além de proporcionar a manutenção da saúde, também pode causar efeito reverso a sua eficácia quando utilizado e descartado de forma inadequada. Com o descarte inadequado poderá prejudicar ao meio ambiente, podendo mudar a forma de existência entre outros seres vivos como plantas e peixes. Essas mudanças ocorrem através da contaminação através do descarte em local não apropriado e pelo conteúdo químico que formulam os remédios. Essas fórmulas químicas podem,

ainda, sofrer interações com outros tipos de medicamentos e também com composições de materiais de diversos tipos que são descartados de forma inadequada no meio ambiente, e causar ainda mais danos ao ambiente. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi verificar a forma correta de descarte de medicamentos, em conformidade com a biossegurança, com auxílio de uma revisão de literatura. Constata-se a falta de informação quanto ao procedimento de descarte de medicamentos não utilizados ou vencidos. Com isso, muitas vezes, a população faz o descarte em lixo doméstico ou água corrente, uma vez que não conhecem o modo correto de descarte, causando danos que acarretam ao impacto ambiental. Os medicamentos possuem prazo de validade e ao expirar, deve-se realizar o seu descarte corretamente, levando-o em ponto de coleta mais próximo de serviço da saúde, para que haja o descarte de maneira adequada sem prejudicar o meio ambiente. Ainda, deve-se investir de forma eficaz na conscientização da população quanto a devolução de sobras de medicamentos a locais apropriados de coletas como os postos de saúde.

PALAVRAS - CHAVE: Medicamentos. Meio ambiente. Saúde.

DISPOSAL OF MEDICINES

ABSTRACT: Medicines are pharmaceutical products, technically obtained or elaborated, for prophylactic, curative, palliative or diagnostic purposes. Thus, it is necessary to know that a drug, in addition to providing health maintenance, can also cause a reverse effect to its effectiveness when are inappropriately used and disposed.

With improper disposal it can harm the environment, changing the existence way among other living beings such as plants and fish. These changes occur through contamination through disposal in an inappropriate place and by the chemical content that formulate the medicines. These chemical formulas can also suffer interactions with other types of drugs and also with compositions of materials of different types that are improperly discarded in the environment, and cause even more environmental damage. Thus, the objective of this study was to verify the correct way to dispose of drugs, in accordance with biosafety, with a literature review. There is a lack of information on the procedure for disposing of unused or expired medicines. As a result, the population often disposes of it in household waste or running water, since they do not know the correct way to dispose of it, causing damage and environmental impact. The drugs have an expiration date and when they expire, they must be disposed of correctly, taking them to the collection point closest to the health service, so that they can be properly disposed without harming the environment. Still, one must invest effectively in making the population aware of the return of medicine remnants to appropriate collection sites such as health centers.

KEYWORDS: Medication. Environment. Health.

1 | INTRODUÇÃO

Há várias causas para a sobra de medicamentos, como a dispensação em quantidade além da necessária para o tratamento, amostras grátis distribuídas pelos laboratórios farmacêuticos como forma de propaganda e o gerenciamento inadequado por parte de farmácias e demais estabelecimentos de saúde (JOÃO, 2011).

No mundo todo tem sido identificada a presença de fármacos, tanto nas águas, como no solo, devido ao descarte indevido de medicamentos vencidos, parcialmente utilizados ou alterados, e da excreção de metabólitos que não são eliminados no processo de tratamento de esgotos (SEIXAS et al., 2009).

Existe falta de informação quanto ao procedimento correto de descarte de medicamentos não utilizados e/ou vencidos por grande parte da população. O descarte de medicamentos vencidos no lixo comum poderá trazer comprometimento à saúde pública considerando a nossa realidade nacional onde existem pessoas que sobrevivem de restos adquiridos nos “lixões” da cidade sendo expostas aos riscos inerentes a esse tipo de produto (VETTORAZZI; VENZAZZI, 2010). De maneira geral, o descarte de medicamentos é realizado no lixo doméstico em razão de desconhecimento de informações sobre o destino correto conforme evidenciado em estudo (BUENO; WEBER; OLIVEIRA, 2009).

Desta forma, o objetivo deste trabalho foi verificar a forma correta de descarte de medicamentos, em conformidade com a biossegurança, com auxílio de uma revisão de literatura.

2 | DESENVOLVIMENTO

A cultura brasileira de automedicação e a fácil aquisição desses produtos acabaram por gerar nas residências brasileiras um acúmulo de medicamentos. As “farmacinhas caseiras”, como são conhecidas, geralmente contêm algumas fórmulas reservadas às emergências (antigripal, analgésicos, antitérmicos), vendidas sem receita médica, mas também é muito comum conter sobras de medicamentos controlados (antibióticos, entre outros) que provavelmente não mais serão utilizados, mas que ficam guardados até a expiração da sua data de validade (BUENO; WEBER; OLIVEIRA, 2009).

O Brasil está entre os maiores consumidores mundiais de medicamentos e com a sua economia estável agregada ao maior acesso a medicamentos, estabelecido pelas políticas governamentais adotadas, contribuem para o aumento do consumo que trará como consequência, maior quantidade de embalagens e sobras de medicamentos que terão como destino o lixo comum (BRASIL, 2010).

De acordo com a NBR 12808/93 da ABNT, os medicamentos vencidos ou não utilizados são classificados como resíduos especiais de serviço de saúde e como tal apresentam potencial risco ao meio ambiente e à saúde pública. No que se refere ao uso de medicamentos em domicílios, algumas pesquisas realizadas junto à população indicam que muitos usuários não sabem o que fazer com os medicamentos vencidos, assim como desconhecem os impactos negativos oriundos do descarte inadequado dos mesmos (CARVALHO et al., 2009).

O descarte inadequado de medicamentos, principalmente no lixo comum ou na rede de esgoto, pode contaminar o solo, as águas superficiais, como em rios, lagos e oceanos e águas subterrâneas, nos lençóis freáticos. Essas substâncias químicas, quando expostas a condições adversas de umidade, temperatura e luz podem transformar-se em substâncias tóxicas e afetar o equilíbrio do meio ambiente, alterando ciclos biogeoquímicos, interferindo nas teias e cadeias alimentares. Podem-se citar, como exemplos, os antibióticos que, quando descartados inadequadamente, favorecem o surgimento de bactérias resistentes, e os hormônios utilizados para reposição ou presentes em anticoncepcionais que afetam o sistema reprodutivo de organismos aquáticos, como, por exemplo, a feminização de peixes machos (EICKHOFF; HEINECK; SEIXAS, 2009).

Serafim et al. (2007) orientam o descarte de medicamentos líquidos, com exceção de antibióticos e os de controle especial, em água corrente (pia, tanque ou vaso sanitário), sendo a embalagem descartada diretamente no lixo após lavagem, no caso de medicamentos sólidos como comprimidos, tabletes e drágeas, podem ser dissolvidos em água e dispensados da mesma forma que os líquidos. Entretanto, já há comprovação da contaminação de águas superficiais através de rede de esgotos (EICKHOFF; HEINECK; SEIXAS, 2009).

Em relação à contaminação das águas, o lançamento de resíduos de fármacos no

ambiente através de esgotos domésticos, tratados ou não, é a principal rota de entrada. No entanto, devem ser considerados os efluentes rurais, a presença de fármacos no esterco animal utilizado para adubação de solos e a disposição inadequada após expiração do prazo de validade (MELO; TROVO; NOGUEIRA, 2009).

Os fármacos não são removidos pelos tratamentos de água convencionais, já que suas propriedades químicas são persistentes, têm alto potencial para bioacumulação e baixa biodegradabilidade. Por isso, não há método sanitário que os retire completamente da água, mesmo em uma rede de tratamento de esgoto (CRESTANA; SILVA, 2011).

Vale ressaltar que o consumo de medicamentos também provoca impactos no meio ambiente, já que alguns de seus componentes químicos são excretados através da urina e fezes. Entre 50% e 90% da dosagem consumida é excretada sem sofrer alterações e permanece no ambiente (UEDA et al., 2009).

Quanto à questão da devolução de medicamentos não utilizados às farmácias, a fim de evitar o seu descarte ainda dentro do prazo de validade, a questão passa por aspectos delicados quanto ao desconhecimento de como este medicamento foi armazenado uma vez que frequentemente não está de acordo com as condições especificadas pelo fabricante para manutenção da integridade do medicamento e, portanto, a sua estabilidade comprometendo, assim, a possibilidade de sua utilização por outros segmentos da sociedade (SANTOS, 2009).

De acordo com a legislação brasileira, os serviços de saúde são os responsáveis pelo correto gerenciamento de todos os resíduos dos serviços de saúde (RSS) por eles gerados, devendo atender às normas e exigências legais, desde o momento de sua geração até a sua destinação final; considera que a segregação dos RSS, no momento e local de sua geração, permite reduzir o volume de resíduos perigosos e a incidência de acidentes ocupacionais dentre outros benefícios à saúde pública e ao meio ambiente (JOÃO, 2011).

Em relação ao gerenciamento dos resíduos, três princípios devem ser considerados: reduzir, segregar e reciclar. A primeira providência para um melhor gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde é a redução no momento da geração. Evitar o desperdício é uma medida que tem um benefício duplo: economia de recursos não somente em relação ao uso de materiais, mas também em seu tratamento diferenciado. A segregação correta dos resíduos garante o encaminhamento para coleta, tratamento e disposição final especial dos resíduos que realmente necessitam desses procedimentos, reduzindo as despesas com o tratamento ao mínimo necessário (GARCIA, 2009).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA estima que cerca de 30 mil toneladas de medicamentos, vencidos ou em desuso são jogados fora pelos consumidores brasileiros a cada ano no Brasil. O desconhecimento da população e a falta de orientação por parte dos poderes públicos ocasionados pela escassez de campanhas educativas são a principal causa desse descarte inadequado (CARNEIRO, 2011; PINTO et al., 2014). A Lei nº 12.305, de 02 de agosto de 2010, que institui a Política Nacional de Resíduos

Sólidos (PNRS), estabelece que o setor produtivo, os usuários e o poder público têm responsabilidade compartilhada na destinação correta dada aos produtos e aos bens de consumo, ao final de sua vida útil. De acordo com a PNRS, o país estabelece regras para lidar com os resíduos que puderem ser reciclados; e os rejeitos, que antes poluíam o meio ambiente, como os medicamentos, passarão a ser tratados de forma ambientalmente adequada (BRASIL, 2010).

Está em tramitação no Congresso Nacional o Projeto de Lei (PL) nº 595/11 que acrescenta o artigo 6º à Lei nº 5991/73, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos. Este PL visa obrigar farmácias, drogarias e postos de saúde a receberem da população medicamentos vencidos ou a vencer e encaminhá-los aos laboratórios da indústria farmacêutica, que por sua vez devem destiná-los de maneira adequada e sustentável para o meio ambiente (BRASIL, 2011).

De acordo com o Conselho Federal de Farmácias, o Brasil está entre os dez países que mais consomem medicamentos no mundo. A população brasileira possui o hábito de se automedicar e a fácil aquisição de medicamentos nas farmácias e drogarias, são apontados como alguns dos fatores que contribuem para o aumento do consumo no país. (CFF, 2005).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constata-se falta de informação quanto ao procedimento de descarte de medicamentos não utilizados ou vencidos. Com isso, muitas vezes, a população faz o descarte em lixo doméstico ou água corrente, uma vez que não conhecem o modo correto de descarte, causando danos que acarretam ao impacto ambiental. Os medicamentos possuem prazo de validade e ao expirar, deve-se realizar o seu descarte corretamente, levando-o em ponto de coleta mais próximo de serviço da saúde, para que haja o descarte de maneira adequada sem prejudicar o meio ambiente. Ainda, deve-se investir de forma eficaz na conscientização da população quanto a devolução de sobras de medicamentos a locais apropriados de coletas como os postos de saúde.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Descarte de Medicamentos: responsabilidade compartilhada**. Brasília: Anvisa; 2011. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>> Acesso em: 10 agosto 2019.

BRASIL. Instituto Akatu. (2010) **Descarte de remédios: uma questão muito grave**. <www.akatu.org.br/central/especiais/2008/descartede-remedios-uma-questao-muito-grave>. Acesso em: 10 agosto 2019.

BRASIL. Lei nº 12305, de 02 de agosto de 2010, institui a **Política nacional de Resíduos Sólidos**. 2010. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2010/lei/l12305.htm>. Acesso em: 13 agosto 2019.

BRASIL. Projeto de Lei nº 595/2011. **Ementa: Acrescenta o art. 6-A à Lei nº 5.991 de 17 de dezembro de 1973, para dispor sobre o recolhimento e o descarte consciente de medicamentos**. 2011. Disponível em: <<http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=493432>>. Acesso em: 13 agosto 2019.

BUENO, C.S.; WEBER, D.; OLIVEIRA, K.R. Farmácia Caseira e Descarte de Medicamentos no Bairro Luiz Fogliatto do Município de Ijuí – RS. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 75-82, 2009.

CARVALHO, E.V.; FERREIRA, E.; MUCINI, L.; SANTOS, C. Aspectos Legais e Toxicológicos do Descarte de Medicamentos. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 22, n. 1-2, p.1-8, 2009.

CRESTANA, G.B.; SILVA, J.H. Fármacos residuais: panorama de um cenário negligenciado. **Revista Internacional de Direito e Cidadania**, n. 9, p. 55-65, 2011.

EICKHOFF, P.; HEINECK, I.; SEIXAS, L. J. Gerenciamento e Destinação Final de Medicamentos: uma discussão sobre o problema. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 1, p. 64-68, 2009.

EICKHOFF, P.; HEINECK, I.; SEIXAS, L. J. Gerenciamento e destinação final de medicamentos: uma discussão sobre o problema. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio Grande do Sul, v. 90, n. 1, p. 64-68, 2009.

EICKHOFF, P.; HEINECK, I.; SEIXAS, L.J. Gerenciamento e destinação final de medicamentos: uma discussão sobre o problema. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 1, p. 64-68, 2009.

GARCIA LP, ZANETTI-RAMOS BG. Gerenciamento dos resíduos de serviços de saúde: uma questão de biossegurança. **Caderno de Saúde Pública**, v. 20, n. 3, p. 744-752, 2009.

JOÃO, W. S. J. Descarte de medicamentos. **Pharmacia Brasileira**, v.82, p. 14-16, 2011.

MELO, S.A.S.; TROVO, A.G.; BAUTITZ, I.R.; NOGUEIRA, R.F.P. Degradação de fármacos residuais por processos oxidativos avançados. **Química Nova**. v. 32, n. 1, 188-197, 2009.

PINTO, G. M. F. et al. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 19, n. 3, p. 219-224, 2014.

SANTOS, A.M.P.; BARROS, A.O.S.; SEGRETTO, T.C.M.; LORANDI, P.A. Diagnóstico das ações das vigilâncias sanitárias municipais frente à devolução de medicamentos inseridos na Portaria 344/98. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 90, n. 2, p. 117-119, 2009.

UEDA, J.; TAVERNARO, R.; MAROSTEGA, V.; PAVAN, W. Impacto Ambiental do descarte de fármacos e estudo da conscientização da população a respeito do problema. **Revista Ciências do Ambiente**, v. 5, n. 1, 2009.

VETTORAZZI, K.F.; VENZAZZI, K. F. **Responsabilidade socioambiental dos produtores de medicamentos e farmácias sobre os resíduos sólidos de saúde: a logística reversa como possibilidade de coleta e correta destinação [online]**. In: FAE Centro Universitário. III Seminário Sobre Sustentabilidade da FAE; 2008. Disponível em:<http://www.fae.edu/seminario_sustentabilidade/etica_meioambiente/Karlo%20Vettorazzi%20e%20Karen%20Venazzi.pdf>. Acesso em: 23 agosto. 2019.

EFEITOS DE NANOEMULSÕES CONTENDO EXTRATO DE *RAPANEA FERRUGINEA* SOBRE OS DÉFICITS COGNITIVOS DE CAMUNDONGOS EM MODELO DE ALZHEIMER INDUZIDO POR $A\beta_{1-42}$

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 17/08/2020

Márcia Maria de-Souza

Universidade do Vale do Itajaí, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/1280385451780659>

Camila André Cazarin

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/1710496138330091>

Letícia Sopelsa Brandalise

Universidade do Vale do Itajaí, Escola de Ciências da Saúde
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/7632522820075003>

Mariana Cristina Cechetto

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/6368072808337582>

Ana Elisa Gonçalves

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/4210453921168206>

Ana Paula Dalmagro

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/8199189394464618>

Angélica Garcia Couto

Universidade do Vale do Itajaí, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)
Itajaí – Santa Catarina
<http://lattes.cnpq.br/4064421394893881>

RESUMO: Estudos mostraram que o extrato metanólico de *Rapanea ferruginea* exibe efeito nootrópico em animais normais quando usado por via oral. Neste trabalho, foram utilizadas nanoemulsões contendo o extrato de frutos desta planta (NERF), com o objetivo de estabelecer seu efeito sobre os déficits cognitivos de animais submetidos a um modelo de Alzheimer (DA) o modelo do peptídeo β -amiloide ($A\beta_{1-42}$, i.c.v.). Após a indução da DA, NERF (10, 50 e 100 mg / kg), controles, sendo negativo nanoemulsões sem extrato (veículo/0) e positivo (Galantamina) foi administrado nos animais, os quais foram submetidos a diferentes testes de memória e deambulação. Ao final dos experimentos, seus cérebros foram removidos e submetidos a análises bioquímicas para avaliação da atividade catalase (CAT), glutaciona peroxidase (GPx), glutaciona redutase (GR) e superóxido dismutase (SOD). do sistema de oxidação bem como e avaliação dos níveis de peroxidação lipídica. Os resultados obtidos mostraram que o tratamento com NERF reduziu os déficits cognitivos induzidos pelo peptídeo amiloide $A\beta_{1-42}$, sem afetar o sistema motor. O mecanismo pelo qual o NERF exerce efeito, parece estar relacionado à diminuição do estresse oxidativo. Os resultados juntos apontam para *R. ferruginea* como um

potencial alvo terapêutico para a DA.

PALAVRAS - CHAVE: Doença de Alzheimer; Nanoemulsões; Nanotecnologia; $A\beta_{1-42}$.

NANOEMULSIONS EFFECTS WITH *RAPANEA FERRUGINEA* EXTRACT ON THE COGNITIVE DEFICITS OF MICE IN ALZHEIMER'S MODEL INDUCED BY $A\beta_{1-42}$

ABSTRACT: Studies shown that the methanolic extract of *Rapanea ferruginea* exhibits a nootropic effect in normal animals when used orally. In this work, nanoemulsions containing the *R. ferruginea* fruit extract (NERF) were used, in order to establish its effect on the cognitive deficits of animals submitted to an Alzheimer's model (DA) the β -amyloid peptide model ($A\beta_{1-42}$, icv). After the induction of AD, NERF (10, 50 and 100 mg / kg), controls, being negative nanoemulsions without extract (vehicle / 0) and positive (Galantamine) was administered to the animals, which were submitted to different tests of memory and ambulation. At the end of the experiments, their brains were removed and subjected to biochemical analyzes to assess the activity of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) and superoxide dismutase (SOD) of the oxidation system and evaluation of the levels of lipid peroxidation. The results obtained showed that the treatment with NERF reduced the cognitive deficits induced by the amyloid peptide $A\beta_{1-42}$, without affecting the motor system. The mechanism by which NERF has an effect seems to be related to the reduction of oxidative stress. The results together point to *R. ferruginea* as a potential therapeutic target for AD.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; Nanoemulsions; Nanotechnology; $A\beta_{1-42}$.

1 | INTRODUÇÃO

O aumento na expectativa de vida traz consigo um conjunto de patologias associadas aos idosos, dentre elas a doença de Alzheimer (DA). Na patogênese da DA tem sido reportado que a formação de placas senis causadas pela deposição da proteína beta-amiloide ($A\beta$) juntamente com a fosforilação da proteína TAU, que derivam em emaranhados neurofibrilares, levam a célula a neuroinflamação e neurotoxicidade resultando em perda e disfunção sináptica, além da morte neuronal (MUKHIN; PAVLOV; KLIMENKO, 2016; SHARMA et al., 2020).

Poucas opções de tratamento estão disponíveis comercialmente, que são inibidores da colinesterase (LANCTÔT; RAJARAM; HERRMANN, 2009). As Estratégias de tratamento geralmente falham devido à sua baixa solubilidade, menor biodisponibilidade e ineficácia de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo assim, métodos de tratamento nanotecnológico, que envolvem o design, caracterização, produção e aplicação de sistemas de distribuição de drogas em nanoescala, tem sido empregado para otimizar a terapêutica da DA (OLARU et al., 2019). Essas nanotecnologias incluem nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestruturados, microemulsão, nanoemulsão e cristais líquidos (MAURYA et al., 2019). As folhas e casca de *R. ferruginea*, popularmente conhecida como "Capororoca" é utilizada na medicina popular brasileira para

o tratamento de eczema, doenças hepáticas e urinárias, bem como alguns distúrbios da pele (DAL MAS et al., 2016). Estudos anteriores realizados pelo nosso grupo de pesquisa demonstraram que os ácidos mirsinóicos A (AMA) e B (AMB) são os compostos majoritários de *R. ferruginea* (BACCARIN et al., 2011). Além disso, outros estudos anteriores revelaram que as preparações de *R. ferruginea* e seus compostos isolados têm efeitos antimicrobianos, antileishmaniais, anti-inflamatórios e anti-hiperalgésicos, antioxidante e anti-inflamatórios os quais foram atribuídos ao teor de ácidos mirsinóicos nesses extratos de *Rapanea* (FILHO et al., 2013; DAL MAS et al., 2016; DOS SANTOS et al., 2018). Adicionalmente Costa (2011) demonstrou que o extrato bruto de *R. ferruginea* melhora a memória de animais. Considerando que na patogênese da DA o estresse oxidativo e a neuroinflamação estão supostamente envolvidos, nos propomos a investigar o efeito de *Rapanea ferruginea* incorporado a um sistema de nanoemulsões sobre os déficits cognitivos induzidos pelo peptídeo $A\beta_{1-42}$.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Incorporação do extrato no sistema nanoemulsificado

Nanoemulsão (a/o) contendo 1% de extrato de *R. ferruginea* (RFE), 10% de surfactante, 5% de óleo e 0,5% de conservante foi desenvolvida com um tamanho médio de gotícula de 10 nm. A formulação foi preparada usando emulsificação de baixa energia por fase de inversão. As formulações foram preparadas por aquecimento em banho-maria a 75° C das fases aquosa e oleosa separadamente. A fase aquosa foi deixada cair no óleo contendo o surfactante e o RFE sob aquecimento e agitação mecânica a 600 rpm. Após a adição completa de água, o sistema permaneceu sob agitação e aquecimento por mais 5 minutos. Decorrido esse tempo, as emulsões foram removidas do banho, mantendo a agitação com um agitador mecânico por 5 minutos, resultando em nanoemulsões contendo 1% de extrato de *Rapanea ferruginea* (NERF).

2.2 Animais e tratamentos

Foram utilizados camundongos (25 a 30g) fêmeas, mantidos a 22-27°C, com livre acesso a água e alimentos, em ciclo claro/escuro 12:12h, exceto durante os experimentos. Os testes farmacológicos foram realizados de acordo com os princípios éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e os protocolos experimentais analisados pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) protocolo nº 027/14. O número de animais por grupo experimental foi de aproximadamente 10 e divididos em 5 grupos: G1 - Naive (animais sem indução de DA) tratados com solução salina; G2 - veículo (0) animais induzidos tratados com nanoemulsões sem extrato; G3, G4 e G5 - animais induzidos tratados respectivamente com NERF nas doses de 10 mg/kg, 50mg/kg e 100mg/kg, G6 animais SHAM (falsos operados) e G7 animais induzidos tratados com Galantamina (20

mg/kg). Todos os tratamentos foram administrados por via oral (v. o.).

2.3 Administração do peptídeo ($A\beta_{1-42}$)

O peptídeo foi administrado por via intracerebroventricular (i.c.v.) como descrito anteriormente (AMOA et al., 2015; SOUZA et al., 2018). Os camundongos foram anestesiados (xilazina/quetamina 1,0 mg/mL) pela via, intraperitoneal. Após detectar a perda dos reflexos posturais, foi injetado na região superior da cabeça um anestésico local contendo vasoconstritor (Xylestesin 2% subcutâneo), seguido de uma incisão para remover os tecidos cutâneos, a fim de obter a exposição da calota craniana. Imediatamente, 3 μ L do peptídeo $A\beta_{1-42}$ (400 pmol / camundongo) foram administrados via i.c.v. usando uma micro-seringa Hamilton acoplada a um sistema de microcânula com uma agulha no final. O procedimento foi realizado inserindo a agulha sob o crânio dos camundongos unilateralmente, a 1 mm da fissura craniana central em um ponto equidistante de cada olho a uma distância igual entre os olhos e as orelhas e perpendicular ao plano do crânio.

2.4 Avaliações do efeito preditivo das nanoemulsões nos déficits de memória dos animais com Alzheimer induzido pelo peptídeo ($A\beta_{1-42}$).

No dia seguinte à indução da DA (aplicação de $A\beta_{1-42}$, i.c.v.), após a recuperação completa dos animais, iniciou-se o período de tratamento dos animais durante 7 dias. Decorrido os dias de tratamento os animais foram submetidos aos testes do Campo aberto (TCA) para avaliação da performance motora. Em seguida, os animais tiveram a memória avaliada através do teste de reconhecimento de objetos (TRO) e o teste da esQUIVA inibitória (TEI).

2.4.1 Teste de Campo Aberto (TCA)

Para verificar se os tratamentos poderiam afetar o sistema motor dos animais e comprometer os resultados dos testes de memória, no 8º dia após a aplicação do $A\beta_{1-42}$, os animais foram submetidos ao TCA, um aparato de madeira medindo 30 x 30 x 30, com o piso da caixa dividido em 9 quadrados iguais. Durante 6 minutos foi observado, para cada animal, o número de cruzamentos de um quadrante a outro (*Crossings*) e o número de comportamento de exploração (*Rearings*) caracterizado pela postura do animal em manter-se levantado com o corpo apoiado somente nas patas traseiras.

2.4.2 Teste de reconhecimento de objetos (TRO)

Vinte e quatro horas após o teste de campo aberto, que também foi usado como habituação do aparato no teste, foi realizado o TRO para avaliar a memória espacial (LUEPTOW, 2017). Os animais foram colocados individualmente no aparato com dois objetos idênticos (objetos A e B) por 5 minutos e permitidos explorá-los livremente (sessão de treinamento). Após 24 h, na sessão de teste, os animais foram colocados novamente

no aparato por 5 min, mas um dos objetos anteriores (B) foi substituído por um novo objeto (objeto C). O tempo gasto explorando o objeto familiar e novo foi registrado. Os objetos utilizados foram pares de blocos de montagem de plástico e foram colocados em uma posição simétrica dentro do aparato. O aparato e os objetos foram limpos entre os ensaios com 40% de etanol para remover resíduos e cheiros. A exploração foi considerada apenas quando os animais farejavam ou tocavam os objetos com o nariz e / ou patas dianteiras. Os resultados foram analisados usando o índice de reconhecimento para cada animal calculado da seguinte forma, índice de reconhecimento = $TC / (TA + TC)$, onde TA é o tempo de exploração para o objeto familiar (A) e TC é o tempo de exploração do novo objeto (B).

2.4.3 *Teste da esquiva inibitória (TEI)*

A memória aversiva foi avaliada utilizando-se o TEI. O aparato utilizado foi uma caixa de 50 cm de comprimento, 25 de largura e 25 de altura. O assoalho da caixa é uma grade com barras de bronze de 1 mm de diâmetro, com espaço de 1 cm, dotado de uma plataforma de madeira. O teste é dividido em duas sessões: a sessão de treinamento (12^o dia após a aplicação do $A\beta_{1-42}$), em que cada animal foi colocado sob uma plataforma de madeira, com um cronômetro acionado. A latência completa de descida do animal da plataforma (com as quatro pernas na grade de bronze) foi cronometrada. Quando isso ocorreu, o animal recebeu choques (0,4 mA) por um período de 2 segundos até retornar à plataforma. A sessão de teste ocorreu 24 horas após o treinamento e foi realizado o mesmo procedimento da sessão anterior mas com omissão de choques. As diferenças entre as sessões de treinamento e teste foram consideradas como índices de memória.

2.5 **Análises bioquímicas**

Após a execução de todos os ensaios comportamentais os animais foram eutanasiados, e os cérebros foram removidos para análise bioquímica. O cérebro (região encefálica sem o cerebelo) e cérebro foi triturado e o material centrifugado. Os homogenatos foram divididos em duas porções e uma parte foi centrifugada diretamente a 8000 rt por 10 minutos para obter o sobrenadante. Alíquotas do sobrenadante foram usadas para determinar a atividade das enzimas catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GPx), glutathiona redutase (GR) e superóxido dismutase (SOD). A segunda parte do homogenato foi sonicada 4 vezes por 30 segundos cada a intervalos de 20 s usando o sonicador Bronson, centrifugada a 5000 xg por 10 min a 4 ° C e o sobrenadante foi coletado e armazenado a -70 ° C para determinar a atividade da enzima SOD. A determinação da lipoperoxidação foi realizada por espectrofotometria através da reação com o ácido tiobarbitúrico TBARS (Substâncias Reativas ao Acido Tiobarbitúrico). A concentração de TBARS formada foi expressa em nmol MDA/mg Proteína.

2.6 Análise estatística

Os dados obtidos foram apresentados com medidas seguidas pelos respectivos erros padrão médio (EPM) e os dados foram submetidos a análise de variância (ANOVA). Para os testes não paramétricos, foram utilizados os testes *post hoc* de Bonferroni ou Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Duns. Os resultados foram apresentados com medidas seguidas dos intervalos interquartis. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de p menor do que 0,05 ($p < 0,05$). Para todas as análises, foi utilizado o software GraphPad INSTAT© 8.0.

3 | RESULTADOS

3.1 Efeitos dos tratamentos sobre os parâmetros comportamentais dos animais submetidos ao teste do campo aberto

Os efeitos dos tratamentos sobre os parâmetros comportamentais dos animais submetidos ao teste do campo aberto estão apresentados na tabela 1. Os resultados demonstraram que não houve diferença dos parâmetros comportamentais (Cruzamentos) e atividade exploratória (Rearings) quando comparado ao grupo 0 (veículo) sugerindo que as diferentes concentrações de NERF não interferem na atividade motora e exploratória de animais.

Tratamentos	Cruzamentos (crossings)	Atividade Exploratória (rearings)
NAIVE	144,00 ± 24.70	54.30 ± 9.50
SHAM	133.00± 8.50	52.30 ± 11.50
0	145.12± 6.20	51,16 ± 11.70
NERF 10	107.9 ± 17.30	54.90 ± 21.20
NERF 50	97.6 ± 28.90	47.30 ± 11.20
NERF 100	104.6 ± 14.40	49,00 ± 12.90
Galantamina	132,00± 8.70	53,45± 11.30

Tabela 1 – Efeito dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros locomotores dos camundongos avaliados no teste de campo aberto.

Efeito dos tratamentos (NERF (10-100mg/ kg, 0 (veículo) e Galantamina (20mg/kg) sobre os parâmetros comportamentais de animais com DA induzida por peptídeo β -amiloide ($A\beta_{1-42}$, i.c.v.) e submetidos ao teste do campo aberto. Os dados são apresentados como média \pm E.P.Ms. N = (8-10) animais para cada grupo. ANOVA, uma via. NAIVE: animais sem indução da DA e SHAM: animais que passaram pelo processo cirúrgico, porém não receberam infusão de $A\beta_{1-42}$.

3.2 Avaliação do efeito dos tratamentos sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e submetidos ao teste de reconhecimento de objetos

Nas figuras 1 A e B respectivamente, estão apresentados os resultados relacionados as memórias de curta e longa duração (avaliação 2h e 24h após a sessão de treinamento) dos animais com indução do peptídeo $A\beta_{1-42}$. Os resultados demonstram que os déficits de memória de curto prazo não são alterados pelos tratamentos com NERF e Galantamina (Fig. 1A). Porém, a memória de longo prazo (Fig. 1B) é melhorada nos grupos tratados com NERF (100 mg /kg) e Galantamina (2mg/kg) quando comparado ao grupo 0 (veículo) ($p < 0,001$).

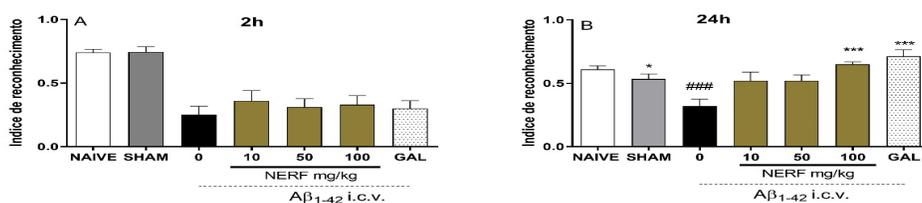


Figura 1 – Efeito dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros de memória avaliados no teste de reconhecimento de objetos.

Efeito dos tratamentos com NERF (10-100mg/kg, v.o.), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e avaliados no teste de reconhecimento de objetos 2h (A) e 24h (B) após a sessão de treinamento. Os dados são apresentados como média \pm E.P.M. (N = 10). Asteriscos indicam significância estatística quando comparados ao veículo (***) $p < 0,001$, * $p < 0,001$) e Hashtags (#) indicam diferença quando comparado ao grupo NAIVE (### $p, 0,001$). ANOVA, Bonferroni.

3.3 Avaliação do efeito dos tratamentos sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e submetidos ao teste da esQUIVA inibitória

Para demonstrar que o efeito nootrópico do tratamento com NERF ocorre independentemente do tipo de teste de memória utilizado, os animais com DA induzidos pelo peptídeo $A\beta_{1-42}$ foram avaliados quanto à memória aversiva no teste de esQUIVA-inibitória, demonstrado na figura 2. Os resultados demonstram que os tratamentos dos animais com NERF nas concentrações de 50 e 100 mg/kg produziram significativamente reversão dos déficits da memória da esQUIVA inibitória quando comparados aos animais tratados com veículo (nanoemulsões sem o extrato incorporado). Da mesma forma pode ser observado o efeito da Galantamina revertendo o déficit cognitivo dos animais com infusão do $A\beta_{1-42}$. A reversão dos déficits cognitivos fica mais evidente quando comparamos com o grupo NAIVE (animais sem indução da DA) e animas SHAM (animais que passaram os mesmos

procedimentos de indução i.c.v., porém não receberam $A\beta_{1-42}$, somente líquido artificial).

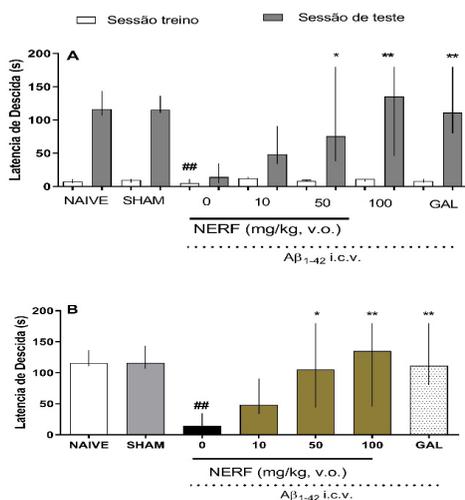


Figura 2 – Efeitos dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros de memória avaliados no teste de esquiva-inibitória.

Efeito dos tratamentos com NERF (10-100mg/kg, v.o.), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e avaliados no teste de esquiva inibitória. Em A, as barras brancas representam as sessões de treino enquanto as barras cinzas as sessões de teste. Em B está representada a sessão de teste para melhor visualização dos efeitos. Os dados são apresentados como medianas com intervalos interquartis (25-75). N= 10 animais para cada grupo. Asteriscos (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) indicam diferenças comparando sessões de teste com o grupo 0 (veículo). *Hashtags* (#) indicam a diferença quando comparando com o grupo NAIVE. Os dados foram submetidos à análise não paramétrica de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Duns.

3.4 Ensaios Bioquímicos

3.4.1 Avaliação da atividade das enzimas catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GR) e superóxido dismutase (SOD) em animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e tratados com NERF e Galantamina

Na figura 3, pode ser observado que no cérebro de animais com DA induzido pelo $A\beta_{1-42}$, o tratamento com Galantamina e com NERF 100 mg/kg promoveu um aumento da atividade enzimática da SOD, CAT, GPx e GR em comparação com o tratamento do veículo (0). Os resultados demonstram evidentemente que em animais normais (representados pelo grupo NAIVE) e o no grupo SHAM (falsos operados sem indução da DA) a atividade das enzimas é alta. Nos animais do grupo tratado somente com as nanoemulsões sem o extrato (veículo/0), a atividade a enzimática é drasticamente reduzida.

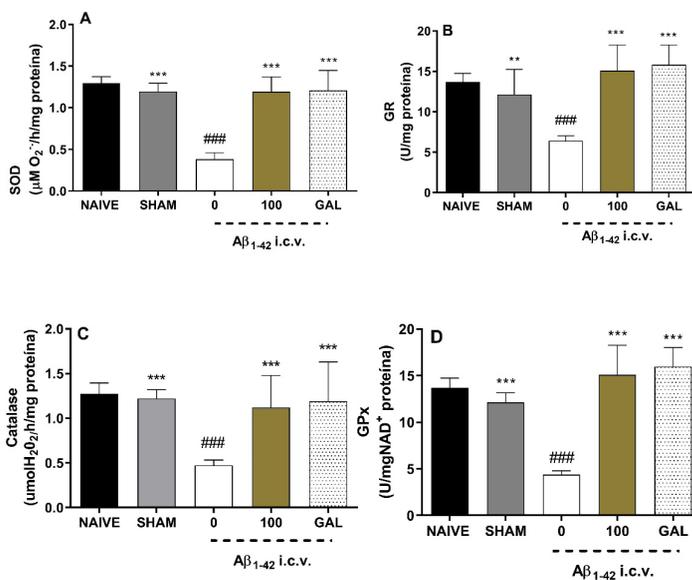


Figura 3 – Efeitos dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros oxidativos encefálico.

Efeito dos tratamentos com NERF (100mg/kg, v.o.), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre o sistema de oxidação endógeno (A) SOD, (B) GR, (C) CAT e (D) GPx, do cérebro de animais com DA induzida por Aβ₁₋₄₂. Cada coluna representa a média dos resultados seguidos pelo E.P.M. (A) atividade SOD. (B) atividade de GR. (C) atividade de catalase. (D) atividade GPx. Asteriscos denotam significância estatística quando comparados ao veículo (0) (** p < 0,01, *** p < 0,001). Hashtags (#) denotam diferença quando comparados ao grupo NAIVE (### p < 0,001). ANOVA, Bonferroni.

3.4.2 Efeitos do tratamento com NERF (100mg/kg) e Galantamina sobre o processo de peroxidação lipídica cerebral de animais com DA induzida por Aβ₁₋₄₂

Os resultados para os ensaios bioquímicos de peroxidação lipídica dos cérebros de animais com DA induzidos e tratados com NERF na concentração de 100 mg/kg são mostrados na figura 4. Os resultados demonstram que o tratamento dos animais com NERF (100mg/kg) e Galantamina (20mg/kg) reduziram de forma significativa (***) o processo de peroxidação lipídica do cérebro dos animais com DA induzido com por Aβ₁₋₄₂ quando comparado aos animais tratados com veículo (nanoemulsões sem incorporação do extrato da planta). A indução da DA por peptídeo Aβ₁₋₄₂ promove aumento da concentração de TBARS como observado no grupo veículo (0), esse efeito é reduzido no grupo NERF (100mg/kg) e Galantamina.

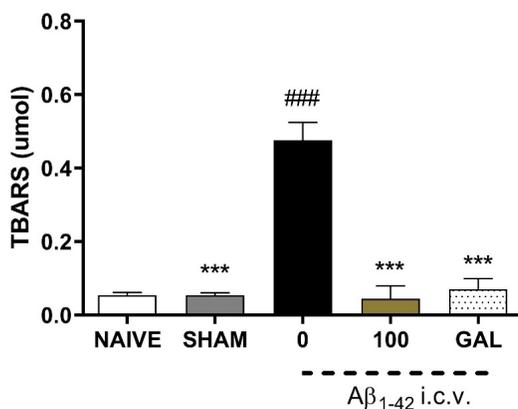


Figura 4 –Efeitos dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre o processo de peroxidação lipídica no encefálica.

Efeito do tratamento com NERF (100mg/kg), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre o processo de peroxidação lipídica de cérebros de animais com DA por Aβ₁₋₄₂. Os dados são apresentados como média ± E.P.M. N = 10 para cada grupo. *Hashtags* (#) denotam diferenças estatísticas comparadas ao grupo NAIVE (### p <0,001) e Asteriscos denotam diferenças estatísticas comparadas ao veículo (***) p <0,001). ANOVA, Bonferroni.

4 | DISCUSSÃO

Descrita em 1906 por Alois Alzheimer, a DA é a forma mais comum de demência com perda progressiva de memória e deterioração crescente de todas as funções cerebrais (KNOPMAN; PETERSEN; JACK, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 50 milhões de pessoas em todo o mundo tenham demência, sendo a DA a forma mais comum de demência entre os idosos, representando um importante problema de saúde pública já que a longevidade está ocorrendo no mundo inteiro (ROBINSON; LEE; HANE, 2017). A terapia atual do Alzheimer inclui os inibidores de colinesterases (por exemplo, Galantamina, Rivastigmina e Donezepil) e inibidores do receptor glutamatérgico NMDA (Memantina) os quais atuam apenas para estabilizar o declínio da cognição, não exercendo grandes efeitos na patogênese da doença, sendo um tratamento paliativo com efeitos adversos significativos, desta forma a busca por alvos para a terapêutica da doença é uma constante no mundo inteiro. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo descrever os efeitos de um sistema nanoemulsificado contendo uma concentração de 1% de extrato de *Rapanea ferruginea* (NERF) sobre os déficits cognitivos dos animais submetidos a um modelo de Alzheimer pela administração intracerebroventricular (i.c.v) do peptídeo amiloide (Aβ₁₋₄₂).

A produção de um peptídeo β -amiloide a partir de um processamento anormal da Proteína Precursora Amiloide (APP) são eventos que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da DA (ARBOR; LAFONTAINE; CUMBAY, 2016). Desta forma, o modelo de indução da DA por administração do peptídeo β -amiloide na sua forma mais tóxica ($A\beta_{1-42}$) mimetiza o principal achado histológico da doença, a formação das placas amiloides, pela sua deposição extracelular em placas no tecido cerebral que culmina em neuroinflamação e estresse oxidativo, juntamente com os eventos relacionados à hiperfosforilação de TAU levando a apoptose neuronal (ARBOR; LAFONTAINE; CUMBAY, 2016). O modelo β -amiloide tem sido usado para estudos de substâncias anti-Alzheimer, como mostrado por vários autores ao longo dos anos (AMOAHA et al., 2015; FACCHINETTI; BRONZUOLI; SCUDERI, 2018). Roedores quando recebem a infusão de $A\beta_{1-42}$ i.c.v desenvolvem déficits cognitivos os quais podem ser evidenciados quando eles são submetidos aos diferentes testes de memória (SAKAKIBARA et al., 2019). Os resultados aqui apresentados corroboram com esses achados, uma vez que animais veículo (sem tratamento com as NERFs) tiveram desempenho ruim na tarefa de esQUIVA INIBITÓRIA (TEI) e no teste do reconhecimento de objetos (TRO) replicando resultados anteriores descritos na literatura. Além disso, os resultados demonstraram que os animais com as NERFs e com a Galantamina reverteram esses déficits, impedindo desta forma o declínio cognitivo dos mesmos.

Os efeitos da *R.ferruginea* sobre a memória de animais normais já foram estudados em experimentos anteriores em nossos laboratórios (Costa, 2011), entretanto, é a primeira vez que o extrato da planta incorporado a sistemas de nanoemulsões (NEs) foi testado em animais submetidos a um modelo de Alzheimer. Nanoemulsões são emulsões de tamanho nanométrico que são sintetizadas para melhorar a distribuição de medicamentos ao local alvo e minimizar efeitos adversos e reações tóxicas (JAISWA et al., 2015). As NEs apresentam vantagens se compararmos com outros sistemas nanotecnológicos, por exemplo são biocompatíveis, fisicamente estáveis, facilmente sintetizadas em larga escala, com tecnologia bem desenvolvida e biodegradáveis (LI et al., 2008). A administração de NEs por via intravenosa ou intraperitoneal se mostra eficaz, principalmente devido ao tamanho das gotículas (ou seja, menos de $1 \mu\text{m}$) (TAMILVANAN et al., 2005) e evidências de imagem confirmaram a absorção oral de NEs integrais que sobrevivem à digestão, por epitélios entéricos e sua distribuição em vários compartimentos corporais, incluindo o SNC (XIA et al., 2017). No presente estudo, as NEs preparadas e caracterizadas segundo Cechetto (2016) foram utilizadas como transportadores do extrato de *Rapanea ferruginea*. Comparando nossos resultados ao de Costa (2011) o qual utilizou o extrato da planta (nas mesmas concentrações) verificamos não só que o efeito nootrópico da planta é mantido quando o extrato é incorporado as NEs, como também que o mesmo é intensificado, sugerindo que as NEs possivelmente atravessam a barreira hematoencefálica levando o extrato para o SNC dos animais.

Dois testes de memória foram conduzidos para avaliar os efeitos das NERFs, o teste de reconhecimento de objetos (LUEPTOW, 2017) e o teste da esQUIVA inibitória (ATUCHA; ROOZENDAAL, 2015). O primeiro teste avalia a memória espacial dos animais, que se baseia na tendência natural do animal para explorar um novo objeto em um contexto conhecido (MENG et al., 2020). A diferença entre a latência das sessões de treino e teste são tomadas como índice de reconhecimento. Vários são os trabalhos mostrando que a indução de DA com peptídeo amiloide promove redução do índice de reconhecimento de objetos (WATREMEZ et al., 2018). Enquanto o índice de reconhecimentos dos objetos em animais controle (tratados somente com as NERFs sem o extrato que receberam o peptídeo) é baixo, naqueles animais que receberam o extrato da planta incorporado nas NEs o índice de reconhecimento é significativamente mais elevado. No TEI, o animal é apresentado com um estímulo aversivo, associado a um estímulo inicialmente neutro do ambiente (CANTO-DE-SOUZA; MATTIOLI, 2016). Por isso, o aprendizado ocorre rapidamente, uma vez que os animais instintivamente procuram evitar situações aversivas. Desta forma, o mesmo perfil farmacológico das NERFs no TRO foi reproduzido no TEI. Os resultados encontrados demonstraram então que, independentemente da forma farmacêutica em que o extrato de *R. ferruginea* é utilizado, seus efeitos sobre diversos tipos de memória são facilitadores o que aponta um potencial terapêutico dessa planta.

Vários autores relataram que processos neurodegenerativos como a DA podem ser desencadeados pelo estresse oxidativo (KAMAT et al., 2016; TÖNNIES; TRUSHINA, 2017; POHANKA, 2018). A deposição de $A\beta_{1-42}$ na forma de placas induz neuroinflamação e consequentemente, a produção de radicais livres podem oxidar lipídios, ácidos nucleicos e proteínas, interferindo no metabolismo celular (BUTTERFIELD; BOYD-KIMBALL, 2018). No presente estudo foi investigado se o extrato de *Rapanea ferruginea* atuar sobre o estresse oxidativo induzido pelo peptídeo amiloide considerando que espécies do gênero exibem efeito antioxidante (FIBRICH et al, 2020). Nos processos oxidativos, a SOD é uma enzima que catalisa a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio. Portanto, é uma importante defesa antioxidante em quase todas as células do corpo expostas ao oxigênio (WARNER, 1994; SINGH et al., 2017). A catalase (CAT) é responsável pela conversão do peróxido de hidrogênio em produtos menos reativos ao organismo, onde catalisa rapidamente a decomposição do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio (SINGH et al., 2017). Os tratamentos dos NERF aumentaram a atividade da SOD e CAT, sugerindo a capacidade de impedir a formação de superóxido de hidrogênio e suas ações deletérias no tecido nervoso. A eliminação de todo o peróxido de hidrogênio formado durante o estresse oxidativo é extremamente importante. Para isso, existe outro sistema enzimático que constitui defesa antioxidante em nosso corpo. Este sistema consiste nas enzimas GPx e GR. A GPx usa glutathiona reduzida, que deve ser oxidada para reduzir o peróxido de hidrogênio. O objetivo do GR é restaurar a glutathiona reduzida com o auxílio de NADPH, fornecendo este produto para GPx (ISLAM, 2017). Em relação a esses sistemas,

observou-se neste estudo que as NERF foram capazes de promover o aumento da atividade de GPx e GR em animais com DA induzidos pelo $A\beta_{1-42}$. Outro fator relacionado ao dano oxidativo, que pode ser investigado é a peroxidação lipídica. Isso ocorre quando os radicais livres removem elétrons dos lipídios das membranas celulares, desestabilizando-os. A avaliação desse processo pode ser realizada quantificando o produto dessa peroxidação, o MDA. Quanto maior a concentração de TBARS, maior o grau de destruição da membrana (BRADLEY-WHITMAN; LOVELL, 2015). No presente estudo, o tratamento dos animais com NERF 100 mg/kg, produziu um efeito significativo contra a peroxidação lipídica.

5 | CONCLUSÃO

Os resultados em conjunto suportam e ampliam achados anteriores sobre os efeitos do extrato de *Rapanea ferruginea* sobre a memória e demonstram que o uso do extrato de *R. ferruginea* na forma de nanoemulsão potencializa seus efeitos. Nossos resultados também indicam que para a DA o efeito nootrópico encontrado no extrato pode ter seu mecanismo explicado pela intervenção do estresse oxidativo induzido pelo peptídeo amiloide. Considerando que o tratamento tradicional da DA é totalmente paliativo, o desenvolvimento de alvos terapêuticos mais eficazes e especialmente seguros se fazem necessários.

REFERÊNCIAS

AMOAH, S. K.; DALLA VECHIA, M. T.; PEDRINI, B.; CARNHELUTTI, G. L.; GONÇALVES, A. E.; DOS SANTOS, D. A.; BIAVATTI, M. W.; DE SOUZA, M. M. **Inhibitory effect of sesquiterpene lactones and the sesquiterpene alcohol aromadendrane-4 β ,10 α -diol on memory impairment in a mouse model of Alzheimer.** Eur J Pharmacol, v. 769, p. 195-202, 2015.

ARBOR, S. C.; LAFONTAINE, M.; CUMBAY, M. **Amyloid-beta Alzheimer targets - protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores.** Yale J Biol Med, v. 89, p. 5-21, 2016.

ATUCHA, E.; ROOZENDAAL, B. **The inhibitory avoidance discrimination task to investigate accuracy of memory.** Front Behv Neurosci, v. 9, 2015.

BACCARIN, T.; MUCENEEKI, R. S.; BRESOLIN, T. M.; YUNES, R. A.; MALHEIROS, A.; LUCINDA-SILVA, R. M. **Development and validation of an HPLC-PDA method for the determination of myrsinoic acid B in the extracts of *Rapanea ferruginea* Mez.** Talanta, v. 85, p. 1221-4, 2011.

BRADLEY-WHITMAN, M. A.; LOVELL, M. A. **Biomarkers of lipid peroxidation in Alzheimer disease (AD): an update.** Arch Toxicol, v. 89, p. 1035-44, 2015.

BUTTERFIELD, D. A.; BOYD-KIMBALL, D. **Oxidative Stress, Amyloid- β Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease.** J Alzheimers Dis, v. 62, p. 1345-1367, 2018.

CANTO-DE-SOUZA, L.; MATTIOLI, R. **The consolidation of inhibitory avoidance memory in mice depends on the intensity of the aversive stimulus: The involvement of the amygdala, dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex.** Neurobiol Learn Mem, v. 130, p. 44-51, 2016.

CECHETTO, M. **Nanoemulsões contendo extrato dos frutos da *Rapanea ferruginea*: desenvolvimento e atividade anti-inflamatória *in vivo***. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, 2016.

COSTA, P. **Avaliação da atividade do extrato dos frutos de *Rapanea ferruginea* e dos compostos isolados ácido mirsinóico A e triglicéridos sobre a memória de animais normais e com Alzheimer induzido**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, 2011.

DAL MAS, J.; ZERMIANI, T.; THIESEN, L. C.; SILVEIRA, J. L.; DA SILVA, K. A.; DE SOUZA, M. M.; MALHEIROS, A.; BRESOLIN, T. M.; LUCINDA-SILVA, R. M. **Nanoemulsion as a carrier to improve the topical anti-inflammatory activity of stem bark extract of *Rapanea ferruginea***. Int J Nanomedicine, v. 11, p. 4495-4507, 2016.

DOS SANTOS, D. M.; ROCHA, C. V. J.; DA SILVEIRA, E. F.; MARINHO, M. A. G. et al. **In vitro Anti/Pro-oxidant activities of *R. ferruginea* extracts and its effect on glioma cell viability: correlation with phenolic compound content and effects on membrane dynamics**. J Membr Biol, v. 251, p. 247-261, 2018.

FACCHINETTI, R.; BRONZUOLI, M. R.; SCUDERI, C. **An Animal Model of Alzheimer Disease Based on the Intrahippocampal Injection of Amyloid β -Peptide (1-42)**. Methods Mol Biol, v. 1727, p. 343-352, 2018.

FIBRICH, B.; GAO, X.; PURI, A.; BANGA, A.; LALL, N. **In Vitro Antioxidant, Anti-Inflammatory and Skin Permeation of *Myrsine africana* and Its Isolated Compound Myrsinoside B**. Front Pharmacol, v. 10, p. 1410, 2019.

FILHO, V. C.; MEYRE-SILVA, C.; NIERO, R.; BOLDA-MARIANO, L. N. et al. **Evaluation of antileishmanial activity of selected brazilian plants and identification of the active principles**. Evid Based Complement Alternat Med, 2013:265025, 2013.

ISLAM, M T. **Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders**. Neurol Res, v. 39, p. 73-82, 2017.

KNOPMAN, D. S.; PETERSEN, R. C.; JACK, C. R. Jr. **A brief history of “Alzheimer disease”: Multiple meanings separated by a common name**. Neurology, v. 92, p. 1053-1059, 2019.

LANCTÔT, K. L.; RAJARAM, R. D.; HERRMANN, N. **Therapy for Alzheimer’s disease: How Effective are current Treatments?** Ther Adv Neurol Disord, v. 2, p. 163-80, 2009.

LI, J.; NIE, S.; YANG, X.; WANG, C.; CUI, S.; PAN, W. **Optimization of tocol emulsions for the intravenous delivery of clarithromycin**. Int J Pharm, v. 356, p. 282-290, 2008.

LUEPTOW, L. M. **Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice**. J Vis Exp, v. 126, 2017.

MAURYA, A.; SINGH, A. K.; MISHRA, G.; KUMARI, K.; RAI, A.; SHARMA, B.; KULKARNI, G. T.; AWASTHI, R. **Strategic use of nanotechnology in drug targeting and its consequences on human health: A focused review**. Interv Med Appl Sci, v. 11, p. 38-54, 2019.

MENG, B.; LI, X.; LU, B.; LIU, R.; YUAN, H.; ZHAI, X.; QIN, J.; CHEN, Z.; ZHENG, J.; CHEN, J. **The Investigation of Hippocampus-Dependent Cognitive Decline Induced by Anesthesia/Surgery in Mice Through Integrated Behavioral Z-Scoring.** *Front Behav Neurosci*, v. 13, p. 282, 2020.

MUKHIN, V. N.; PAVLOV, K. L.; KLIMENKO, V. M. **Mechanisms of neuronal loss in Alzheimer's disease.** *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, v. 102, p. 113-29, 2016.

OLARU, D. G.; OLARU, A.; KASSEM, G. H.; POPESCU-DRIGA, M. V.; PINOSANU, L. R. et al. **Toxicity and health impact of nanoparticles. Basic biology and clinical perspective.** *Rom J Morphol Embryol*, v. 60, p. 787-792, 2019.

POHANKA, M. **Oxidative stress in Alzheimer's disease as a target for therapy.** *Bratisl Lek Listy*, v. 119, p. 535-543, 2018.

ROBINSON, M.; LEE, B. Y.; HANE, F. T. **Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: Genetics and epidemiology.** *J Alzheimers Dis*, v. 57, p. 317-330, 2017.

SAKAKIBARA, Y.; SEKIYA, M.; SAITO, T. C.; IJIMA, K. M. **Amyloid- β plaque formation and reactive gliosis are required for induction of cognitive deficits in App knock-in mouse models of Alzheimer's disease.** *BMC Neurosci*, v. 20, p. 13, 2019.

SHARMA, P.; SHARMA, A.; FAYAZ, F.; WAKODE, S.; POTTOO, F. H. **Biological signatures of Alzheimer Disease.** *Curr Top Med Chem*, Feb 27, 2020.

SINGH, A. K.; KASHYAP, M. P.; TRIPATHI, V. K.; SINGH, S.; GARG, G.; RIZVI, S. I. **Neuroprotection Through Rapamycin-Induced Activation of Autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB Signaling Against Amyloid- β -Induced Oxidative Stress, Synaptic/Neurotransmission Dysfunction, and Neurodegeneration in Adult Rats.** *Mol Neurobiol*, v. 54, p. 5815-5828, 2017.

SOUZA, A. C. G.; GONÇALVES, C. L.; SOUZA, V.; HARTWIG, J. M.; FARINA, M.; PREDIGER, R. D. **Agmatine attenuates depressive-like behavior and hippocampal oxidative stress following amyloid β ($A\beta_{1-40}$) administration in mice.** *Behav Brain Res*, v. 353, p. 51-56, 2018.

TAMILVANAN, S.; SCHMIDT, S.; MÜLLER, R. H.; BENITA, S. **In vitro adsorption of plasma proteins onto the surface (charges) modified-submicron emulsions for intravenous administration.** *Eur J Pharm Biopharm*, v. 59, p. 1-7, 2005.

TÖNNIES, E.; TRUSHINA, E. **Oxidative stress, synaptic dysfunction and Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis*, v. 57, p. 1105-1121, 2017.

WARNER, H. R. **Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease.** *Free Radic Biol Med*, v. 17, p. 249-58, 1994.

WATREMEZ, W.; JACKSON, J.; ALMARI, B.; MCLEAN, S. L.; GRAYSON, B. et al. **Stabilized Low-n Amyloid- β Oligomers Induce Robust Novel Object Recognition Deficits Associated with Inflammatory, Synaptic, and GABAergic Dysfunction in the Rat.** *J Alzheimer Dis*, v. 62, p. 213-226, 2018.

XIA, F.; FAN, W.; JIANG, S.; MA, Y.; LU, Y.; QI, J.; AHMAD, E.; DONG, X.; ZHAO, W.; WU, W. **Size-dependent translocation of nanoemulsions via oral delivery.** *ACS Appl Mater*, v. 9, p. 21660-21672, 2017.

IDENTIFICAÇÃO DE QUADROS DE VAGINOSE BACTERIANA SEGUNDO CRITÉRIO DE NUGENT A PARTIR DA AVALIAÇÃO DE SECREÇÕES GINECOLÓGICAS

Data de aceite: 01/10/2020

Data de Submissão: 28/09/2020

Ana Rosa Nunes de Andrade Rezende

Universidade estadual do Centro-Oeste do
Paraná-UNICENTRO *Campus* CEDETEG:
iD Lattes: 9897518242212484

Marcos Ereno Auler

Universidade estadual do Centro-Oeste do
Paraná-UNICENTRO *Campus* CEDETEG:
iD Lattes: 2151715934354880

RESUMO: Ao longo dos anos o motivo principal da busca por atendimento ginecológico tornou-se as leucorréias, um indicativo de infecção vaginal que têm como agentes etiológicos bactérias ou fungos. Essas infecções causam desconforto no cotidiano da mulher, dado que além do corrimento característico costumam estar associados o odor desagradável e prurido. A alta frequência com que acometem pacientes, à rápida proliferação de organismos causadores da patogenicidade e ao aumento do risco de desenvolvimento de doença inflamatória pélvica tornam as vaginoses bacterianas extremamente relevantes no que se diz respeito a tratamentos ginecológicos.

PALAVRAS - CHAVE: Vaginose, secreção, Nugent.

IDENTIFICATION OF PICTURES OF BACTERIAL VAGINOSIS ACCORDING TO NUGENT'S CRITERION BASED ON THE EVALUATION OF GYNECOLOGICAL SECRETIONS

ABSTRACT: Over the years, the main reason for seeking gynecological care has become leukorrhea, an indicator of vaginal infection that has bacteria or fungi as its etiological agents. These infections cause discomfort in the woman's daily life, given that in addition to the characteristic discharge they are also associated with an unpleasant and itchy odor. The high frequency with which they affect patients, the rapid proliferation of organisms that cause pathogenicity and the increased risk of developing pelvic inflammatory disease make bacterial vaginosis extremely relevant with regard to gynecological treatments.

KEYWORDS: Vaginosis, secretion, Nugent.

1 | INTRODUÇÃO

Queixas de afecções vaginais estão presentes em cerca de 70% das consultas ginecológicas, sendo que a leucorréia, ou corrimento, corresponde à maioria delas. Tais corrimentos são causados, na maioria das vezes, por vaginoses que têm como agentes etiológicos bactérias ou fungos (Ministério da Saúde, 2006).

Essas infecções ginecológicas refletem de maneira negativa na vida da mulher, uma vez que além do corrimento característico, costumam causar odor desagradável e prurido.

Além disso, sua relevância está associada à alta frequência com que acometem pacientes, à multiplicidade de organismos causadores e ao aumento do risco de desenvolvimento de doença inflamatória pélvica (Schwebke, 2003; Hay, 1998).

A vaginose bacteriana se desenvolve quando há um desequilíbrio na flora vaginal normal, constituída principalmente por *Lactobacillus* que bactérias Gram positivas que auxiliam na proteção da mucosa vaginal contra possíveis agentes infecciosos (Martín et al., 2008), causando baixa no número desses lactobacilos e facilitando a proliferação de bactérias com potencial patogênico, principalmente *Gardnerella vaginalis* e *Mobiluncus* (Donders., et al, 2000).

Para auxiliar no diagnóstico dessas infecções, Nugent normatizou um método baseado na coloração de Gram. Esse método quantifica quatro morfotipos bacterianos, gerando um score final indicativo ou não da doença (Nugent.,et al, 1991).

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo avaliar, segundo os critérios de Nugent, secreções vaginais coletadas de mulheres da cidade de Guarapuava-PR, nos anos de 2018 e 2019.

2 | OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo avaliar segundo os critérios de Nugent 100 amostras de secreções vaginais de pacientes coletadas no posto de saúde da Vila Carli, Guarapuava- PR, visando a identificação de possíveis vaginoses bacterianas.

3 | METODOLOGIA

Amostras

As 100 amostras foram obtidas de pacientes da unidade básica de saúde Vila Carli, situada no município de Guarapuava-PR. O projeto foi aprovado pelo COMEP da UNICENTRO Parecer número 1.286.369, CAAE: 49605315.5.0000.0106. Todas as pacientes foram submetidas ao termo de consentimento antes de se iniciarem as coletas.

A idade das pacientes cujo material foi coletado variavam de 19 a 65 anos e todas as amostras obtidas encontravam-se homogêneas.

Esfregaço

O esfregaço foi realizado em lâmina a partir da coleta da secreção ginecológica com Swab estéril.

Método de Gram

A coloração da secreção foi realizada seguindo o protocolo preconizado pelo bacteriologista Hans Christian Gram, que se procedeu com os seguintes passos (Ribeiro e Soares, 1993):

1. Cobriu-se a secreção com Cristal Violeta e deixou-se agir por 60 segundos.
2. Enxaguou-se com um filete de água.
3. Cobriu-se a secreção com Lugol durante 60 segundos.
4. Enxaguou-se com um filete de água.
5. Descorou-se a lâmina com álcool etílico, até que não se desprendesse mais corante.
6. Cobriu-se a lâmina com Fucsina e deixou-se agir por 30 segundos.
7. Enxaguou-se com um filete de água.
8. Deixou-se secar ao ar livre.

Critério de Avaliação de Nugent

Cada lâmina foi observada em microscópio óptico e avaliada segundo o protocolo de Nugent, que se baseia no seguinte score:

Morfotipo ao Gram	m.o/ Campo (1000x)	Score atribuído
Lactobacillus	Superior a 30	0
	De 5 a 30	1
	De 1 a 4	2
	Inferior a 1	3
	Ausência	4
Mobiluncus	Superior a 5	2
	Inferior a 1 até 4	1
	Ausência	0
Gardnerella Vaginalis	Superior a 30	4
	De 5 a 30	3
	De 1 a 4	2
	Inferior a 1	1
	Ausência	0

Tabela 1: Critérios de avaliação laboratoriais de Nugent: baseado na coloração de Gram

(Nugent., et al, 1991)

Interpretação do Score:

- Somam-se os scores para posterior avaliação:
- Score de 0 a 3: secreções vaginais sem anormalidades.

- Score de 4 a 6: vaginose indeterminada.
- Score superior ou igual a 7: vaginose bacteriana.

As lamínas foram analisadas segundo o critério acima em 21 campos, sendo estes divididos em 3 pontos equidistantes da mesma.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período de estudo, foram analisadas 100 amostras de secreção vaginal provenientes de pacientes da UBS Vila Carli, localizada no município de Guarapuava-PR. Destas, 23% (n=23) apresentaram positividade para Vaginose Bacteriana; 13% (n=13) Vaginose indeterminada e 64% (n=64) não apresentaram anormalidades.

A média de idade das pacientes das quais apresentaram resultados positivos para vaginose bacteriana foi de 19 a 65 anos, sendo que 34,78% (n=8) dessas tinham entre 19 e 25 anos, 39,13% (n=9) estavam na faixa etária de 31 a 50 anos e estavam entre 52 e 65 anos 26,08% (n=6), das pacientes analisadas 26,08 % (n=6) encontrava-se na menopausa.

Tais dados reforçam a ideia de que a Gardnerella afeta mulheres de todas as idades e, é ainda mais frequente em mulheres jovens.

Foi observado que das pacientes diagnosticadas com vaginose bacteriana 78,26% (n=18) já haviam tido filhos e que 69,56 % (n=16) não utilizavam nenhum tipo de anticoncepcional. Em contra partida das pacientes em que as secreções encontravam-se sem alteração 81,25% (n=52) possuíam filhos e 50% (n=32) também não faziam uso de qualquer tipo de anticoncepcional; logo o uso do mesmo ou a quantidade de filhos no presente estudo não demonstrou sendo mais ou menos favorável a aparição da VB.

Estima-se que cerca de três quartos das mulheres apresentam durante a vida pelo menos um episódio de vaginose bacteriana (HOLANDA et al., 2007) sendo que boa parcela dessas são assintomáticas. Em nosso estudo 13,04% (n=3) das pacientes acometidas não apresentaram sintoma. Entretanto, 43,47% (n=10) do total de pacientes com casos positivos apresentavam episódios recorrentes.

Os testes taxonômicos revelaram a presença de Gardnerella vaginalis como agente etiológico em 60,86% (n=14) dos casos. Os outros 34,78% (n=8) foram causados por infecções por Mobiluncus.

Apesar do critério de Nugent ser amplamente aceito e eficiente para detecção de VB é notório que neste existe falhas, como a falta de especificação do número de campos a serem lidos e o fato de não considerar a existência de clínica nos pacientes, outra observação é de que um paciente diagnosticado com Mobiluncus e com ausência de lactobacilos em seu score nunca terá soma 7, sendo assim não apresentará de acordo com este VB, mesmo tendo toda sintomatologia e diagnosticado com tal patologia.

5 | CONCLUSÕES

Os dados obtidos evidenciam a necessidade da realização de exames de identificação da vaginose bacteriana com maior rigor, uma vez que esta pode acarretar em complicações na saúde da mulher em qualquer faixa etária, também se faz notar a importância da padronização de critérios para o mesmo, como demonstrado no presente estudo.

REFERÊNCIAS

1-DONDERS, Gilbert, G.G et al. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. **Am J Obstet Gynecol**, v. 182, n. 4, p. 872-878, 2000.

2-HAY, P.E. Recurrent bacterial vaginosis. **Dermatol Clín**; v. 16, p. 769-73, 1998.

3-MARTÍN, Rebeca et al. La microbiota vaginal: composición, papel protector, patología asociada y perspectivas terapéuticas. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 26, n. 3, p. 160-67, 2008.

4-MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Caderno de Atenção Básica nº 13. Série A. **Normas e Manuais Técnicos. Controle dos cânceres do colo uterino e da mama**. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006.

5-NUGENT R.P.; KROHN, M.; HILLIER, SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis improved by a standardized method of Gram stain interpretation. **Journal Clinical Microbiology**, v. 29, p. 297-301, 1991.

6-Ribeiro, M. C.; Soares, M. M. S. R.; **Microbiologia prática: roteiro e manual**; Atheneu, p. 5-8, 1993.

7-SCHWEBK, J.R. Gynecologic consequences of bacterial vaginosis. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 30, n.4, p 685-94, 2003.

INCIDÊNCIA DE CASOS DAS DOENÇAS ENDÊMICA PARASITÁRIAS NO ESTADO DE RONDÔNIA, BRASIL

Data de aceite: 01/10/2020

Rosinaide Valquiria Lenzi

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal
FACIMED, Coordenadora do Curso de
Farmácia

Jeane Rosa dos Reis da Silva

Farmácia da FACIMED.

Jefferson Rodrigo Oliveira de Paula

Farmácia da FACIMED.

Udaverson Maicon Rosa

Farmácia da FACIMED.

Andréa Fagundes Grava

Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal
FACIMED, PhD em Biotecnologia em saúde/
Fiocruz-RO/FAPERO.

RESUMO: No decorrer dos últimos 5 anos, Rondônia obteve muitos casos de doenças extremamente endêmicas, transmitidas através dos parasitas *Anopheles*, *Flebótomídeos*, *Schistosoma* e *Trypanosoma cruzi*, desenvolvendo as doenças da Malária, Leishmaniose, Esquistossomose e Chagas. Suas transmissões ocorreram por vetores presentes em quantidades significativas no estado, devido as frequentes chuvas que ocorrem no período de outubro a abril de todos os anos, o que proporciona a reprodução dos mesmos. Mas porque o Estado de Rondônia é considerado endêmico para tais doenças? Esse questionamento foi respondido

através do levantamento de dados e registros que o Ministério da Saúde apresenta todos os anos, além da ocupação do homem na floresta e seu modo de vida desde a ocupação no Estado. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico das incidências das doenças parasitárias endêmicas Malária, Leishmaniose, Esquistossomose e Chagas no estado de Rondônia, apresentando a situação epidemiológica atual das doenças e qual tratamento eficaz. A Malária no fim da década de 80 apresentava cerca de 300 mil casos em Rondônia, o que com esforços dos agentes de saúde e da população foi reduzindo esse número. A Doença Leishmaniose que nos primórdios da ocupação do Estado de Rondônia, nem era citada como problema endêmico, vem apresentando aumentos significativos na população dos municípios, assim como a doença de Chagas e a Esquistossomose. Uma ação preventiva associada a um tratamento eficaz pode diminuir a incidência de casos, aumentando a qualidade de vida da população.

PALAVRAS - CHAVE: Doença Tropical, Malária, Leishmaniose, Esquistossomose e Chagas

INCIDENCE OF CASES OF ENDEMIC PARASITARY DISEASES IN THE STATE OF RONDÔNIA, BRAZIL

ABSTRAT: In the last 5 years, Rondônia has had many cases of extremely endemic diseases, transmitted through the parasites *Anopheles*, *Phlebotomids*, *Schistosoma* and *Trypanosoma cruzi*, developing the diseases of Malaria, Leishmaniasis, Schistosomiasis and Chagas. Its transmissions occurred by vectors present in

significant quantities in the state, due to the frequent rains that occur from October to April of every year, which provides for reproduction. But why is the State of Rondônia considered endemic for such diseases? This question was answered through the survey of data and records that the Ministry of Health presents every year, in addition to the occupation of man in the forest and his way of life since the occupation in the State. The objective of this work was to carry out a bibliographic survey of the incidence of parasitic diseases endemic Malaria, Leishmaniasis, Schistosomiasis and Chagas in the state of Rondônia, presenting the current epidemiological situation of the diseases and which effective treatment. Malaria in the late 1980s had about 300 thousand cases in Rondônia, which with the efforts of health agents and the population was reducing this number. Leishmaniasis disease, which in the early days of the occupation of the State of Rondônia, was not even mentioned as an endemic problem, has been showing significant increases in the population of the municipalities, as well as Chagas disease and Schistosomiasis. A preventive action associated with an effective treatment, can decrease the incidence of cases, increasing the quality of life of the population.

KEYWORDS: Tropical disease, malaria, leishmaniasis, schistosomiasis and Chagas

INTRODUÇÃO

As Doenças Infeciosas e Parasitárias têm ocupado um papel relevante entre as causas de morte no Brasil. Este grupo de doenças se reveste de importância por seu expressivo impacto social, já que está diretamente associado à pobreza e à qualidade de vida, enquadrando patologias relacionadas a condições de habitação, alimentação e higiene precárias.

Além disso, a análise do comportamento das DIP pode servir para avaliar as condições de desenvolvimento de determinada região, através da relação entre níveis de mortalidade e morbidade e condições de vida da população. As doenças tropicais, como a malária, a doença de Chagas, a doença do sono (tripanossomíase humana africana, THA), a leishmaniose visceral (LV), e a esquistossomose continuam sendo algumas das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Estas enfermidades, conhecidas como doenças negligenciadas, incapacitam ou matam milhões de pessoas e representam uma necessidade médica importante que permanece não atendida. Embora as doenças tropicais ante entre as causas de morte no Brasil. Este grupo de doença sejam responsáveis por 11,4% da carga global de doença, apenas 21 (1,3%) dos 1.556 novos medicamentos registrados entre 1975 2014 foram desenvolvidos especificamente para estas doenças

OBJETIVO

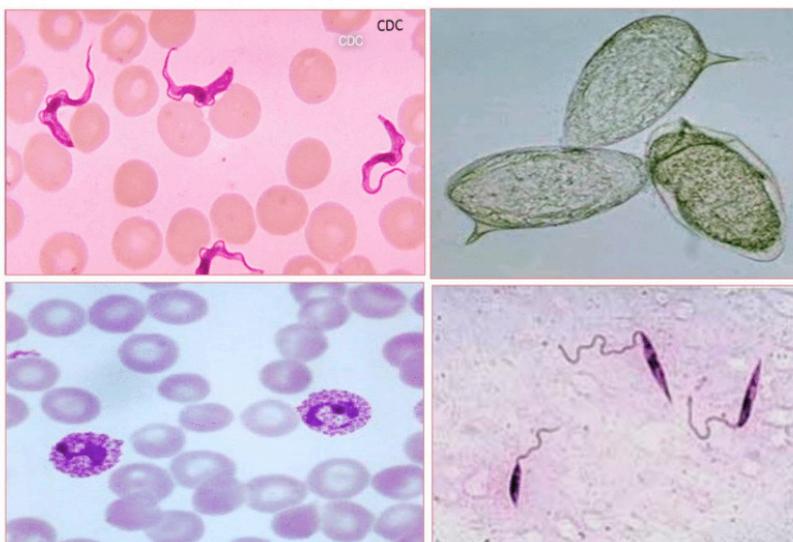
Realizar um levantamento bibliográfico das incidências das doenças parasitárias endêmicas Malária, Leishmaniose, Esquistossomose e Chagas no estado de Rondônia, apresentando a situação epidemiológica atual.

METODOLOGIA

Este estudo constitui em uma revisão bibliográfica através de artigos publicados em revistas indexadas publicadas entre de 2014 à 2019 apresentando como palavras chave: endemias, Malária, Chagas, Leishmania e Esquistossomose.

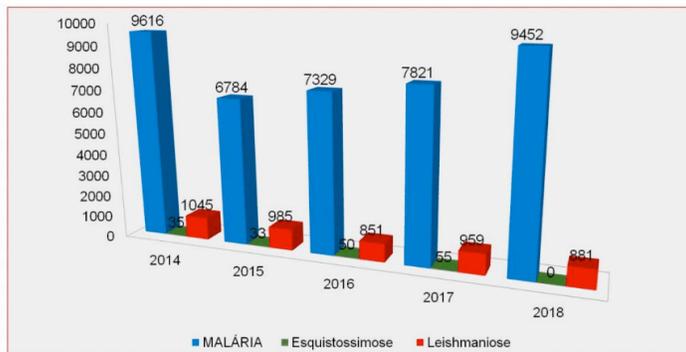
REFERÊNCIAL TEÓRICO

A região Amazônica concentra mais de 99% dos casos de malária do Brasil, foram registrados 144.146 casos de malária, de janeiro a setembro deste ano. Em todo o Brasil, dados preliminares revelam que, em 2017, foram notificados 194.425 casos de malária.



Em 2018, no período de janeiro a setembro, foram registrados 144.710 casos da doença no país. Depois de 10 anos de redução de casos, em 2017 o país apresentou um acréscimo de mais de 50% dos casos (comparados a 2016).

No ano de 2018, este aumento continuou, mas com os investimentos e apoio do Ministério da Saúde, os estados e municípios já vêm demonstrando sinais de redução de casos.



A leishmaniose tegumentar, única presente em Rondônia, é uma das infecções dermatológicas que merece mais atenção, devido a sua magnitude, pelo risco de ocorrência de deformidade que pode produzir no ser humano.

Segundo dados da Agência Estadual de Vigilância em Saúde (AGEVISA), a leishmaniose está presente nos 52 municípios do estado e foram confirmados de 2013 a 2017 5.741 casos, sendo a maior incidência da doença nos municípios de Porto Velho, com 699 casos; Pimenta Bueno, com 283; Espigão do Oeste, 278; Cacoal, 247; e Ariquemes, com 257 casos.

Malária	
Medicação	Ação da medicação
Primaquina	Destrói os parasitas e seus gametas atuando na redução de oxigênio disponível no organismo do parasita levando-o a morte
Artesumato + mefloquina	Este medicamento é absorvido pelas hemácias do parasita que determina a ação seletiva contra a malária.
Leishmaniose	
Medicação	Ação da medicação
Antimoniato de n-metil glucamina	Seu mecanismo de ação é incerto, mas se tem suspeitas de que enzimas sejam inibidas. É provável que inibam o fosfofrutoquinase com subsequente bloqueio de produção de adenosina trifosfato .
Esquistossomose	
Medicação	Ação da medicação
Prazequantel	Com uma concentração mais forte de prazequantel provoca vacuolização e vesiculação do tegumento de parasitas, se suficientemente pronunciado esse efeito resulta em liberação do conteúdo do parasita,ativação do mecanismo de defesa do hospedeiro e desnutrição dos vermes.ele desregula os mecanismos que controlam o fluxo de cátions das membranas celulares dos vermes inibindo enzimas que mantêm os gradientes de íons inorgânicos.
Doença de chagas	
Medicação	Ação da medicação
Benznidazol	Evidências indicam que age por meio de radicais livres nitrogenados produzidos por nitro-rudutases humanas que induzem modificações covalentes de macromoléculas, esses radicais podem danificar o DNA do parasita.

REFERÊNCIAS

Brasil, Ministério da Saúde. **Sistema de Informação sobre Mortalidade, 1979-1993** [base de dados em CD-ROM]. Brasília, DF: CENEPI; 1995

.MINISTÉRIO DA SAÚDE **Doenças Infecciosas e parasitárias Guia de Bolso 8ª Ed. Brasília, 2010**
FIOCRUZ – NOTÍCIAS, **Relatos de doenças Parasitárias, 2019**

PAES N. A., e SILVA L. A. A. **Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil: uma década de transição**, v.6 N2, 1999.

Souza HP, Oliveira WTGH, Santos JPC, Toledo JP, Ferreira IPS, Esashika SNGS, et al. **Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde**. Rev Panam Salud Publica. 2020

PAPEL DO FARMACÊUTICO NA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 04/08/2020

Hyorrana Coelho Dias

Univçosa - Centro Universitário de Viçosa
Viçosa, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8137741245140968>

Emília Torres Costa Marques

Univçosa - Centro Universitário de Viçosa
Viçosa, Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8566572289546830>

RESUMO: A atuação do farmacêutico hospitalar, nas últimas décadas, foi ampliada, somando atividades com foco na prática clínica e atenção farmacêutica. Entre as atividades em expansão, podemos citar a conciliação medicamentosa, um processo que envolve a elaboração de uma lista completa, precisa e atualizada dos medicamentos de uso contínuo do paciente, anterior à sua internação e a comparação desta lista com a prescrição médica. Pacientes com regimes medicamentosos oncológicos podem se beneficiar da conciliação medicamentosa, uma vez que estes medicamentos apresentam grande chance de causarem toxicidade. Este trabalho tem como objetivo mostrar a importância do profissional farmacêutico na conciliação medicamentosa de pacientes com câncer de mama atendidas em um hospital oncológico, no estado de Minas Gerais, Brasil. Trata-se de um estudo transversal observacional, onde foram avaliadas 34 fichas de conciliação

medicamentosa de pacientes com câncer de mama atendidas no período de 02/01/2018 a 28/02/2018. Das prescrições analisadas, 66,7 % foram conciliadas, o que reforça a importância do profissional farmacêutico em promover o uso racional de medicamentos e possibilitar um melhor tratamento às pacientes.

PALAVRAS - CHAVE: terapia antineoplásica, conciliação medicamentosa, farmacêutico hospitalar, farmácia clínica.

PHARMACEUTICAL ROLE IN DRUG CONCILIATION IN WOMEN WITH BREASTCANCER FROM AN ONCOLOGICAL HOSPITAL

ABSTRACT: The role of the hospital pharmacist has been expanded in recent decades by adding activities with a focus on clinical practice and pharmaceutical care. Among the expanding activities, we can cite the medication reconciliation, a process that involves the elaboration of a complete, accurate, and updated list of the medications continuously used by the patient, prior to his hospitalization and the comparison of this list with the medical prescription. Patients with oncological drug regimens can benefit from drug reconciliation, since these drugs have a high chance of causing toxicity. This work aims to show the importance of the pharmaceutical professional in the medication reconciliation of patients with breast cancer treated at an oncology hospital, in Minas Gerais state, Brazil. An observational cross-sectional study was made with 34 medication reconciliation forms evaluated for patients with breast cancer treated from 01/02/2018 to 02/28/2018. Of the prescriptions

analyzed, 66.7% were reconciled, which reinforces the importance of the pharmaceutical professional in the promotion of the rational use of medicines, enabling better treatment for the patients.

KEYWORDS: antineoplastic therapy, drug reconciliation, hospital pharmacist, clinical pharmacy.

1 | INTRODUÇÃO

O farmacêutico vem ampliando suas funções dentro do ambiente hospitalar ao realizar atividades baseadas na prática clínica e na atenção farmacêutica que buscam a segurança dos pacientes por meio do uso racional dos medicamentos (FERRACINI et al., 2011). Entre as funções clínicas desenvolvidas pelos farmacêuticos no ambiente hospitalar, encontra-se a conciliação medicamentosa, um processo que envolve a coleta de dados sobre os medicamentos de uso contínuo do paciente em momento anterior à sua internação e a comparação destes com a prescrição médica (IHI, 2011).

A conciliação medicamentosa é apontada, dentro dos hospitais, como uma estratégia para diminuir as discrepâncias entre os medicamentos utilizados antes da internação e aqueles utilizados após a admissão hospitalar. Isto se torna importante, uma vez que estas discrepâncias ocorrem com certa frequência, comprometendo o tratamento dos pacientes e sua evolução clínica. (LOMBARDI et al., 2016; LINDENMEYER et al., 2013).

Pacientes submetidos à terapia antineoplásica podem, particularmente, beneficiar-se da conciliação medicamentosa. Isto porque são pacientes que recebem prescrições complexas, com grandes chances de interações medicamentosas e outros problemas relacionados a medicamentos (PRM), comprometendo o tratamento e a evolução clínica (LINDENMEYER et al., 2013).

O acompanhamento do paciente oncológico deve ser realizado de forma a garantir que a terapia indicada seja adequada, efetiva e segura. O farmacêutico deve realizar suas ações tendo como foco a melhoria da qualidade de vida do paciente, oferecendo estratégias para diminuir as reações adversas causadas pelos antineoplásicos (EDUARDO et al., 2012)

Estudos de Beckett et al (2011) e Mueller et al (2012) identificaram que as evidências de eficácia da conciliação medicamentosa são mais robustas quando esta é conduzida por farmacêuticos, pois, esses profissionais são capazes de obter um histórico mais acurado dos medicamentos utilizados pelo paciente. Diante da importância da conciliação medicamentosa e baseado nas intervenções realizadas pelo profissional farmacêutico a pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital do câncer de Muriaé, o trabalho busca destacar e reforçar a importância deste profissional na conciliação medicamentosa de pacientes oncológicos. Demonstrar que o farmacêutico pode contribuir com o sucesso do tratamento de pacientes oncológicos, melhorando, sobretudo a sua qualidade de vida, é uma forma de promover a valorização da profissão farmacêutica e demonstrar sua

importância na equipe de profissionais de saúde.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal observacional, realizado no Hospital do Câncer de Muriaé – Fundação Cristiano Varella, no estado de Minas Gerais – Brasil, um hospital nível três em acreditação hospitalar, conceituado pela Organização Nacional de Acreditação. Foram avaliadas 34 fichas de conciliação medicamentosa de pacientes com câncer de mama atendidas neste hospital no período de 02/01/2018 a 28/02/2018. Os dados referentes a estas fichas foram coletados nos dias 20/09 e 21/09/2018, mediante a aprovação do presidente do centro de estudos e pesquisa do Hospital Fundação Cristiano Varella, e após aprovação do comitê de ética Sylvio Miguel – Univiçosa, parecer número 2.835.303. No hospital, o preenchimento das fichas de conciliação medicamentosa faz parte de um protocolo ou fluxo de atendimento que ocorre da seguinte maneira: o médico identifica o paciente em uso de medicamento na consulta antes da internação. Se o paciente souber quais os medicamentos que ele usa e a posologia, o médico prescreve no sistema eletrônico do hospital, já destacando os medicamentos padronizados e os não padronizados. Os medicamentos que não fazem parte da lista padrão do hospital devem ser trazidos de casa. Se o paciente não souber informar os medicamentos que usa e as posologias, o médico solicita que o paciente traga seus medicamentos e receituário no dia da internação e informa no sistema que o paciente não soube fornecer informações sobre os medicamentos no dia da consulta. Após internação, o farmacêutico se dirige ao leito do paciente, esclarece o motivo da visita, coleta os dados dos medicamentos usados e orienta o paciente e/ou acompanhante, disponibilizando uma cartilha, com informações importantes em relação ao uso correto de medicamentos. Se algum medicamento não estiver prescrito no sistema, o farmacêutico entra em contato com o médico assistente e caso ele seja localizado, o histórico farmacoterapêutico do paciente é apresentado para discussões e/ou intervenções pertinentes a estes. Caso o médico não seja localizado, o farmacêutico entra em contato com o médico supervisor da área e/ou se este não estiver disponível, com o gerente médico. Se os medicamentos estiverem prescritos no sistema, o farmacêutico verifica se o paciente está de posse destes medicamentos, sendo que, em caso positivo, realiza orientação ao paciente e acompanhante conforme prescrição médica. Em caso negativo, o paciente ou responsável é orientado a solicitar à família que traga os medicamentos que serão necessários. O paciente ainda pode autorizar o farmacêutico a recolher os medicamentos para guarda pela enfermagem até o término da internação. Quando o recolhimento é autorizado, preenche-se o Termo de Recolhimento de Medicamentos Próprios e a sacola onde os medicamentos serão armazenados é identificada com as informações do paciente. O paciente ou o responsável assina o termo e a sacola é entregue à enfermagem. Cabe à enfermagem armazenar os medicamentos e administrá-

los conforme prescrição médica. Ao final da internação, os medicamentos são devolvidos. Se o paciente não autorizar o recolhimento dos medicamentos, o farmacêutico preenche o Termo de Responsabilidade pelo Uso de Medicamentos Próprios e colhe a assinatura do paciente ou responsável e arquiva-o em prontuário. A enfermeira responsável pelo setor é informada que o recolhimento dos medicamentos não foi autorizado e o paciente é orientado a fazer uso dos medicamentos conforme a orientação médica. Os dados analisados na ficha de conciliação medicamentosa foram idade, CID (classificação internacional de doenças), motivo da internação, medicamentos utilizados, situação dos medicamentos, intervenções farmacêuticas e seus possíveis desdobramentos. Estes dados foram organizados em tabela e gráficos utilizando os programas Excel e Grand PadPrism 6.01.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi constituída por 34 pacientes com idade média de 49,2 anos, sendo que a faixa etária que concentra o maior número de pacientes é a próxima aos 55 anos, conforme mostrado na figura 1. Este dado coincide com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) que demonstram ser relativamente raro o câncer de mama antes dos 35 anos, com aumento gradual acima desta idade, especialmente após os 50 anos (INCA, 2012).

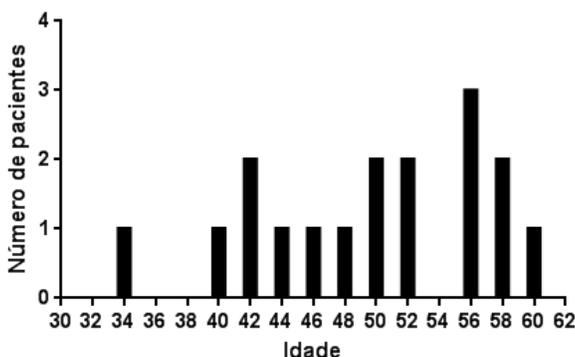


Figura 1: Distribuição da frequência de pacientes em relação à idade no total de 34 pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital oncológico.

Para codificar os tumores, os Registros Hospitalares de Câncer utilizam a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), que usa os parâmetros de topografia e histologia das amostras. Segundo esta classificação, o câncer de mama pode ser identificado pelos códigos CID 50.8, quando se trata de neoplasia maligna com lesão invasiva ou CID

50.9, para casos de neoplasia maligna não especificada (OMS, 1997). Apesar de existirem outros códigos que identifiquem a região específica da mama acometida pela neoplasia, apenas os dois códigos descritos foram citados nas fichas de acompanhamento analisadas. Categorizando as pacientes envolvidas no estudo com o CID, verificou-se que as médias de idade continuam próximas à média apresentada quando as pacientes foram analisadas em sua totalidade. Para pacientes classificadas como CID 50.8 a média de idade foi de 49,2 e para aquelas identificadas como CID 50.9 foi de 50,4. Em ambas classificações, as faixas etárias que acomodam o maior número de pacientes se encontram entre 54 e 60 anos, conforme mostra a figura 2 (A e B).

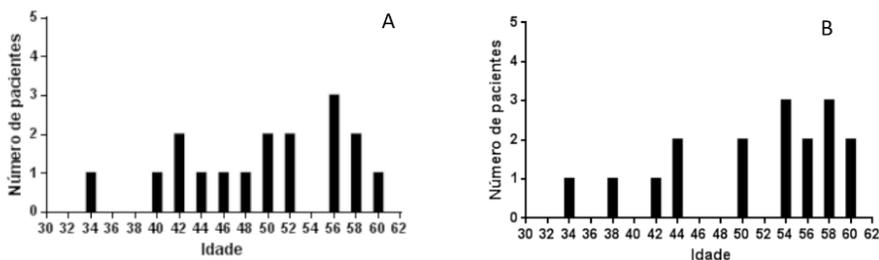


Figura 2: Distribuição da frequência de pacientes em relação à idade em pacientes com câncer da mama atendidas no Hospital oncológico identificadas como CID 50.8 (A) e CID 50.9 (B).

Pacientes submetidos à terapia antineoplásica apresentam grande possibilidade de apresentarem interações medicamentosas. Além dos medicamentos específicos para o tratamento do câncer, estes pacientes, frequentemente, utilizam medicamentos para tratar os efeitos tóxicos próprios da terapia antineoplásica, depressão e alguns sintomas relacionados ao câncer, tais como dor, convulsões e trombose venosa. Soma-se a isso, a possibilidade de uso de medicamentos para o tratamento de outras doenças (hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca) e/ou de automedicação (BLOWER et al., 2005).

Neste contexto, as pacientes foram categorizadas de acordo com o número de medicamentos utilizados, conforme mostra a tabela 1. Cerca de 70 % das pacientes fazem uso de 2 ou mais medicamentos e cerca de 50 % fazem uso de mais de 4 medicamentos.

Nº de medicamentos	Nº de pacientes	% pacientes /nº medicamento
0	7	20,60
1	4	11,76
2	4	11,76
3	1	2,95
4	3	8,82
5	2	5,88

6	5	14,70
7	0	0
8	4	11,76
9	3	8,82
10	1	2,95
TOTAL	34	100

Tabela 1: Distribuição da frequência de pacientes em relação à quantidade de medicamentos utilizados.

O uso simultâneo de muitos medicamentos, conhecido como polifarmácia, está intimamente relacionado à uma maior ocorrência de interações medicamentosas (WANG et al., 2019). Em estudo realizado por Reinert et al. (2015), foi identificado, por exemplo, um alto índice de interação medicamentosa entre antineoplásicos e antidepressivos, colocando em risco a segurança do paciente. Isto reforça a importância da realização da conciliação medicamentosa com os pacientes submetidos à terapia antineoplásica.

A conciliação medicamentosa, foi ainda, proposta como um indicador da assistência farmacêutica em unidade de terapia intensiva, como forma de garantir o sucesso da farmacoterapia e a segurança do paciente. Os pacientes internados neste setor, assim como os pacientes submetidos à terapia antineoplásica, normalmente apresentam quadros clínicos graves com grandes possibilidades de interações medicamentosas (DALCIN e LIMBERGER, 2018; CORTES e SILVINO, 2019)

A figura abaixo representa as principais classes farmacológicas utilizadas pelas pacientes para tratar doenças além do câncer. 50% das pacientes usam anti-hipertensivos, 35,3% usam ansiolíticos, 29,4% usam antidepressivos e 20,5% usam antidiabéticos, demonstrando um alto índice de comorbidades entre elas.

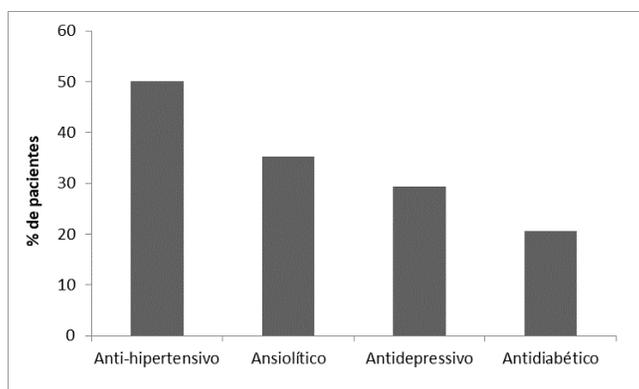


Figura 3: Distribuição da frequência de pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital Cristiano Varella em relação às classes farmacológicas utilizadas.

A presença de comorbidades é outro fator que contribui para o aumento da possibilidade de interações medicamentosas e de agravos à saúde. Isso reafirma a necessidade de um cuidado relacionado aos pacientes oncológicos.

Das 34 fichas de acompanhamento analisadas, 7 pertencem a pacientes que não fazem uso de medicamentos. Dessa forma, 27 prescrições foram analisadas quanto à necessidade de conciliação. 18 prescrições foram conciliadas, representando um total de 66,7%, conforme mostrado na figura 4. As outras 9 prescrições representam pacientes onde não se verificou a necessidade de conciliação, uma vez que não havia nenhum PRM. Das prescrições conciliadas, duas se destacaram: a de uma paciente com ocorrência de duplicidade de anti-hipertensivo e a de uma paciente usuária de medicamentos antidepressivos e anticonvulsivantes que não trouxe seus medicamentos ao hospital e que não houve prescrição dos mesmos pelo médico. No primeiro caso, o prescritor aceitou a conciliação. Já no segundo caso, o prescritor alegou que a paciente teria alta na manhã seguinte, julgando desnecessária a prescrição. Entre as demais prescrições conciliadas 13 foram conciliadas a critério médico.

A taxa de conciliação medicamentosa realizada pelo profissional farmacêutico (acima de 65%) vem destacar a importância desse profissional de saúde na garantia do acesso a medicamentos e seu uso racional. É importante ressaltar que um profissional qualificado é a garantia desse acesso e de uma assistência farmacêutica de qualidade.

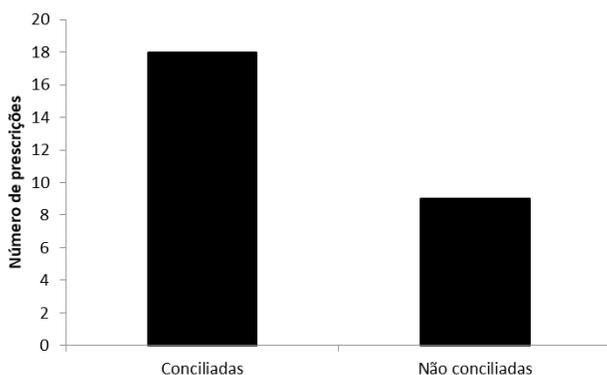


Figura 4: Distribuição da frequência de prescrições de pacientes com câncer de mama atendidas no Hospital oncológico em relação à realização de conciliação.

4 | CONCLUSÃO

De acordo com os resultados apresentados podemos inferir que a prática da conciliação medicamentosa, realizada pelo profissional farmacêutico, é de grande importância para evitar possíveis PRM's e garantir o uso racional dos medicamentos pelos

pacientes em ambiente hospitalar, principalmente entre pacientes em uso de múltiplos medicamentos como os pacientes oncológicos. Verificamos ainda que a interação do farmacêutico com a equipe multidisciplinar, principalmente com o médico, contribui de forma significativa para o sucesso da conciliação medicamentosa, e representa um avanço na promoção da segurança do paciente. Por se tratar de uma prática com resultados significativos no cuidado aos pacientes, a conciliação medicamentosa deve ser incentivada e estruturada dentro dos hospitais como parte da prestação da assistência farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- BECKETT R. D.; CRANK C. W.; WEHMEYER. A. **Effectiveness and Feasibility of Pharmacist-Led Admission Medication Reconciliation for Geriatric Patients.** *Journal of Pharmacy Practice*, v. 25, n. 2, p. 136 – 141, nov. 2011.
- BLOWER, P. *et al.* **Drug–drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized?** *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* v. 55, n. 2, p. 117 – 142, ago. 2005.
- CORTES, A. L. B.; SILVINO, Z. R. **Fatores associados a interações medicamentosas potenciais em um centro de terapia intensiva: estudo transversal.** *Esc. Anna Nery, Rio de Janeiro*, v. 23, n. 3, mai. 2019.
- DALCIN, A. J. F.; LIMBERGER, J. B. **Indicadores da assistência farmacêutica em unidade de terapia intensiva.** *RAHIS, Belo Horizonte*, v. 14, n. 4, p. 103 – 118, dez. 2017.
- EDUARDO, A. M. L. N.; DIAS, J. P.; SANTOS, P. K. **Atenção farmacêutica no tratamento oncológico em uma instituição pública de Montes Claros – MG.** *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde, São Paulo*, v. 3, n. 1, p. 11 - 14, jan./mar. 2012.
- FERRACINI, F. T. *et al.* **Implantação e evolução da farmácia clínica no uso racional de medicamentos em hospital terciário de grande porte.** *Einstein, São Paulo*, v. 9, p. 456-460, 2011.
- IHI - Institute for Healthcare Improvement. **How-to Guide: Prevent Adverse Drug Events by Implementing Medication Reconciliation.** Cambridge, MA; 2011. Disponível em www.ihf.org.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer. **O que é câncer?** Disponível em <http://www.inca.gov.br>. 2012.
- LINDENMEYER, L. P.; GOULART, V. P.; HEGELE, V. **Reconciliação medicamentosa como estratégia para a segurança do paciente oncológico – Resultados de um estudo piloto.** *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, v. 4, n. 4, p. 51-55, out./dez. 2013.
- LOMBARDI, N. F. *et al.* **Analysis of the discrepancies identified during medication reconciliation on patient admission in cardiology units: a descriptive study.** *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 24, agosto. 2016
- MUELER S. K. *et al.* **Hospital-Based Medication Reconciliation Practices – A Systematic Review.** *Arch Intern Med.* *Arch. Intern. Med.*, v. 172, n. 14, p. 1057 - 1069, Published on line jun. 2012.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1997. vol.1. disponível em <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>

REINERT, C. A.; RIBAS, M. R.; ZIMMERMANN, P. R. **Interação medicamentosa entre antineoplásicos e antidepressivos: análise de pacientes do ambulatório de oncologia de um hospital geral**. Trends Psychiatry Psychother, v. 37, n. 2, p. 87 – 93, 2015.

WANG, W. et.al. **A prevalência das possíveis interações medicamentosas envolvendo drogas anticâncer na China: um estudo retrospectivo**. Iran. J. Public. Health, v. 48, n. 3, p. 435 – 443, mar. 2019.

CAPÍTULO 17

PERFIL DOS ERROS DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 04/08/2020

Charles Rosendo de Oliveira Muniz

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1968898722492874>

Felipe Santana de Medeiros

Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7591346995405915>

Izabella Maria Pereira Virgínio Gomes

Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7892423381934672>

Jamerson Maycon de Lima

Centro Universitário UniFTC
Juazeiro-Bahia
<http://lattes.cnpq.br/5080893754066993>

Josilene Ferreira Barros

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4515433216059756>

Karina Shayene Duarte de Moraes

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8064190940398320>

Marcilene Augusta Nunes de Souza

Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco

Petrolina-Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/3536437327144871>

Mariana Amorim Alves

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7324557315280093>

Natalia Dias Freire

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8772662419560078>

Ozélia Aline Silva

Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6319256281771178>

Raissa de Lima Reis

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/3165868433808665>

Sâmara Viana Nascimento de Araújo

Universidade Federal do Vale do São Francisco
Petrolina-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1017500662237136>

RESUMO: O erro de medicação (EM) é qualquer evento evitável que pode ou não causar dano ao paciente, e pode ser classificado em erros de prescrição, de administração ou de dispensação. Os erros de dispensação, são divididos em erros de conteúdo, erros de rotulagem e erros de documentação. O presente estudo se ateuve a erros de conteúdo. O objetivo foi identificar os principais erros de conteúdo na Dispensação

Farmacêutica (DF) do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU-UNIVASF) em Petrolina-PE entre os anos de 2017 a 2019. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, com abordagem quantitativa a partir da coleta de dados originados pela conferência farmacêutica (CF). Nos anos de 2017, 2018 e 2019 a DF avaliou 19.309, 15.136 e 12.218 prescrições, respectivamente. O erro de omissão (EO) foi o mais frequente nos três anos estudados, sendo de 50,19% em 2017, 41,68% em 2018 e 38,87% em 2019. Nesse sentido, o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) publicou em 2019 o Boletim para Prevenção de Erros de Medicação por Omissão, demonstrando a importância do tema, justificada pelo EO ser um dos incidentes mais relevantes no mundo em virtude da sua ocorrência frequente e devido ao seu potencial de dano associado ao paciente. Nesse sentido, a CF desempenha papel crucial ao interceptar os erros encontrados antes da dispensação, os quais poderiam causar algum dano ao paciente. A partir do estudo do perfil de erros de dispensação no hospital, tem sido planejada uma rotina de momentos de educação continuada para a equipe da farmácia, a fim de se reduzir a incidência dos erros. Além disso, os farmacêuticos devem buscar o pleno exercício de suas atribuições clínicas para que a redução de EM ocorra também a nível de prescrição e administração dos medicamentos.

PALAVRAS - CHAVE: Erros de medicação, Serviço de Farmácia Hospitalar, Qualidade da Assistência à Saúde.

PROFILE OF DRUG DISPENSATION ERRORS IN A UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT: Medication error (EM) is any preventable event that may or may not harm the patient, and can be classified into prescription, administration or dispensing errors. Dispensing errors are divided into content errors, labeling errors and documentation errors. The present study was concerned with content errors. The objective was to identify the main content errors in the Pharmaceutical Dispensing (DF) of the university hospital of the Federal University of the Vale do São Francisco (HU-UNIVASF) in Petrolina-PE between the years 2017 to 2019. This is a cross-sectional, retrospective study, with a quantitative approach based on the collection of data originated by the pharmaceutical conference (CF). In the years 2017, 2018 and 2019 the DF evaluated 19,309, 15,136 and 12,218 prescriptions, respectively. The omission error (EO) was the most frequent in the three years studied, being 50.19% in 2017, 41.68% in 2018 and 38.87% in 2019. In this sense, the Institute for Safe Practices in the Use of Medicines (ISMP) published in 2019 the Bulletin for Prevention of Medication Errors by Default, demonstrating the theme importance, justified by the EO being one of the most relevant incidents in the world due to its frequent occurrence and due to its potential for harm associated with the patient. In this sense, FC plays a crucial role in intercepting errors found before dispensing, which could cause some harm to the patient. From the study of the profile of dispensing errors in the hospital, a routine of moments of continuous education has been planned for the pharmacy team, in order to reduce the incidence of errors. In addition, pharmacists must seek the full exercise of their clinical duties so that the reduction of MS also occurs in terms of prescription and medication administration.

KEYWORDS: Medication errors, Hospital Pharmacy Service, Quality of Health Care.

1 | INTRODUÇÃO

A farmácia hospitalar contribui para a qualidade da assistência à saúde inclusive ao promover o uso seguro e correto de medicamentos e correlatos. Apesar de o medicamento ser o instrumento do seu trabalho, os farmacêuticos devem ter como foco o paciente e suas necessidades. Assim, sua organização e prática de serviços integrados aos processos de prescrição, dispensação e administração desenvolvem um papel fundamental para a segurança do paciente (ALBUQUERQUE et al., 2012; COOPER; BRADLEY, 2019; LIMA et al., 2016; LOPES et al., 2012).

A segurança do paciente é definida como redução para um nível mínimo aceitável de riscos de danos desnecessários associados aos cuidados de saúde, trata-se de uma estratégia ampla que trabalha com a prevenção de erros nos sistemas de saúde. Esses erros resultam de ações multifatoriais e são originários de falhas ou condições que podem desenvolver algum problema durante a realização da assistência ao paciente (BRASIL, 2013; MANIAS et al., 2019; WHO, 2017).

No ambiente hospitalar frequentemente são relatados os eventos adversos e erros associados aos medicamentos, dessa forma se faz necessária a sua prevenção e detecção. Os erros de medicação (EM) são eventos evitáveis que potencialmente levam ao uso inadequado de medicamentos, que por sua vez, poderiam lesar ou não o paciente (MIEIRO et al., 2019; TONG et al., 2017).

Segundo informações do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP), 8.000 mortes podem acontecer por ano devido a erros de medicação e essas estão relacionadas: à prática profissional, ao produto usado, ao procedimento, à má comunicação na prescrição, aos rótulos, às embalagens, à preparação, à dispensação, à distribuição e ao monitoramento no processo do cuidado. Ressalta-se que, tais eventos podem ser cometidos por qualquer membro da equipe e em qualquer momento da assistência ao paciente (CHEN et al., 2017; SOARES; OLIVEIRA; FARIA, 2020).

Os EMs podem ser classificados em: erros de prescrição, de administração ou de dispensação. Os erros de dispensação estão relacionados com discrepâncias entre a prescrição e o atendimento no momento que se dispensa medicamentos ou artigos médico hospitalares para unidades de internação. Os erros de dispensação, por sua vez, são divididos em erros de conteúdo, erros de rotulagem e erros de documentação (CHEN et al., 2017; VILELA; JERICÓ, 2019).

Nesse sentido, o presente estudo se ateu aos erros de conteúdo, estes são referentes ao conteúdo que foi prescrito e preparado para ser dispensado. Assim, foi quantificado a taxa de erros, como um indicador de qualidade necessário para avaliar a segurança do sistema de distribuição de medicamentos da farmácia do hospital.

2 | METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, com abordagem quantitativa. A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU-UNIVASF), localizado no município de Petrolina (PE) e gerido pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). O local para coleta de dados foi a Dispensação Farmacêutica (DF) do Setor de Farmácia Hospitalar.

Na DF o fornecimento de medicamentos é realizado através de um sistema de distribuição misto (Coletivo e Individualizado) para um período de 24h, destacando-se que o hospital apresenta um sistema informatizado para prescrição, dispensação e distribuição de medicamentos e materiais, intitulado Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU).

O fluxo até a dispensação dos medicamentos por meio da distribuição individualizada inicia-se com a impressão das prescrições médicas que são recebidas através do AGHU e separadas por unidades de internação pelos auxiliares de farmácia. Assim, o preparo das prescrições médicas é executado por quatro auxiliares de farmácia, sucedendo com a segregação dos medicamentos em sacos plásticos identificados com nome completo do paciente, leito e unidade de internação, e registro na prescrição das quantidades separadas. Nesse interim, os medicamentos de uso coletivo são separados por um auxiliar de farmácia a partir das requisições solicitadas por unidade de internação.

Após a preparação das prescrições pelos auxiliares de farmácia a Conferência Farmacêutica (CF) é realizada com a finalidade de observar se todos os itens da prescrição foram atendidos na sua totalidade e de forma adequada. Os medicamentos são analisados um a um e conferidos conforme o prescrito verificando alguns caracteres relacionados ao medicamento, como: forma farmacêutica, concentração, quantidade, via de administração, entre outros. As divergências encontradas são registradas no livro de registro de CF e corrigidas antes da dispensação minimizando assim a ocorrência de erros, sendo essa mais uma barreira para promover a segurança do paciente. Os itens separados para atendimento das solicitações por unidades de internação (distribuição coletiva) antes de serem dispensados são conferidos por um auxiliar de farmácia designado para essa atividade.

Dentre os erros que podem acontecer na dispensação, os quais são observados na CF, tem-se:

1. Erro de omissão: o medicamento é prescrito, mas nenhuma dose é separada;
2. Erro de Forma farmacêutica: a forma farmacêutica separada é diferente da forma farmacêutica prescrita;
3. Erro de concentração: o medicamento é separado em concentração diferente da prescrita;

4. Medicamento errado: o medicamento separado é diferente do prescrito;
5. Erro de quantidade: o número de doses separadas é diferente do prescrito.

Os dados são organizados em uma planilha do *Software Microsoft Excel®*, mediante a coleta das seguintes informações:

- N° de Prescrições Recebidas
- N° de Prescrições Avaliadas
- N° de Prescrições com Erro
- Erro de Omissão (EO)
- Erro de Forma Farmacêutica (EFF)
- Erro de Concentração (EC)
- Medicamento Errado (ME)
- Erro de Quantidade (EQ)

Foram analisados os dados originados pela CF entre os anos de 2017 a 2019. A tabulação e análise de dados foram realizadas no *Software Microsoft Excel®*. Os erros foram classificados quanto à sua categoria e avaliados quanto à distribuição da frequência.

6 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

No ano de 2017 a DF recebeu 75.176 prescrições, dessas foram avaliadas na CF 19.309 prescrições (26,68%) das quais 1.814 apresentaram erros (9,39%). No total, foram percebidos e solucionados 2.118 erros, sendo 1.063 (50,19%) erros de omissão (EO), 650 (30,69%) erros de quantidade (EQ), 179 (8,45%) medicamentos errados (ME), 120 (5,66%) erros de concentração (EC) e 106 (5%) erros de forma farmacêutica (EFF). A taxa de prescrições com um ou mais erros na separação/preparação ficou em (9,39%) no ano de 2017.

No ano de 2018 a DF recebeu 74.752 prescrições, dessas foram avaliadas na CF 15.136 (20,24%) das quais 886 (5,85%) apresentaram erros. No total, foram percebidos e solucionados 1010 erros, sendo 421 (41,68%) erros de omissão (EO), 320 (31,68%) erros de quantidade (EQ), 164 (16,23%) medicamentos errados (ME), 68 (6,73%) erros de concentração (EC) e 37 (3,66%) erros de forma farmacêutica (EFF). A taxa de prescrições com um ou mais erros na separação/preparação ficou em (5,70%) no ano de 2018.

No ano de 2019 a DF recebeu 78.072 prescrições, dessas foram avaliadas na CF 12.218 (15,64%) das quais 842 (6,89%) apresentaram erros. No total, foram percebidos e solucionados 926 erros, sendo 360 (38,87%) erros de omissão (EO), 286 (30,88%) erros de quantidade (EQ), 126 (13,60%) medicamentos errados (ME), 105 (11,33) erros de

concentração (EC) e 49 (5,29%) erros de forma farmacêutica (EFF). A taxa de prescrições com um ou mais erros na separação/preparação ficou em (7,12%) no ano de 2019.

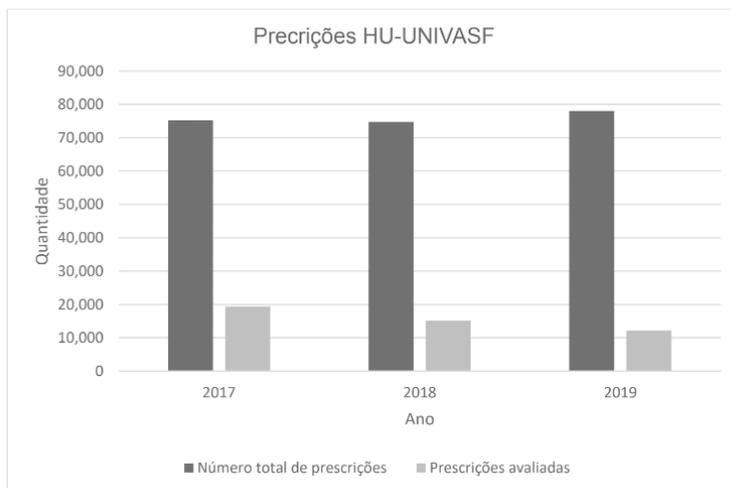


Figura 1: Prescrições eletrônicas recebidas na farmácia por ano.

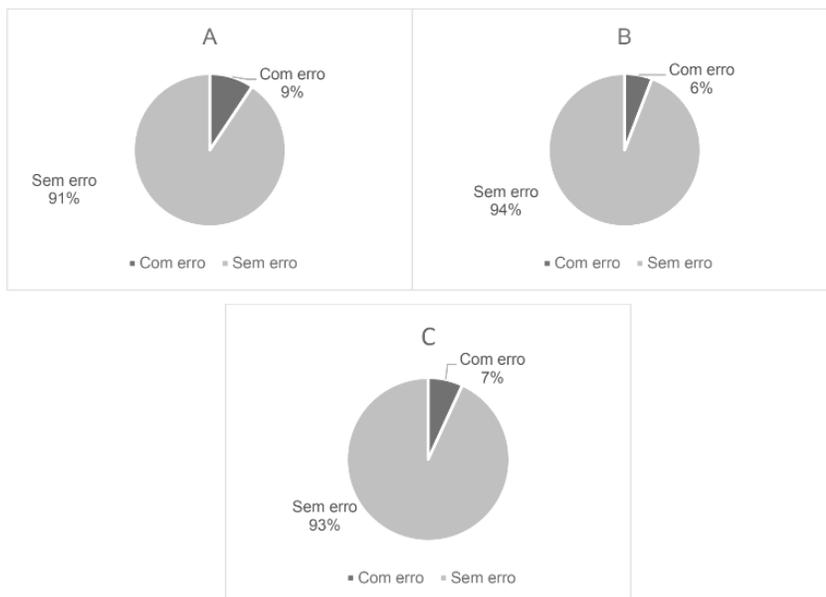


Figura 2: Prevalência dos erros de dispensação das prescrições avaliadas: (A) 2017; (B) 2018 e (C) 2019.

Erro de dispensação	2017	2018	2019	Total
Erros de omissão (EO)	1.063	421	360	1.844
Erros de quantidade (EQ)	650	320	286	1.256
Medicamentos errados (ME)	179	164	126	469
Erros de concentração (EC)	120	68	105	293
Erros de forma farmacêutica (EFF)	106	37	49	192
Total	2.118	1.010	926	4.054

Tabela 1: Classificação dos erros identificados na dispensação farmacêutica do HU-UNIVASF.

De acordo com os resultados apresentados, verifica-se que no período avaliado a hierarquização dos erros mantém uma similaridade entre os anos. Assim, observa-se que o Erro de Omissão, foi o erro com a maior medida de frequência nos três anos. Ressalta-se que, no Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos do Ministério da Saúde (2013), o EO é definido quando o medicamento é prescrito, mas nenhuma dose (unidade) é dispensada ou o número de doses dispensadas é menor que o prescrito. No entanto, na instituição da pesquisa definiu-se que o EO ocorre quando o medicamento é prescrito, mas nenhuma dose (unidade) é dispensada.

Nesse sentido, o fato do EO ter sido o que mais ocorreu, corrobora com a importância em se buscar mitigar o mesmo. Dessa maneira, o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP), lançou em Julho de 2019 o Boletim para Prevenção de Erros de Medicação por Omissão, essa iniciativa é justificada não só pelo EO ser um dos incidentes mais relevantes no mundo em virtude da sua ocorrência frequente, mas também ao seu potencial de dano associado ao paciente. Outrossim, é importante destacar que esse boletim vem para reforçar o apoio a Organização Mundial da Saúde (OMS) no alcance da meta proposta no Desafio Global de Segurança do Paciente “Medicação sem danos”, lançado em 2017, como objetivo geral reduzir os danos evitáveis relacionados ao uso de medicamentos e reduzir em até 50% os erros graves relacionados à medicação (ISMP, 2018; ISMP, 2019).

Ademais, o EO ganha destaque em virtude de configurar uma ação que não foi realizada e que beneficiaria o paciente, dessa forma, quando não interceptado, um medicamento necessário ao paciente pode não ser administrado. Cabe salientar ainda que, as causas para a ocorrência de tal erro podem ser fundamentadas por falhas nos processos assistenciais e sobretudo falhas organizacionais, visto que embora o presente trabalho esteja enfocando os erros de medicação na dispensação, sabe-se que o EO pode ocorrer também na prescrição e na administração dos medicamentos (ISMP, 2019).

Ao se discutir a prevalência do EO no Brasil, em 2009 e 2012 foram realizados estudos em um hospital de Salvador-BA no qual foi evidenciado que o EO foi o erro mais prevalente nos dois anos avaliados, concordando com os resultados obtidos no presente estudo. Embora não haja consenso, a prevalência do EO no Brasil está entre 32% a 62%; assim, corroborando com os valores observados no presente estudo: 2017 - 50,19%, 2018 - 41,68% e 2019 - 38,87% (GALVÃO et al, 2019; ISMP, 2019).

O erro de forma farmacêutica foi dentre os erros de conteúdo o que apresentou a menor taxa de prevalência. Essa característica também foi observada no estudo realizado na divisão de Farmácia do Hospital Universitário do Paraná com um percentual de 3,6% para formas farmacêuticas injetáveis e 2,7% para orais. No caso do HU-UNIVASF, com percentual médio 4,65%, o estudo apresentou uma amostra mais robusta em relação ao intervalo de tempo, de três anos, enquanto que a avaliação do HU no Paraná considerou alguns dias do mês de janeiro de 2010. Além disso, o quantitativo de prescrições avaliadas no hospital de Petrolina no intervalo do estudo foi de 46.663 prescrições frente as 259 do hospital do Paraná (RISSATO, 2012).

Outro indicador que apresentou taxa de prevalência similar com outros estudos foi o de medicamento errado que para o HU-UNIVASF o valor médio foi de 12,76%. Isso corrobora com o observado no Hospital Público Cardiopulmonar do estado de São Paulo que apresentou 14,7% (CIPRIANO *et al*, 2015) e no Hospital Universitário do Paraná com 14,8% (RISSATO, 2012). Nesse grupo de acontecimentos percebe-se que o principal motivador ocorre entre medicamentos com similaridade fonética e/ou ortográfica. Assim, há relatos que 1% das prescrições nos EUA são dispensadas com esse tipo de erro (Díez et al, 2020).

Em relação ao erro de concentração no hospital em Petrolina a média aritmética foi de 7,90% e configura entre os erros que menos ocorrem. Assim, no caso específico, pode estar relacionado com o baixo número de itens padronizados com o mesmo fármaco e forma farmacêutica, mas com dose diferente. Isso é identificado no Boletim Informativo 06 – Setor de Farmácia Hospitalar do HU-UNIVASF.

Apesar de alguns dos erros encontrados não apresentarem um alto valor de prevalência, o conhecimento dos dados é importante no intuito de reforçar o apoio ao terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente aqui já mencionado. Nesse sentido, a CF desempenha papel crucial ao interceptar os erros encontrados antes da dispensação, os quais poderiam causar algum dano ao paciente.

Segundo Cipriano et al. (2015) as potenciais causas dos erros na dispensação de medicamentos estão relacionadas ao ambiente (interrupção da separação dos medicamentos para atendimento, armazenamento inadequado, e identificação inadequada), ao processo (falta de padronização, controle de validade, devolução de medicamentos não administrados e unitarização), ao pessoal (lapso de memória, falta de capacitação e falta de conhecimento) e ao equipamento (ausência de barreiras eletrônicas).

Outro estudo, realizado por Rissato (2012), apontou que os fatores que contribuem para este tipo de problema relacionam-se com a comunicação (prescrição médica ilegível ou com informações ambíguas e incompletas), ao Ambiente e Condições de Trabalho (sobrecarga de trabalho e tempo reduzido para preparo das prescrições) e às questões pessoais (falta de conhecimento sobre medicamentos).

Diante da origem multifatorial dos erros de dispensação, torna-se necessário que todo o processo seja constantemente avaliado. Nesse cenário, a CF configura-se como importante prática no monitoramento de estratégias implantadas para promover uma dispensação mais segura. No presente estudo, é possível perceber a redução no número de prescrições com erro, passando de 9,39% das prescrições avaliadas em 2017 para 6,89% em 2019.

71 CONCLUSÃO

Pode-se concluir do estudo que a simples realização da conferência farmacêutica na dispensação configura um serviço capaz de reduzir erros e promover segurança para os pacientes. Não obstante, em grande parte dos hospitais brasileiros, o farmacêutico ainda tem sua rotina laboral direcionada para atividades estritamente burocráticas e administrativas. Assim, embora os serviços clínicos já estejam bem descritos em literatura, o desenvolvimento do cuidado farmacêutico ainda é uma realidade desconhecida em muitas instituições. Ademais, vários podem ser os nós críticos desse processo, desde a formação dos profissionais farmacêuticos, até questões de política de saúde e aspectos econômicos.

Por meio desta pesquisa, percebeu-se que os erros de omissão foram os mais frequentes no hospital estudado, dado que corrobora com outros estudos nacionais sobre o tema. A partir do conhecimento do perfil de erros de dispensação do hospital, a execução de medidas de educação permanente com a equipe torna-se crucial a fim de mitigar a ocorrência dos erros. Além disso, os farmacêuticos devem buscar o pleno exercício de suas atribuições clínicas para que a redução de EM ocorra também a nível de prescrição e administração dos medicamentos.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, P. M. S. et al. **Identificação de erros na Dispensação de medicamentos em um Hospital oncológico**. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. v.3 n.1, pág. 15-18, São Paulo, 2012.

ANACLETO, T. A.; PERINI, E.; ROSA, M. B. **Prevenindo erros de dispensação em farmácias hospitalares**. Infarma, v.18, nº 7/8, pág. 32-36, 2006.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos** – Protocolo integrante do Programa Nacional de Segurança do Paciente. Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 36, DE 25 DE JULHO DE 2013.** Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.

CHEN, C. C. et al. **The cost-saving effect and prevention of medication errors by clinical pharmacist intervention in a nephrology unit.** *Medicine*, v. 96, n. 34, 2017.

CIPRIANO, S.L.; LIMA, E.C.; BORI, A. **Erros na dispensação de medicamento em hospital público cardiopulmonar.** *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde de São Paulo*. v.6 p.4, pág. 30-34, 2015.

COOPER, J. B.; BRADLEY, C. L. Design of hospital errors and omissions activities that include patient-specific medication related problems. **Currents in Pharmacy Teaching and Learning**, v. 11, n. 1, p. 66-75, 2019.

COSTA, L. A.; VALLI, C.; ALVARENGA, A. P. **Erros de dispensação de medicamentos em um hospital público pediátrico.** *Revista Latino-americana de Enfermagem*, v. 16, n. 5, 2008.

DÍEZ, I.L. et al. **Prevention strategies to identify LASA errors: building and sustaining a culture of patient safety.** *BMC Health Services Research*. 2020.

GALVÃO, A. A. et al. **Identificação e distribuição dos erros de dispensação em uma farmácia hospitalar: um estudo comparativo no município de Salvador Bahia.** *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v.11, n.1, pág. 201-206, Salvador, 2012.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Desafio Global de Segurança do Paciente Medicação sem Danos**, v. 7, n. 1, p. 1-8. Boletim. 2018. ISSN: 2317-2312.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Prevenção de erros de medicação por omissão**, v. 8, n. 5, p. 1-8. Boletim. 2019. ISSN: 2317-2312.

LIMA, L. F. et al. **Pharmaceutical orientation at hospital discharge of transplant patients: strategy for patient safety.** *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 359-365, Sept. 2016.

LOPES, D. M. A. et al. **Análise da rotulagem de medicamentos semelhantes: potenciais erros de medicação.** *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 95-103, Feb. 2012.

MANIAS, E. et al. **Medication error trends and effects of person-related, environment-related and communication-related factors on medication errors in a pediatric hospital.** *Journal of pediatrics and child health*, v. 55, n. 3, p. 320-326, 2019.

MIEIRO, D. B. et al. **Estratégias para minimizar erros de medicação em unidades de emergência: revisão integrativa.** *Rev. Bras. Enferm.*, Brasília, v. 72, supl. 1, p. 307-314, Feb. 2019.

RISSATO, M. A. **Erros de dispensação de medicamentos em hospital universitário do Paraná.** 2012. 130 f. Tese (Doutorado em Ciências), Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

SOARES D. B.; OLIVEIRA D. M. S.; FARIA J. C. M. Instituto para práticas seguras no uso de medicamentos (ISMP). **Segurança No Uso De Medicamentos Em Cirurgia**. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/05/boletim-seguranca-medicamentos-cirurgia.pdf>. Acesso em: julho 2020.

TONG, E. Y. et al. **Reducing medication errors in hospital discharge summaries: a randomized controlled trial**. Medical Journal of Australia, v. 206, n. 1, p. 36-39, 2017.

VILELA, R. P. B.; JERICÓ, M. C. **Implementing technologies to prevent medication errors at a high-complexity hospital: analysis of cost and results**. Einstein (São Paulo), v. 17, n. 4, 2019.

WHO. Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. **Medication Without Harm**. 2017

CAPÍTULO 18

PRINCIPAIS INTERAÇÕES NO USO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 05/08/2020

Márcia Helena Santos Esteves

Centro Universitário de Viçosa-UNIVIÇOSA
Viçosa - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7072525610772742>

Betânia de Castro Leite

Centro Universitário de Viçosa-UNIVIÇOSA
Viçosa - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7649943149547512>

Adriana Maria Patarroyo Vargas

Centro Universitário de Viçosa-UNIVIÇOSA
Viçosa - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5837447903819963>

Adriane Jane Franco

Centro Universitário de Viçosa-UNIVIÇOSA
Viçosa - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5398291732404731>

Renata Silva Diniz

Centro Universitário de Viçosa-UNIVIÇOSA
Viçosa - Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9103484258557926>

RESUMO: Os produtos de origem natural vêm se apresentando cada vez mais no cenário farmacológico como fitoterápicos, sendo estes medicamentos obtidos de matérias-primas vegetais, que não necessitam retenção de receita para serem dispensados, além de vários serem isentos de prescrição. Além disso, possuem um preço mais acessível quando comparado aos

sintéticos. Dessa forma, o uso indiscriminado desses produtos vem aumentando cada vez mais, agravando os casos de interação medicamentosa, que podem alterar e prejudicar a farmacoterapia. Portanto, o trabalho teve como objetivo avaliar as interações medicamentosas da erva de são joão (*Hypericum perforatum L.*), ginkgo biloba (*Ginkgo biloba L.*), kava-kava (*Piper methysticum Forst*) e ginseng (*Panax ginseng C. A, Meyer*). Foi possível observar que os fármacos que possuem menor índice terapêutico (DL_{50}/DE_{50}) como os antidepressivos, anticoagulantes e ansiolíticos, e ainda os AINES (anti-inflamatórios não esteroidais), estão muito presentes nos casos de interações que podem resultar na redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência de efeitos adversos e no custo da terapia e baixo benefício terapêutico. Sendo assim, o acompanhamento com farmacêutico é essencial para evitar possíveis interações, riscos e efeitos colaterais.

PALAVRAS - CHAVE: erva de são joão, ginkgo biloba, ginseng, kava-kava, vegetais.

MAIN INTERACTIONS IN THE USE OF HERBAL MEDICINES

ABSTRACT: Products of natural origin have been presented more and more in the pharmacological scenario as herbal medicines, these medicines being obtained from vegetable raw materials, in which they do not need to retain a prescription to be dispensed, however most of the herbal medicines require medical prescription for dispensation, while others are exempt from prescription and still have a more affordable price

when compared to synthetics. Thus, the indiscriminate use of these products is increasing, worsening the cases of drug interaction, which may alter and impair pharmacotherapy. Therefore, the objective of this work was to evaluate the interactions between the herbicide of St. John's Wort (*Ginkgo biloba* L.), Kava-Kava (*Piper methysticum* Forst) and Ginseng (*Panax ginseng* C. A, Meyer). It was possible to observe that drugs with lower therapeutic index (LD50 / DE50), such as antidepressants, anticoagulants and anxiolytics, and NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) are very present in cases of interactions that may result in reduction of the effect or outcome contrary to expectation, increased incidence of adverse effects and cost of therapy and low therapeutic benefit. Therefore, follow-up with a pharmacist is essential to avoid possible interactions, risks and side effects.

KEYWORDS: St. John's wort, ginkgo biloba, ginseng, kava-kava,vegetables.

1 | INTRODUÇÃO

No passado, o uso de plantas medicinais como ferramenta de cura e tratamento de doenças era uma prática muito frequente, mas com o advento da Revolução Industrial, o uso de medicamentos sintéticos passou a substituir o uso de plantas medicinais no cenário farmacológico. Contudo, produtos farmacêuticos de origem natural estão retomando e se fazendo presente através de fitoterápicos, por exemplo. Pode-se observar que o principal público alvo são os adultos e idosos, devido às crenças e tradições que utilizavam plantas medicinais para o tratamento e cura de diversas enfermidades. (CORDEIRO, 2005).

Os fitoterápicos são, de acordo com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), medicamentos obtidos de matérias-primas vegetais sobre o qual há conhecimento de segurança e eficácia, além de garantir a reprodutividade e constância da qualidade. Sua garantia e efeito são validados por levantamentos etnofarmacológicos, documentação tecnicocientífica e ensaios clínicos (NICOLETTI, 2007). Vale ressaltar que não se pode considerar como fitoterápico, medicamentos que apresentam substâncias ativas isoladas de qualquer origem ou associação destas com extratos vegetais. Além disso, vários fatores são capazes de influenciar a qualidade, segurança e eficácia dos fitoterápicos, tais como a identificação da planta, época da colheita, parte da planta utilizada e armazenamento (JUNIOR, 2005).

Entretanto, está ocorrendo frequentemente o uso indiscriminado dos fitoterápicos, uma vez que esses medicamentos apresentam fácil acesso, pois são vendidos sem retenção de receita e possuem um preço acessível à população. Além disso, por se tratar de medicamentos de origem natural, as pessoas acreditam que não há risco em seu uso. Dessa forma, essa automedicação está causando graves interações medicamentosas, que é definida como a interferência de um fármaco na ação de outro, ou de um alimento ou nutrientes na ação de medicamentos. As interações medicamentosas podem diminuir o efeito farmacológico ou até mesmo apresentar efeito contrário ao desejado, aumentando a incidência de efeitos adversos e no custo da terapia e baixo benefício terapêutico (FELTEN, 2015).

Analisando o cenário da crescente utilização e a falta de informação da comercialização de fitoterápicos no Brasil, uma questão começou a ser abordada entre os farmacêuticos: a interação entre os medicamentos e os fármacos obtidos a partir de plantas medicinais, pois o uso indiscriminado evidencia diversos efeitos adversos, que podem ser gerados a partir do uso destes, associados a outros fármacos ou mesmo com outros medicamentos naturais. Dentre os fitoterápicos existentes, podemos destacar a erva de são oão (*Hypericum perforatum L.*), ginkgo biloba (*Ginkgo biloba L.*), kava-kava (*Piper methysticum Forst*) e ginseng (*Panax ginseng C. A. Meyer*), sendo esses os que provocam mais interações durante tratamento farmacológico (NICOLETTI, 2007).

Portanto, o presente trabalho teve como objetivo realizar o levantamento das principais interações dos seguintes fitoterápicos: erva de são joão, ginkgo biloba, kava-kava e ginseng durante tratamento farmacológico com outros medicamentos.

2 | METODOLOGIA

O presente trabalho baseou-se em dados de uma revisão bibliográfica de artigos em alusão ao tema sobre as principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. Foi utilizado como base de pesquisa o Google Acadêmico e Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*), e as palavras-chaves foram: erva de são joão, kava-kava, ginkgo biloba, ginseng e interação. Os critérios de inclusão foram: estudos de língua portuguesa publicados entre os anos de 2005 a 2019.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso indiscriminado de fitoterápicos associados a outros fármacos podem induzir ou inibir a ação do fármaco ou causar intoxicação (FELTEN, 2015). Assim, apresentamos os principais fitoterápicos e suas respectivas interações.

A erva de são joão (*Hypericum perforatum L.*) tem como principal indicação terapêutica o tratamento de depressão leve, com dose usual de 0,9g a 2,7g diária. Assim, quando utilizada concomitantemente à lansoprazol, omeprazol, piroxicam e sulfonamida tem como consequência o aumento da fotossensibilidade. Além disso, o uso do hipérico pode provocar redução da biodisponibilidade da varfarina e digoxina, podendo levar à formação de trombos e diminuição da ação hipotensora, respectivamente. Ademais, esse fitoterápico pode causar uma síndrome serotoninérgica quando administrado de forma conjunta com antidepressivos tricíclicos, inibidores da receptação de serotonina, inibidores da monoamino oxidase e broncodilatadores (NICOLETTI, 2007).

O ginkgo biloba (*Ginkgo biloba L.*) é utilizado em casos de vertigens, tinidos e insuficiência vascular cerebral, tendo como posologia a administração de 80 mg a 240mg diariamente. Sendo assim, se associado a ácido acetilsalicílico ou varfarina pode potencializar a ação destes no organismo, favorecendo o risco de sangramento. Vale ressaltar ainda

que possui interação com anticonvulsivantes, diminuindo a ação dos mesmos. Por outro lado, este fitoterápico aumenta a ação farmacológica de antidepressivos, como a sertralina, causando aumento de batimentos cardíacos, hipertermia, sudorese intensificada e agitação (ALEXANDRE, 2008).

O ginseng (*Panax ginseng*) tem como principal ação terapêutica o tratamento de fadiga física e mental. O uso deste fitoterápico causa diminuição dos níveis de açúcar no sangue, por isso o uso associado a hipoglicemiantes deve ser monitorado. Já quando combinado a fármacos metabolizados pelo sistema enzimático hepático P450, como omeprazol, diazepam, fenitoína e paracetamol, elevam a concentração desses fármacos, gerando aumento das reações adversas. O ginseng é capaz de inibir a ação dos opióides, como por exemplo, a morfina. Ainda, o uso do ginseng concomitantemente aos contraceptivos orais à base de estrogênio, pode causar mastalgia e sangramento menstrual excessivo (ALEXANDRE, 2008).

O uso da kava-kava (*Piper methysticum* Forst) é indicado em casos de ansiedade, estresse, insônia, agitação e depressão, podendo ser administrada em doses de 60 a 120mg diariamente. O uso da kava-kava pode aumentar os efeitos prejudiciais ao fígado, quando associado a fármacos hepatotóxicos como paracetamol, AINES (Antiinflamatórios não esteroidais), antipissicóticos, antidiabéticos, benzodiazepínicos e ainda inibidores da recaptção de serotonina. Além disso, esse fitoterápico é capaz de potencializar os efeitos depressores do etanol, benzodiazepínicos, barbitúricos, anti-histamínicos e neurolépticos, causando sedação, cansaço e diminuição dos reflexos. Ainda, quando associados a antagonistas dopamínicos podem induzir a distonia, discinesia e pseudo-parkinsonismo (CORDEIRO, 2005).

A Tabela 1 mostra outras interações medicamentosas apresentadas pela erva de são João, ginkgo biloba, ginseng e kava-kava.

Nome Popular	Nome Científico	Interação	Efeito	Observação
Erva de São João	Hypericum perforatum L	Anticonvulsivantes	Redução dos níveis do fármaco	Pode gerar ataques convulsivos
Ginkgo Biloba	Ginkgo biloba L.	Tiazida	Diurético	Poliúria
		Varfarina	Aumenta ação psicoativa do Ginseng	Causa insônia e dores de cabeça
Ginseng	Panax ginseng Meyer	Fenelzina	Acúmulo de monoaminas	Cefaleia e tremores

Kava-kava	<i>Piper</i> <i>methysticum</i> G. Forst	Alprazolam	Potencialização dos níveis do fármaco	Estado letárgico e desorientado
-----------	--	------------	---	---------------------------------------

Tabela 1 – Principais interações dos fitoterápicos com outros fármacos

Fonte: Cardoso (2013)

Verificou-se que os fitoterápicos que possuem menor índice terapêutico (DL₅₀/DE₅₀) como os antidepressivos, anticoagulantes e ansiolíticos, e ainda, os fármacos que não necessitam de prescrição médica como os AINES (anti-inflamatórios não esteroidais), são os mais presentes entre os casos de interações com os fitoterápicos. Dessa forma, é necessária uma atenção redobrada durante terapia com essas drogas e acompanhamento farmacêutico.

Além disso, verificou-se que os fitoterápicos quando interagem com outros medicamentos são capazes de inibir ou potencializar a ação dos mesmos, podendo ocasionar ineficiência do tratamento ou intoxicação devido ao aumento das concentrações plasmáticas do medicamento. Assim, é essencial o acompanhamento com farmacêutico, pois o mesmo é o profissional mais capacitado em reduzir PRMs (Problemas Relacionados a Medicamentos) e através da atenção farmacêutica, poderá prestar toda assistência para que possíveis riscos, interações e efeitos colaterais possam ser evitados.

4 | CONCLUSÃO

Diante do cenário de uso crescente de plantas medicinais e fitoterápicos para tratamento de doenças, pode-se concluir que o ditado popular “produto natural não faz mal” deve ser reanalisado uma vez que, quando utilizados sem indicação médica e orientação farmacêutica, podem interagir com outros medicamentos durante uma farmacoterapia, levando ao uso inadequado dos fármacos, pois o fitoterápico pode não agir de maneira segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, Rodrigo F.; BAGATINI, Fabíola; SIMÕES, Cláudia MO. **Interações entre fármacos e medicamentos fitoterápicos à base de ginkgo ou ginseng.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, n. 1, p. 117-26, 2008.

CARDOSO, C. M. Z. et al. **Elaboração de uma cartilha direcionada aos profissionais da área da saúde, contendo informações sobre interações medicamentosas envolvendo fitoterápicos e alopatícos.** Revista Fitos, v. 4, n. 01, p. 56-69, 2013.

CORDEIRO, C. H. G.; CHUNG, M. C.; DO SACRAMENTO, L. V. S. **Interações medicamentosas de fitoterápicos e fármacos: *Hypericum perforatum* e *Piper methysticum***. Revista Brasileira de Farmacognosia, p. 272-278, 2005.

FELTEN, Rafaela Dutra et al. **Interações medicamentosas associadas a fitoterápicos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde**. Inova Saúde, v. 4, n. 1, p. 47-64, 2015.

JUNIOR, Valdir F. Veiga; PINTO, Angelo C.; MACIEL, Maria Aparecida M. **Plantas medicinais: cura segura**. Química nova, v. 28, n. 3, p. 519-528, 2005.

NICOLETTI, Maria Aparecida et al. **Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos**. Infarma, v. 19, n. 1/2, p. 32-40, 2007.

CAPÍTULO 19

USO DE PLANTAS MEDICINAIS OESTE DE SANTA CATARINA: *CALENDULA OFFICINALIS* E *ZINGIBER OFFICINALE*

Data de aceite: 01/10/2020

Vanessa Cristina Baseggio

Acadêmica do curso de Farmácia Unoesc –
Campus Xanxerê

Thaiz de Moraes da Silva Mota

Acadêmica do curso de Farmácia Unoesc –
Campus Xanxerê

Elisângela Bini Dorigon

Universidade do Oeste de Santa Catarina

RESUMO: O uso de plantas com fins medicinais, tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das formas mais antigas de prática medicinal da humanidade, que de tempos em tempos vem se tornando cada vez mais significativo. Considerando a prática de fitoterapia na região oeste de Santa Catarina, a pesquisa objetivou pesquisar o uso de plantas medicinais em diferentes profissões e faixas etárias. A pesquisa enfatizou duas espécies, devido a aplicabilidade farmacêutica delas, a *Calendula officinalis* e *Zingiber officinale*. Os dados foram coletados com um instrumento semiestruturado. Os resultados mostram que dos entrevistados, 15% fazem uso da *Calendula officinalis* e 30% delas usam *Zingiber officinale*. A forma de consumo é variada, os entrevistados citaram a infusão, uso tópico e tinturas. Ainda de acordo com os entrevistados, a *Calendula officinalis* é utilizada pela sua ação cicatrizante e reepitelizante. E o *Zingiber officinale* com atividade anti-inflamatória,

antiemética, antináusea, antimutagênica, antiúlcera, hipoglicêmica e antibacteriana. E assim conclui-se que o uso de plantas medicinais vem se popularizando exponencialmente, e algumas plantas estão ganhando espaço devido suas ações terapêuticas. A explicação da origem e utilização dessas plantas tem impacto positivo na área farmacêutica, pois possuem propriedades importantes de auxílio e cura de diversas patologias. Porém, deve-se ressaltar que nem tudo que é natural faz bem, e todo o excesso é desnecessário e maléfico.

PALAVRAS - CHAVE: Fitoterapia. Aplicabilidade farmacêutica. Prevenção. Terapêutico.

USE OF MEDICINAL PLANTS WEST OF SANTA CATARINA: *CALENDULA OFFICINALIS* AND *ZINGIBER OFFICINALE*

ABSTRACT: The use of plants for medicinal purposes, treatment, cure and prevention of diseases, is one of the oldest forms of medicinal practice of mankind, which from time to time has become increasingly significant. According to the practice of phytotherapy in the western region of Santa Catarina, a research aimed to research the use of medicinal plants in different professions and age groups. The research emphasized two species, due to their pharmaceutical applicability, *Calendula officinalis* and *Zingiber officinale*. The data were collected with a semi-structured instrument. The results show that 15% of respondents use *Calendula officinalis* and 30% use *Zingiber officinale*. The form of consumption is varied, the interviewees mentioned the infusion, topical use and tinctures.

Still according to the interviewees, *Calendula officinalis* is used for its healing and reepitelling action. And *Zingiber officinale* with anti-inflammatory, antiemetic, antinusea, antimutagenic, antiulcer, hypoglycemic and antibacterial activity. And so it can be concluded that the use of medicinal plants has become exponentially popular, and some plants are gaining space due to their therapeutic actions. An explanation of the origin and use of these plants has a positive impact in the pharmaceutical area, as they have important properties to aid and cure various pathologies. However, it must be emphasized that not everything that is natural is good, and all excess is unnecessary and harmful.

KEYWORDS: Phytotherapy. Pharmaceutical applicability. Prevention. Therapeutic.

1 | INTRODUÇÃO

A origem do conhecimento do homem sobre as virtudes das plantas surgiu à medida que tentava suprir suas necessidades básicas, através de casualidades, tentativas e observações, conjunto de fatores que constituem o empirismo (ALMEIDA, 2011).

Aproximadamente 40% dos medicamentos farmacêuticos produzidos no Brasil tem princípios ativos vegetais, cujos benefícios são efeitos colaterais menores aos pacientes e baixo custo. Essas demandas, aumentam a necessidade das pesquisas na área fitoterápica (MARTINS; GASPARETTO; OTUKY; PONTAROLO; HAYASHI, 2011).

O Brasil é um país que possui uma vasta diversidade biológica e cultural e justamente por este motivo, conta com um acúmulo de conhecimentos e tecnologias tradicionais bem distintos, o qual se pode destacar os saberes sobre o manejo e utilização de plantas medicinais. Diversas culturas, ambas com seus saberes, recorrem às plantas como recurso terapêutico, sendo que, nos nas últimas décadas, intensificou-se o uso como forma alternativa ou complementar aos tratamentos da medicina tradicional (BRASIL, 2006; BRASIL, 2011; BRUNING et al., 2012).

A grande maioria dos medicamentos, hoje disponíveis no mundo, é ou foi originado de estudos desenvolvidos a partir da cultura popular que fazem da rica biodiversidade brasileira um vasto campo de pesquisa científica (BRASIL, 2011).

A região oeste de Santa Catarina, conforme Bueno et al. (2014), apresenta consumo crescente de plantas medicinais. Essa prática é fortalecida pelo grande número de curandeiros. De acordo com Bertol (2013), a região de Xanxerê-SC, apresenta seis de relevância regional, sendo que alguns curandeiros atendem mais de 40 pessoas por dia. Esses começaram a preparar ervas como remédios ainda na infância, quando aprenderam com algum familiar, vizinhos ou outros curadores, o que demonstra a importância da fitoterapia na região.

A procura constante por produtos de procedência natural atualmente vem ganhando grande espaço, isso porque, medicamentos e tratamentos invasivos são administrados diariamente por pessoas de diferentes idades e etiologias. E, em muitos dos casos, o que traz um benefício acaba proporcionando malefícios (BRASIL, 2006; BRUNING et al., 2012).

Os brasileiros, cada vez mais, estão apostando em tratamentos à base de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, e isso já chegou até o SUS (Sistema único de saúde), onde a solicitação por produtos naturais cresce diariamente (BRASIL, 2006).

Duas plantas popularmente conhecidas na região Oeste de Santa Catarina: *Calendula officinalis* e *Zingiber officinale*, são empregadas em diversas formulas farmacêuticas atualmente em grandes indústrias, porém, ainda o uso empírico dessas espécies é grande aliada da população (MACIEL, 2016).

A *Calendula officinalis* inclusa como planta medicinal no projeto de fitoterapia implantado no Sistema Único de saúde de todo o Brasil, faz parte da família *Asteraceae* (*Compositae*), popularmente dita como calêndula, é encontrada em grande parte do território nacional por ser muito comum (GONÇALVES et al., 2010).

Dentre as propriedades medicinais da *Calendula officinalis* estão às ações: cicatrizantes, reepitelizadoras, anti-inflamatório, antitumorígenas, citotóxicas, e antissépticas, a planta atua externamente no organismo evitando infecções em ferimentos, escoriações e dermatites ocasionadas pela radioterapia e internamente ela atua na prevenção de inflamações glandulares e vasculares, analgésica, antiviral, vasodilatadora e tonificante a pele, dentre estes benefícios ela é utilizada como planta ornamental e corante industrial (TESKE, TRENTINE, 1995; GONÇALVES et al., 2010; BRASIL, 2016).

O *Zingiber officinale*, conhecido popularmente como gengibre, também já era utilizado para combater enfermidades desde a antiguidade, e com o passar dos anos ganhou grande apelo na culinária em diversos países e pesquisas recentes comprovam sua eficácia terapêutica, sendo que, no campo da fitoterapia é conhecido por suas propriedades farmacológicas e medicinais, sendo amplamente comercializado em função do seu emprego na medicina popular (RODRIGUES; LIRA, 2013).

No receituário popular é indicado para gripes e resfriados, e para melhorar a digestão. Pode ser utilizado ainda, para problemas gastrointestinais, como náuseas, dores de estômago, diarreia, úlceras gástricas e vômitos, tanto em situações de gravidez quanto em caso de quimioterapia. Possui ação terapêutica como antimicrobiano, anti-inflamatório, antipirético, diurético, antioxidante. Combate problemas reumáticos, artrite, entre outros (BRASIL, 2016; JÚNIOR; LEMOS, 2010; LUCIO et al, 2010; SILVA et al., 2017).

O conhecimento sobre plantas medicinais é uma daquelas áreas onde a ciência e os saberes tradicionais se misturam e se complementam. E muitas das aplicações que a ciência, através de modernas pesquisas, descobriu para as plantas medicinais são baseadas no conhecimento que, de geração em geração, foi passado. E hoje, é possível verificar o quanto esse conhecimento ainda perdura, pois diferentes profissionais, sejam eles da área da saúde ou não, com conhecimentos distintos, fazem uso de plantas como tratamentos complementares à saúde (BRUNING, 2012).

Considerando a prática de fitoterapia na região oeste de Santa Catarina, a pesquisa objetivou pesquisar o uso de plantas medicinais em diferentes profissões e faixas etárias,

tento em vista a forma de consumo, os possíveis benefícios associados a diferentes espécies e os cuidados no seu uso empírico.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi composta de duas partes. A primeira de campo com entrevistas e a segunda com busca ativa na literatura.

A pesquisa de campo foi conduzida dois municípios da região oeste de Santa Catarina. Xanxerê com 47.679 mil habitantes e Abelardo Luz com 17.782 mil, esses números distribuídos nas áreas urbanas e rurais. Tendo em sua extensão diferentes etnias, como: italianos, alemães, indígenas, portugueses e outros. A base econômica predominante é a agropecuária, com destaque na produção de milho, soja, criação de suínos e gado de leite (segundo a prefeitura municipal).

A coleta de dados foi desenvolvida no período de março e abril de 2018, por meio de entrevistas com uso de questionário semiestruturado, *in loco*. Os entrevistados receberam inicialmente as orientações e assinaram os termos de consentimento livre e esclarecido.

As questões abertas permitiram que o entrevistado tivesse liberdade para expor seus conhecimentos sobre o assunto. Os dados coletados descrevem sobre a indicação terapêutica popular da planta, informações de uso, forma de preparo e parte utilizada. Os dados foram registrados em planilha.

Para a pesquisa bibliográfica foram estabelecidos os descritores para a pesquisa, definidos como “fitoterapia”, “Gengibre” e “Calêndula”. Para a definição da plataforma de busca foi, primeiramente, pesquisado nas bases de dados, Scielo e Biblioteca Virtual de Saúde, utilizou-se ainda a base de dados Google Acadêmico.

Após a leitura dos títulos, estabeleceram-se os critérios de exclusão, apresentados como: não corresponder ao público alvo, apresentar assunto diferente, estudos na categoria de teses e dissertações ou trabalhos de conclusão de curso.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Característica dos Usuarios de Fitoterapia

Os entrevistados são considerados membros de sociedade tradicional, com saberes passados de geração para geração de forma oral. Responderam a entrevista, 20 profissionais das diferentes áreas, ambos residentes na zona urbana dos municípios. Entre os entrevistados observou-se que 60% foram mulheres, com idades variando de 18 a 55 anos (média de 32 anos).

Os resultados demonstram que pessoas de diferentes idades, profissões, culturas e hábitos possuem métodos de medicina popular semelhantes. Isso se deve a necessidade de buscar substitutivos mais baratos nos cuidados a saúde, podendo ocasionar o uso

errôneo de algumas espécies vegetais ocasionalmente.

Dos entrevistados, 55% deles possuíam ensino superior completo, 40% ensino médio completo e 5% deles ensino fundamental completo. A formação profissional observada, também foi distinta, conforme, assim como descritas no gráfico 01.

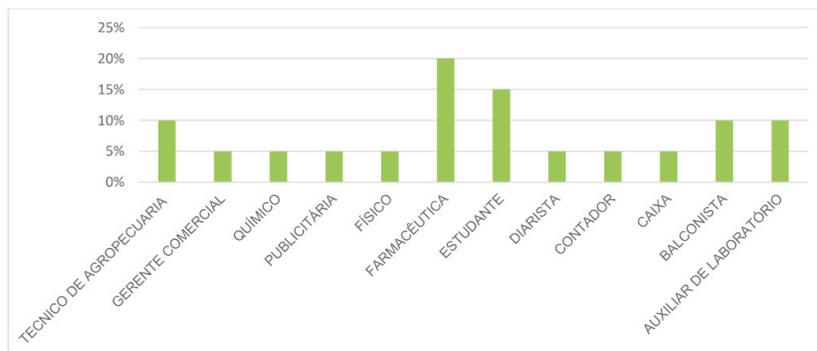


Gráfico 01: Percentual de entrevistados por profissão.

Fonte: as autoras (2018).

O profissional farmacêutico, profissional com maior percentual de entrevistados, possui em sua graduação grande conhecimento do uso da fitoterapia, o qual foi possível verificar no resultado da entrevista, sendo que, citaram uso de d

Durante a pesquisa mais de 30 nomes de espécies de plantas foram citadas sendo de uso rotineiro, as quais, as dez mais citadas foram descritas no gráfico 02. Os resultados foram expostos em gráfico e as plantas selecionadas para serem descritas.

A Calêndula (*Calendula officinalis*) e Gengibre (*Zingiber officinale*) foram escolhidas para revisão de literatura não por terem sido as mais citadas, mas por possuírem atualmente grande potencial terapêutico.

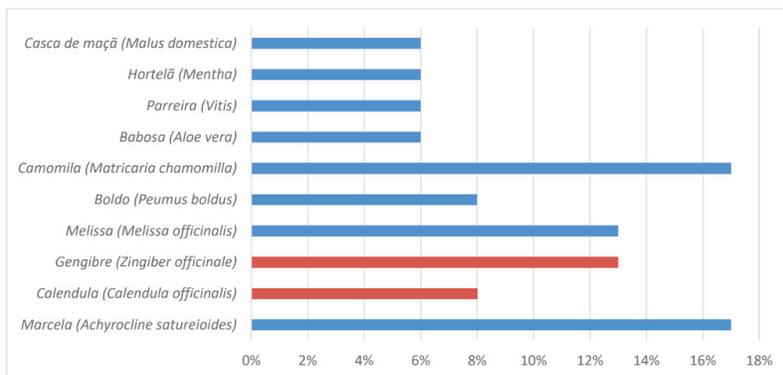


Gráfico 02: Plantas de uso popular citadas pelos entrevistados

Fonte: as autoras (2018).

De acordo com os dados, 8% dos entrevistados fazem uso da *Calendula officinalis* e 13% deles usam *Zingiber officinale*. Eles citaram como forma de uso mais frequente a forma de infusão, uso tópico e tinturas, e apesar de possuírem profissões e escolaridade distintas, foi possível verificar que a forma de consumo e preparo dessas espécies de plantas é semelhante, o que se deve a passagem de conhecimento de geração para geração, que ainda na região Oeste de Santa Catarina se mantém ativa.

Outras plantas não listadas no gráfico também foram citadas durante as entrevistas, como: Alho (*Allium sativum*, *Allium sepa*), Noz moscada (*Myristica fragrans*), Guaco (*Mikania glomerata*), Orégano (*Origanum vulgare*), Espinheira Santa (*Maytenus ilicifolia*), Flor de laranjeira (*Citrus sinensis*), Cavalinha (*Equisetum*), Chá verde (*Camellia sinensis*), Alecrim (*Salvia rosmarinus*), Carqueja (*Baccharis trimera*), entre tantas outras.

3.2 Levantamento bibliográfico

3.2.1 *Calendula officinalis*

A flor da *Calêndula Officinalis* da família Asteraceae e além de ser uma planta ornamental, tem propriedades medicinais e culinárias, pois possui flores bem coloridas e fazem combinação com pratos decorados por serem comestíveis (LORENZI, 2002).

É uma espécie que desde o ano de 2009 possui reconhecimento do Ministério da Saúde como fonte de propriedades fitoterápicas e faz parte da composição de diversos produtos para pele e cabelos, principalmente. Sendo que, sua composição química é basicamente: Óleo Essencial, Saponinas, Carotenoides, Flavonoides, Álcoois Triterpênicos Pentacíclicos, Polissacarídeos, Ácido Málico, Taninos, Poliacetilenos, Esteróis e Ácido Salicílico (GAZOLA et al., 2014).

Espécie oriunda do Mediterrâneo, a *Calêndula Officinais* é cultivada em toda a Europa, onde está visível o ano todo e, principalmente em jardins que expõem plantas ornamentais. É bastante sensível à falta de água nos períodos de estiagem e isso reduz significativamente sua produtividade, e por esse motivo é necessário um sistema de irrigação (LORENZI, 2002; GAZOLA et al., 2014).

Utilizada pela sua ação cicatrizante e reepitelizante a *Calêndula Officinais*, atua junto com as mucilagens, flavonoides, triterpenos e carotenos. São estes componentes que ativam o metabolismo das glicoproteínas e o tecido colágeno. A combinação entre os unguentos de extratos florais de Calêndula e 5% com a alantoína favorece a epitelização em feridas de modelos experimentais em ratos, tornando visível a intensidade do metabolismo de glicoproteínas, nucleoproteínas e fibras colágenas durante o tempo regenerativo tissular (SIMÕES, 1999; GAZOLA et al., 2014; BRASIL, 2016).

Segundo Wendt (2005), chá de infusão da *Calendula officinalis* no tratamento empírico da conjuntivite, faringite, aftas, estomatite e outras informações da pele e das mucosas é muito efetivo e cita que, o uso de folhas e flores da calêndula durante a guerra civil americana (1861-1865) no tratamento de feridos foi um marco, dado ao poder cicatrizante, anti-inflamatório e antisséptico apresentados. E assim como citado por Fonseca (2010), na medicina popular o uso da *Calendula officinalis* também pode ser na apresentação de extratos, bálsamos, pomadas ou administração oral.

Alguns estudos na Grã-Bretanha mostraram a indução da microvascularização dos extratos aquosos das flores de calêndula ao serem aplicados em feridas de pele, contribuindo para a cicatrização mais rápida. Outra situação se apresentou na Rússia, onde alguns preparados estéreis a base de extratos de Calêndula aliviou sinais de conjuntivite crônica e outras inflamações crônicas de forma significativa em ratos (SIMÕES, 1999).

No caso do óleo essencial, demonstra possuir propriedades antissépticas, principalmente diante do *staphylococcus aureus* e *streptococcus fecalils*. Se utilizado junto com os flavonoides, o óleo essencial tem ação colerética na vesícula biliar. Os flavonoides facilitam a atividade estrogênica, a que regula o ciclo menstrual, e também possui ação anti-inflamatória junto aos esteróis. A Calêndula tem utilidade também em casos de periodontopatias (TESKE, TRENTINE, 1995; SIMÕES, 1999; GONÇALVES et al., 2010).

As indicações da Calêndula estão mais direcionadas para o uso tópico como no tratamento de irritações cutâneas, picadas de insetos, prevenção de assaduras, tratamento da acne, queimaduras superficiais, gengivites, furúnculos, dermatites esfoliativas (TESKE, TRENTINE, 1995; GONÇALVES et al., 2010).

O uso interno é apenas na regulação da menstruação, como atenuante de espasmos gástricos e intestinais, uso de parasitose, estimulante da atividade hepática e biliar. Na forma homeopática, atua na cicatrização de feridas de pouco pus e é utilizada em outras indicações por profissionais da área (TESKE, TRENTINE, 1995; SIMÕES, 1999; GONÇALVES et al., 2010).

Para Simões (1999), a Calêndula, se for utilizada em doses elevadas pode provocar depressões e náuseas. Se for fresca pode causar dermatite de contato. Os testes de toxicidade aguda e crônica feitos em animais mostraram que doses superiores a 50 mg/kg de extrato de Calêndula não causam modificações histopatológicas nem sintomas de toxicidade. *Calendula officinalis* pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis, especialmente aqueles que já tiveram histórico de hipersensibilidade a outras espécies da família *Asteraceae*.

3.2.2 *Zingiber officinale*

O *Zingiber officinale* é uma planta conhecida pelo seu sabor picante e sua fama vem desde a antiguidade, época em que era muito apreciada e utilizada para a fabricação de doces e xaropes, mas principalmente, no preparo de medicamentos. Diversas propriedades dessa planta foram testadas em estudos científicos, salientando-se atividades como: anti-inflamatórias, antiemética e antináusea, antimutagênica, antiúlcera, hipoglicêmica, antibacteriana, entre outras (RODRIGUES; LIRA, 2013).

O *Zingiber officinale* é uma erva rizomática procedente do sudoeste da Ásia e do Arquipélago Malaio. Na parte externa, sua coloração vai do amarelo couro à marrom brilhante, estriado na longitudinal, por vezes fibrosas com terminações conhecidas como “dedos” que surgem obliquamente dos rizomas, achatadas e curtas. É uma excelente fonte de vitamina B6, potássio, magnésio e cobre. Aumenta a imunidade por ser antioxidante e tem bons efeitos na pele e cabelo (SILVA et al., 2017).

E assim como citado por Silva et al. (2017), possui ação terapêutica como antimicrobiano, anti-inflamatório, antipirético, diurético, antioxidante. Combate também problemas reumáticos e artrite.

O *Zingiber officinale*, segundo o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira (2011), é também indicado para casos de: asma, bronquite, dores de cabeça, rouquidão, antinauseante, enjoo de viagem, reumatismo, analgésico, antipirético, cólica, menorragia, anti-hepatotóxica. E de acordo com pesquisa de Camargo (2006), foi verificada também a capacidade anti-inflamatória do edema da pele de ratos percebendo-se que o composto oleorresinoso, se for aplicado corretamente, diminui o edema.

Possui o estrato cetônico que oferece atividade antiedematogênica e analgésica em estudos com ratos Wistar, nesse sentido, o *Zingiber officinale* oferece a capacidade de diminuir os efeitos do metabolismo do ácido araquidônico. Em outras pesquisas comprovou-se que o *Zingiber officinale* foi capaz de diminuir lesões gástricas provenientes do HCL/etanol em ratos, prevenindo também a atividade ulcerogênica (LIMA, 2003).

Existem muitas propriedades farmacológicas no *Zingiber officinale* que agem nos sistemas digestivos, cardiovascular e nervoso central. É um estimulante para o trato gastrointestinal, aumentando os movimentos peristálticos e tonificando o músculo intestinal.

Não apresenta efeitos colaterais diante de outras drogas antieméticas, por esse motivo, o interesse no *Zingiber officinale* para uso antiemético vem aumentando (RODRIGUES; LIRA, 2013; BRASIL, 2016).

Uma pesquisa apontou pessoas que consumiram *Zingiber officinale* ou placebo diariamente, durante esse tempo praticaram exercícios de grande força nos braços, 25% de quem consumiu o *Zingiber officinale* relatou menos dores e inflamações relativas a essas atividades (SILVA et al., 2013).

Segundo Lima (2003) e Rodrigues e Lira (2013), o *Zingiber officinale* não apresenta efeitos colaterais se for tomada em doses terapêuticas. Porém, apesar dos benefícios citados, em alguns casos a utilização do *Zingiber officinale* é contraindicada, como por exemplo, a ingestão de altas posologias por hipertenso e em caso de cálculos biliares, a droga só deve ser utilizada com orientação médica.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de plantas medicinais vem se popularizando exponencialmente, e algumas plantas estão ganhando espaço devido suas ações terapêuticas, como é o caso da pesquisa acima, realizada no Oeste de Santa Catarina, onde é possível ressaltar a crescente procura por meios de tratamento menos invasivos, os quais a medicina atual vem proporcionando.

A explicação da origem e utilização dessas plantas tem impacto positivo na área farmacêutica, como é o caso da utilização da *Calendula officinalis* e *Zingiber officinale*, que além do uso empírico, em grande parte dos casos como citado pelos entrevistados, possuem propriedades importantes de auxílio e cura de diversas patologias descritas na literatura.

Porém, vale ressaltar que nem tudo que é natural faz bem, e todo o excesso é desnecessário e maléfico, portanto a indicação de um profissional da saúde com conhecimento é de extrema importância.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Mara Zélia de **Plantas Mediciniais**. 3. ed. Salvador: Edufba, 2011. 221 p.

BERTOL, ALINE. **As Ervas Mediciniais nas Práticas de Curadores Populares em Municípios da AMAI**, Relatório de pesquisa apresentada a UNOESC, edital de pesquisa PIBIC 2013 p. 84.

BRASIL, 2006. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 60 p. – (Série B. Textos Básicos de Saúde).

BRASIL, 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Anvisa, 2011. 126p.

BRASIL, 2016. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Memento Fitoterápico. Brasília: Anvisa, 2016. 115p.

BRUNING, Maria Cecília Ribeiro, et al. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, 17(10):2675-2685, 2012.

BUENO, C. S.O. et al. O uso de ervas medicinais no oeste de santa catarina: transmissão de conhecimento entre as gerações In: Seminário Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão e Mostra Universitária, 2014, Xanxerê. **Seminário Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão e Mostra Universitária**. Joaçaba: UNOESC, 2014. v.4. p.448 – 448

CAMARGO, L. C. S. Efeito anti-inflamatório do extrato de Zingiber officinale aplicado por fonoforese sobre o edema de pata de ratos. São José dos Campos, v. 1, 2006.

FONSECA Y M. Avaliação da atividade fotoquimiopreventiva do extrato de calêndula. 2010.

GAZOLA, Amanda Monique, et al. O USO DA Calendula officinalis NO TRATAMENTO DA REEPITELIZAÇÃO E REGENERAÇÃO TECIDUAL. **Revista UNINGÁ Review**. Vol.20,n.3,pp.54-59 (Out - Dez 2014).

GONÇALVES WV. VIEIRA MC. ZÁRATE NAH. RODRIGUES WB. LUCIANO TA. CANEVALI TO. Diferentes Densidades de Plantas no Cultivo de Calêndula. Dourados. Agronomia da UFGD. 2010.

LEMOS JÚNIOR, H.P; ALVES DE LEMOS, A.L. Gengibre. Revista Diagnóstico e Tratamento, São Paulo, p. 174-178, 2010.

LIMA, M. O. Efeito do tratamento com extratos hidroalcolico e catonico do rizoma do Zingiber officinales (gengibre) no modelo experimental de pleurisia induzida por BCG em camundongos. São José dos Campos, 2003.

LORENZI, H; MATOS, F. J. A. Plantas Medicinais no Brasil. 2002.

LUCIO, I. B.; FREITAS, R. J. S.; WASZCZYNSKYJ, N. Composição físico-química e aceitação sensorial da inflorescência de gengibre orgânico (Zingiber officinale Roscoe). Revista Ciência e Tecnologia de Alimento, Campinas, 2010.

MACIEL, Victor. Uso de fitoterápicos e plantas medicinais cresce no SUS. 2016. *Disponível em:* <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/24205-uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>.

MARTINS, Cleverson Antônio Ferreira; GASPARETTO, João Cleverson; OTUKY, Michel Fleith; PONTAROLO, Roberto; HAYASHI, Sirlei Sayomi. Ethnobotanical and Scientific Aspects of Malva Sylvestris L.: a millennial herbal medicine. **The Journal Of Pharmacy And Pharmacology**. Belfast, Uk, p. 172-189. 04 nov. 2011.

RODRIGUES, M. L.; LIRA, R. K. Perfil Fitoquímico e Biológico do Extrato Hidroalcolico dos Rizomas do Gengibre (Zingiber officinale Roscoe). **Revista de Saúde e Biologia**, Paraná, v. 8, n. 1, p. 44-52, 2013.7

SILVA, A; MARTINS, H.; SILVA, M. V. S.; ANDRADE, M. A.; MAUES, C.; ABREU, E.; TOMAZ, J.; AZONSIVO, R.; SILVA, G. Propriedades Terapêuticas (Zingiber officinale R.). **Portal de Plantas Mediciniais e Fitoterápicas** - Boletim Fitoterápico Gengibre (Zingiber officinale R.), Pará, v. 1, ed. 1, 2017.

SIMÕES, C. M. O; et al. Farmacognosia da Planta ao Medicamento. 1999.

TESKE M. TRENTINE AM. Compêndio de fitoterapia. Curitiba. Ingra. 1995; 66-8.

WENDT S B T. Comparação da Eficácia da Calêndula e do Óleo de Girassol na Cicatrização por Segunda Intenção de Feridas em Pequenos Animais. **UFPR**. Pós-graduação em ciências veterinárias. 2005.

UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA TRATAMENTO DE ENXAQUECA CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 22/09/2020

Rosinei Pegorett

Faculdade Integrada do Carajás
Redenção – Pará
<http://lattes.cnpq.br/4352071410013087>

Mariana Pereira dos Santos

Faculdade Integrada do Carajás
Redenção – Pará
<http://lattes.cnpq.br/5213227004528706>

Jessica Batista de Jesus

Faculdade Integrada do Carajás
Redenção – Pará
<http://lattes.cnpq.br/6515701458229256>

Annanda Carvalho dos Santos

Faculdade Integrada do Carajás
Redenção – Pará
<http://lattes.cnpq.br/4377307295236952>

RESUMO: O estudo em tela é uma análise quanto a utilização da Neurotoxina Botulínica do tipo A para o tratamento de Enxaqueca Crônica. O eixo norteador do estudo é a análise de como a literatura considera a utilização da substância supradita para o tratamento da Enxaqueca. O estudo é caracterizado como um estudo de revisão bibliográfica, utilizando método de análise dialética, não separando as dimensões quantitativas e qualitativas. Foram pesquisados estudos publicados no Banco de Dissertações e Teses de Mestrado e Doutorado

da CAPES, na plataforma Scielo Brasil, e na PubMed, a Biblioteca Nacional de Medicina do Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, dos Estados Unidos. Foram considerados estudos que evidenciassem a utilização da Neurotoxina Botulínica para o tratamento da Enxaqueca Crônica nos últimos cinco anos. Como resultados, observou-se uma baixa produção nacional frente aos estudos internacionais. Os estudos publicados podem ser divididos em três categorias de análise, sendo Estudos a Longo Prazo, Estudos Comparativos e Estudos de Eficácia. Os estudos são unânimes em considerar a NTB-A como um importante aliado no tratamento clínico da Enxaqueca Crônica.

PALAVRAS - CHAVE: Neurotoxina Botulínica do tipo A; Enxaqueca Crônica; Dor.

USE OF TYPE A BOTULINIC TOXIN FOR TREATMENT OF MIGRAINE CHRONIC: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The study on screen is an analysis regarding the use of Type A Botulinum Neurotoxin for the treatment of Chronic Migraine. The guiding axis of the study is the analysis of how the literature considers the use of the aforementioned substance for the treatment of migraine. The study is characterized as a literature review study, using a dialectical analysis method, not separating the quantitative and qualitative dimensions. Studies published in the Bank of Dissertations and Master and Doctoral Theses of CAPES, on the Scielo Brazil platform, and PubMed, the National Library of Medicine of the National Center for

Information on Biotechnology, in the United States, were searched. Studies that showed the use of Botulinum Neurotoxin for the treatment of Chronic Migraine in the last five years were considered. As a result, there was a low national production compared to international studies. Published studies can be divided into three categories of analysis, Long-Term Studies, Comparative Studies and Efficacy Studies. Studies are unanimous in considering NTB-A as an important ally in the clinical treatment of Chronic Migraine.

KEYWORDS: Botulinum neurotoxin type A; Chronic migraine; Ache.

1 | INTRODUÇÃO

A Neurotoxina Botulínica do tipo A, ou NTB-A, é uma substância pertencente ao composto geral das Neurotoxinas Botulínicas. Como poderá ser observado adiante, neste estudo, a mesma foi descoberta por acaso, em uma situação de contaminação em humanos a partir de intoxicação pelo consumo de alimentos defumados. A toxina também é retratada na literatura agrária como sendo causadora do Botulismo, que atinge diversos animais de criação em fazendas. A mesma também já foi utilizada em estudos como arma de guerra e outras finalidades diversas. No entanto, a partir do momento que foi registrada como um medicamento, devido ao seu alto potencial tóxico e especificidade clínica, a mesma passou a ter seu uso regulamentado em processos clínicos de estética, tratamentos de espasmos, dores, e outros acometimentos.

Nesse contexto, quando a NTB-A se alinhou em uma perspectiva de tratamento de dores, a mesma se tornou uma importante alternativa para o tratamento clínico da Enxaqueca Crônica, doença que atinge parcela considerável da população brasileira e mundial. Para além disso, se apresenta como um substituto eficaz as altas cargas de drogas analgésicas que são utilizadas para o tratamento das dores, inclusive por um processo de automedicação, que pode acabar por se tornar, agravar ou até desenvolver um problema ainda maior na saúde do paciente.

A partir de leituras prévias e apropriação de conhecimento já produzido, é possível observar que existe uma baixa produção científica sobre o assunto, sendo mais predominante a discussão desta temática em Universidades do exterior, como Estados Unidos, por exemplo. Tal fato pode se dar por diversos motivos. Um deles pode ser a alta parcela de investimento em inovações tecnológicas e pesquisas científicas. Porém, de modo geral, a pesquisa não buscará unicamente quantificar as produções científicas, mas sim analisa-las no seu cerne, suas proposições. As hipóteses, como já pode-se observar de maneira implícita, são as de que as produções são em pequena quantidade.

Este estudo não se delimita em uma proposta de apenas responder uma pergunta ou questionamento. Para além disso, busca-se apropriar-se de conhecimento científico historicamente elaborado e também na produção de conhecimento que possa nortear e embasar estudos futuros. No entanto, pontualmente, o objetivo central deste estudo centra-se em avaliar a literatura em busca de informações sobre a utilização da Toxina Botulínica

do tipo A para o tratamento de enxaquecas crônicas. Nesse sentido, desponta-se o questionamento que guia todo o desenvolvimento deste estudo, qual seja: Como a literatura disponível observa a utilização da Neurotoxina Botulínica do tipo A para o tratamento da Enxaqueca Crônica?

Para alcançar o objetivo central deste estudo foi necessário que, pormenorizando, fossem estabelecidas etapas que nos auxiliaram no processo de construção deste conhecimento, quais sejam:

- Realizar um levantamento bibliográfico no banco de Dissertações e Teses da CAPES;
- Realizar levantamento bibliográfico na Página Scielo Brasil, indexador de estudos científicos;
- Realizar levantamento bibliográfico no PubMed, indexador da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos;
- Selecionar estudos que enunciem a utilização da Toxina Botulínica do tipo A e sua utilização para o tratamento das complicações aqui anunciadas;
- Categorizar os estudos selecionados, para que se possa ter um panorama dessas produções;
- Verificar a Metodologia do estudo e as conclusões nas quais os mesmos chegaram.

O presente estudo se situa na necessidade iminente de compreensão quanto a utilização da substância denominada Neurotoxina Botulínica do tipo A – NTB-A. É antecipadamente sabido que os resultados obtidos a partir do uso de tal substância no corpo podem apresentar resultados satisfatórios. Nesse sentido, busca-se, mais a fundo, uma utilização com fins para além da estética, visando sanar problemas fisiológicos e crônicos que atacam constantemente uma parcela significativa da população brasileira. Justifica-se também na constante e crescente demanda por conhecimentos científicos que embasem a atuação de profissionais farmacêuticos nos diversos setores do mercado onde existe uma demanda do seu conhecimento e, este, deve necessariamente estar pautado na ciência.

Para além do que fora supradito, este estudo, a partir das análises realizadas, poderá fornecer também outros caminhos para a pesquisa científica. Focado na análise quanto os efeitos da utilização da Toxina Botulínica do tipo A, pode, a partir do resultado, auxiliar em pesquisas que venham contribuir com a divulgação deste conhecimento e a ampliação do acesso da população a este procedimento, e até mesmo estimular novas pesquisas que aprimorem esta utilização.

Este estudo foi construído com base em um processo metodológico rigoroso de pesquisa bibliográfica e análise de conteúdo. Como já pode ser observado, acima foram

supracitados objetivos, justificativa, hipóteses e também um apanhado geral sobre o conteúdo. Adiante, veremos um marco teórico geral sobre a utilização da toxina botulínica com fins clínicos, as especificações metodológicas deste estudo, como abordagem, tipo de pesquisa, universo da pesquisa, fontes de informação e técnica de levantamento e análise. Logo depois, serão apresentados estudos sobre as migrêneas e seus tratamentos consuetudinários, bem como estudos que evidenciem a Toxina Botulínica do tipo A no tratamento da dor. Em seguida, é apresentado os resultados deste estudo, a partir da análise da bibliografia levantada na pesquisa e, por fim, as considerações finais e conclusão do estudo. Importante ressaltar que, por conclusão, entende-se que é um desfecho pontual, e não definitivo. A intenção deste trabalho não é findar os estudos, mas sim fornecer aporte teórico para iniciar novas discussões e pesquisas sobre o assunto.

2 | NEUROTOXINA BOTULÍNICA

Para iniciarmos qualquer discussão sobre um assunto, é necessário que, primeiramente, compreenda-se sobre o que está sendo discutido. Neste estudo, especificamente, isso significa compreender o que é a toxina botulínica e, neste momento, essa compreensão perpassa por entender sua origem, suas primeiras utilizações, seus mecanismos de ação e seus efeitos e também as possíveis reações que podem ser desencadeadas.

Portanto, iniciando nossa análise, observa-se que a Toxina Botulínica tipo A é originária das Neurotoxinas Botulínicas (NTB). De Melo Sposito (2009) afirma que é uma Neurotoxina produzida por um tipo de bactéria anaeróbia, chamada *Clostridium Botulinum*, e que são, atualmente, as toxinas mais potentes de que se tem ciência. Conforme evidenciado por Colhado, Boeing e Ortega (2019) o primeiro relato sobre essa toxina é também o relato da primeira descrição do Botulismo (que é o envenenamento pela toxina botulínica). Poli MA (2002) apud De Melo Sposito (2009) evidencia que é justamente por conta da alta toxicidade e os mecanismos de ação que são extremamente específicos que a mesma tem tanta periculosidade no manejo e, ao mesmo tempo, tanta utilidade nas ciências médicas. Tal fato, conforme mostrado nos estudos de Colhado, Boeing e Ortega (2019), foi percebido após Justinus Kerner uma série de mortes derivadas da intoxicação por um veneno encontrado em salsichas defumadas. Conforme Setler (2002) apud Colhado, Boeing e Ortega (2019 p.367) “Oito sorotipos imunologicamente distintos têm sido identificados. Destes, sete sorotipos: A, B, C1, D, E, F e G são neurotoxinas (outra TxB, a C2, é também produzida pelo *C. botulinum*, mas não é neurotoxina)”

Já na área da saúde humana, as primeiras utilizações da Neurotoxina Botulínica como medicamento é datada de 1981, conforme apontado por Sposito (2009), e utilizada para o tratamento de estrabismo. No entanto, conforme apontado pela mesma autora, somente após 1989 a Food and Drug (FDA) aprovou a utilização do BOTOX.

Em uma pesquisa aprofundada pelas plataformas de publicação de artigos e estudos, é possível visualizar diversos estudos quanto a utilização da Toxina Botulínica com as mais diversas finalidades. Isso pode ser observado nos estudos de Amantéa et. al. (2003) para o tratamento de dor e disfunção temporomandibular, em Toledo (2007) associando a aplicação da toxina botulínica a terapia miofascial para tratamento de pacientes com paralisia facial, também para a redução da salivação em pacientes acometidos por esclerose lateral amiotrófica, visto em Manrique (2005), associada a fisioterapia para o tratamento de diplegia espástica, estudado por Camargos et. al (2007) e também na Odontologia, conforme evidenciado por Marciano, Aguiar, Vieira e Magalhães (2014).

Destarte, a NTB-A vem se consolidando na literatura farmacológica como um importante ativo para o tratamento das mais diversas patologias. Uma delas, a Enxaqueca Crônica, ainda é pouco discutida no cenário nacional, mas já apresenta elementos suficientes na literatura internacional quanto ao seus mecanismos de ação, eficácia, tolerabilidade, custos e efeitos a longo prazo.

A NTB-A age diretamente nas sinapses colinérgicas, causando um bloqueio na liberação de acetilcolina e, conseqüentemente, diminuindo a ação de contração muscular, como pode ser visto em Colhado, Boeing e Ortega (2009) e Sposito (2004; 2009). Dessa maneira, com a aplicação da toxina, a mesma age diretamente no local da dor e pode auxiliar a coibir os mecanismos que causam o surgimento das dores. A partir dessas considerações, este estudo estará pautado em verificar a literatura e investigar a utilização da substância para o tratamento da enxaqueca crônica, como já abordado anteriormente.

3 | MATERIAIS E MÉTODOS

É importante iniciar este tópico evidenciando a necessidade epistemológica de prezar pelo método e pelo rigor científico. Em qualquer âmbito da pesquisa, em qualquer vertente do conhecimento, seja ele na Saúde, Educação, Artes, Ciências Sociais ou Exatas, a produção deste conhecimento deve sempre estar pautada em um método, o qual, necessariamente, deve ser norteado e validado pelo rigor científico. Esse método e esse rigor são os elementos fundamentais que darão a garantia de uma pesquisa que, apesar de partir do senso comum, como todo o conhecimento produzido pela humanidade, agora é científico, faz parte da ciência e, assim sendo, pode ser contestado também de maneira científica.

Este estudo, a partir da metodologia aqui definida e defendida como fundamental para sua construção está passível de contestação e, apenas a partir da definição do método, é possível que tal estudo possa ser passível de refutação. A garantia da fidelidade das informações aqui contidas está na escola pelo método e pelo rigor científico.

A abordagem metodológica deste estudo não se delimitará na dicotomia quantitativo – qualitativo. Este estudo compreende que os fenômenos aqui discutidos não estão

passíveis de classificação em apenas uma dimensão de categoria analítica, observando que, deste modo, eles são entendidos de maneira dialética onde, necessariamente uma quantidade expressa uma qualidade e, de maneira inversa, uma qualidade expressa determinada quantidade. Tal abordagem se caracteriza como uma abordagem dialética, proposta por autores de teorias críticas, como, por exemplo Cheptulin (2004). Nesse sentido, evidenciamos que este estudo apresentará as informações manifestadas tanto em quantidade quanto em qualidade, no entanto, as análises feitas não se pautarão na dicotomia de ambos, mas sim em uma análise mais profunda e crítica do assunto.

Este estudo se caracteriza como uma pesquisa bibliográfica e exploratória. De acordo com Marconi e Lakatos (2018), a pesquisa bibliográfica se define por se propor a analisar elementos que já receberam tratamento científico e foram disponibilizados de maneira aberta, podendo ser publicações avulsas, artigos científicos em periódicos, jornais, livros, dissertações e teses em repositórios e outros instrumentos que, como supradito, já tenham recebido tratamento científico. Para Severino (2016), nesse tipo de pesquisa o pesquisador constrói conhecimento a partir das contribuições científicas de outros autores. Este estudo também se consolida como uma pesquisa exploratória pois busca levantar as informações sobre a utilização da Toxina Botulínica do tipo A no tratamento da Enxaqueca Crônica.

Como universo da pesquisa deste estudo, estabelecemos o Banco de Dissertações e Teses de Mestrado e Doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, por ser um importante repositório de estudos com alto grau de relevância e contribuições acadêmicas no Brasil; a plataforma Scielo Brasil, onde foram pesquisados estudos sobre o tema proposto que tenham sido publicados no idioma brasileiro e, por último, a plataforma PubMed, indexador da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos.

Como fontes de informação foram utilizados artigos que enunciavam, no título, a utilização da Toxina Botulínica no tratamento da Enxaqueca Crônica. Como poderá ser visto nos resultados deste estudo, no Brasil as publicações sobre o assunto são escassas, por esse motivo, incluiu-se, na pesquisa, o descritor “dor de cabeça”, para ampliar o material de análise.

Os critérios gerais para seleção dos trabalhos são a) conter, no título, os descritores Toxina Botulínica e Enxaqueca Crônica; b) Terem sido publicados nos últimos cinco anos (posterior a 2016), e c) Ser resultado de Ensaio Clínicos. É importante destacar que, em todas as hipóteses, para efeitos deste estudo, os tratamentos referem-se à humanos e, portanto, considera-se estudos feitos com humanos. Os critérios aqui estabelecidos visam corroborar com uma seleção específica e atualizada de estudos sobre o tema abordado neste trabalho.

No Banco de Dissertações e Teses da CAPES foram encontrados cinco estudos relacionados ao tema. No entanto, apenas um (01) atendia todos os critérios. Os outros

quatro estudos foram publicados com data anterior ao 2016. Na plataforma Scielo Brasil, as pesquisas foram realizadas da mesma maneira, e não foram localizados estudos com os critérios supracitados. Na plataforma PubMed, o descritor utilizado, apesar de ser o mesmo que o utilizado no Banco de Dissertações e Teses da CAPES, foi digitado em inglês, pelo fato da plataforma ser ambientada neste idioma e, devido a isso, os trabalhos também são publicados neste idioma. Foram localizados 17 estudos a partir dos critérios estabelecidos.

4 | RESULTADOS E DISCUSSÕES (3P)

A partir das pesquisas realizadas com os critérios pré-estabelecidos, foram encontrados diversos estudos com alto potencial para o desenvolvimento deste estudo. Quantificando, foram encontrados 17 estudos na plataforma PubMed, e 01 estudo no banco de Dissertações e Teses da CAPES e nenhum estudo no Scielo Brasil. Lembrando que alguns critérios foram estabelecidos para a coleta de fontes de informações. Os estudos encontrados serão apresentados abaixo, em um quadro, para uma visão panorâmica. Para efeitos de melhor compreensão, os trabalhos publicados em língua estrangeira serão apresentados com os títulos em português, a partir de uma tradução literal. Os títulos originais serão apresentados nas referências deste estudo. Sendo assim, segue:

Plataforma	Título do Estudo	Ano
Scielo Brasil	NÃO HÁ ESTUDOS PUBLICADOS	-/--/-
CAPES	Toxina botulínica versus laser de baixa potência no tratamento de enxaqueca crônica	2016
PubMed	Retirada aguda e toxina botulínica A na enxaqueca crônica com uso excessivo de medicamentos: um ensaio clínico duplo-cego randomizado	2019
PubMed	Experiência com toxina botulínica na enxaqueca crônica	2018
PubMed	Toxina botulínica A (BT-A) versus terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) no tratamento da enxaqueca crônica: uma comparação	2018
PubMed	Estudo prospectivo monocêntrico do efeito sustentado da toxina botulínica A incobotulínica (XEOMIN®) na enxaqueca refratária crônica	2018
PubMed	O tratamento miofascial e de ponto-gatilho reduz a dor e a ingestão de analgésicos em pacientes submetidos à injeção de onabotulinumtoxinA devido à enxaqueca crônica intratável?	2018
PubMed	Estudo de longo prazo da eficácia e segurança de OnabotulinumtoxinA para a prevenção da enxaqueca crônica: estudo COMPEL	2018
PubMed	Efeitos do tratamento com onabotulinumtoxinA para enxaqueca crônica em comorbidades comuns, incluindo depressão e ansiedade	2019
PubMed	Segurança e tolerabilidade a longo prazo do tratamento com onabotulinumtoxinA em pacientes com enxaqueca crônica: resultados do estudo COMPEL	2019

PubMed	Estudo FORWARD: Avaliando a Eficácia Comparativa de OnabotulinumtoxinA e Topiramato para Prevenção de Cefaléia em Adultos com Enxaqueca Crônica	2019
PubMed	[Eficácia de diferentes doses de botox no tratamento da enxaqueca crônica]	2017
PubMed	Prognóstico após a descontinuação da terapia com onabotulinum A em pacientes com enxaqueca crônica "super-responsiva"	2019
PubMed	O impacto da onabotulinumtoxinA nos dias de dor de cabeça severa: análise agrupada do PREEMPT de 56 semanas	2017
PubMed	OnabotulinumtoxinA melhora a qualidade de vida e reduz o impacto da enxaqueca crônica ao longo de um ano de tratamento: resultados agrupados do programa de ensaio clínico randomizado PREEMPT	2016
PubMed	Tratamento de onabotulinumtoxin-A em pacientes gregos com enxaqueca crônica	2016
PubMed	Análise de custo-efetividade de Erenumabe versus Onabotulinumtoxina A para Pacientes com Ataques Crônicos de Enxaqueca na Grécia	2019
PubMed	Efeitos de OnabotulintoxinA na habituação de respostas evocadas por laser na enxaqueca crônica	2016
PubMed	Estudo piloto de injeção esfenopalatina de onabotulinumtoxinA para o tratamento da enxaqueca crônica intratável	2017

Como pode ser observado, maioria esmagadora dos estudos são oriundos de uma plataforma estrangeira. É importante salientar que, na plataforma da CAPES, ainda que fosse retirado o critério de data de publicação, apenas cinco estudos teriam sido considerados para a análise, enquanto caso o mesmo ocorresse na plataforma PubMed, quarenta e três estudos passariam a ser considerados. Como já fora evidenciado anteriormente, este estudo não se aterá a discutir dimensões quantitativas ou qualitativas do levantamento bibliográfico separadamente, mas sim em um conjunto, buscando evidenciar as nuances desse processo.

Observa-se, portanto, uma baixa produção nacional publicada sobre o assunto. Isso não significa que esse conhecimento não vem sendo produzido ou que sua produção é baixa. Precisam ser levados em conta outros fatores, como, por exemplo, a baixa quantidade de periódicos específicos no Brasil e também os baixos índices de investimento em pesquisa científica. Se considerarmos, por exemplo, os programas de pós-graduação na área de Biociências e Farmácia, apenas oito programas brasileiros estão conceituados com nota 6 ou 7, avaliados e recomendados pela CAPES com excelência internacional. A baixa produção não pode ser atribuída a esse fator de maneira direta, mas associações devem ser feitas, à fins de rever a estrutura dos cursos e, também, a política de produção e divulgação do conhecimento.

Dando continuidade a análise dos estudos, podemos classificá-los em 3 dimensões de análise, quais sejam: Estudos Comparativos; Estudos de Eficácia e Estudos a Longo Prazo, como disposto no gráfico abaixo.

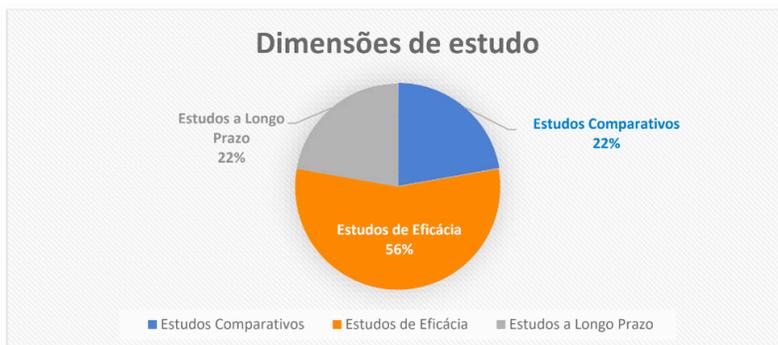


Gráfico 1 - Dimensões de Estudo

As categorias de estudo, como podem ser vistas, são classificadas em três principais. Visivelmente, a maior quantidade de estudos se configura como estudos de eficácia. Obviamente, a eficácia também perpassa pelas outras dimensões de estudo. As divisões aqui propostas estão assim feitas para facilitar a compreensão e análise dos trabalhos. Para compreendermos melhor os estudos em cada uma dessas categorias, podemos descrevê-los em tópicos separados e analisa-los conforme sua categoria.

4.1 Estudos a Longo Prazo

Nesta categoria, como o próprio subtítulo sugere, as análises consideram os estudos que verificavam a utilização da Neurotoxina Botulínica do tipo A para tratamento da Enxaqueca Crônica a longo prazo. Os estudos considerados para esta análise são quatro, no total. Todos os estudos são pesquisas realizadas com uma quantidade considerável de pessoas, de 700 a 1200 participantes. Todos os estudos foram realizados com prazo superior a um ano de duração. O tratamento com a NTB-A aconteciam em ciclos, sendo as aplicações realizadas em intervalos de, aproximadamente, doze semanas. Todos os estudos evidenciaram eficácia na utilização da substância em longo prazo. Blumenfeld et. al. (2018) concluem que a utilização da substância é consistente, eficiente, segura e tem tolerabilidade a longo prazo. Lipton et. al. (2016) evidenciaram, em seus estudos, que os efeitos da substância puderam ser notados durante todo o processo de tratamento

4.2 Estudos Comparativos

Nesta dimensão de análise, os estudos se valerem em identificar a utilização da NTB-A em comparação com outras substâncias. Quatro estudos compõem esta análise. No entanto, dois destes estudos são similares no título, teor, inclusive com mesma autoria, procedimentos e resultados. É válido destacar que um dos estudos é o único produzido e publicado no idioma português, na plataforma da CAPES, que atendia aos critérios de seleção. Sendo assim, consideraremos apenas um deles para análise.

Como supradito, os estudos avaliam a eficácia do uso da NTB-A em comparação

com outras substâncias. As pesquisas foram desenvolvidas com seres humanos, em uma amostragem que partia de 30 a 282 participantes. As comparações realizadas utilizaram Laser de Baixa Frequência e também substâncias como Topiramato e Erenumabe.

Quanto ao estudo que avaliou a utilização do Laser de Baixa Frequência, a conclusão é de que ambos são viáveis. De acordo com Loeb et. al. (2018) ambos os tratamentos reduzem os dias totais com dores de cabeça, a intensidade da dor e a ingestão exacerbada de medicamentos, que, como já visto anteriormente neste estudo, é um sério problema que acomete um percentual significativo da população brasileira. Nos outros tratamentos, com substâncias químicas, ambos apresentaram maior aceitabilidade pela utilização da NTB-A, tendo em vista a) viabilidade orçamentária e b) tolerabilidade. Em todos os estudos aqui observados, a utilização da NTB-A apresentou-se como uma importante alternativa, tanto no aspecto clínico quanto no comercial

4.3 Estudos de Eficácia

Como pode ser observado no gráfico, esta é a categoria com maior quantidade de estudos. Dez, no total. Todos os estudos buscaram evidenciar a eficácia da NTB-A ou derivados no tratamento da Enxaqueca Crônica. Os estudos foram desenvolvidos com uma população de amostragem variante, de dez a cem pacientes, incluindo homens e mulheres. Todos os estudos apresentaram resultados positivos, corroborando com o já visto anteriormente nas duas outras categorias de análise.

Como conclusão dos estudos, as propositivas eram de que o tratamento pode e deve, caso possível ser recomendado, tendo em vista sua tolerabilidade e seu pós tratamento que garante benefícios, em contraponto ao exacerbado uso de medicamentos para o mesmo problema. Castrillo Sanz et. al. (2018) alerta que o tratamento com NTB-A para a Enxaqueca Crônica não deve ser retardado, pois o mesmo apresenta melhores resultados se utilizado precocemente. Ion et. al. (2018) evidenciou, a partir de seus estudos com uma população amostral de sessenta e um participantes, que 46% deles reduziram consideravelmente a ingestão de drogas para Enxaqueca, e que, dessa mesma população mais da metade dos participantes apresentaram redução maior que 50% nos dias de dores de cabeça e também na intensidade das dores. Essas informações corroboram com os estudos de Blumenfeld et. al. (2019) e também de Naprienko et. al. (2017), que apresentaram resultados semelhantes na redução dos dias de dores de cabeça e também na intensidade.

Nesse sentido, em todos os estudos quanto a eficácia da utilização da NTB-A para o problema especificado, a mesma se apresentou como uma alternativa viável não apenas de maneira clínica, mas também econômica e social. Estudos como o de Ching, Tinsley e Rothrock (2019) mostraram que, além da eficácia durante o tratamento, a melhora poderia ser observada por pelo seis meses após a interrupção das aplicações.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS (1P)

De maneira direta e objetiva, observa-se que, como resultado final deste estudo, evidencia-se um alto aporte teórico de estudos que não apenas testaram, como também validaram a utilização da Neurotoxina Botulínica para o tratamento de Enxaquecas Crônicas e também de dores de cabeça. Os estudos, como pode ser visto acima, puderam ser classificados em três categorias de análise, sendo os Estudos a Longo Prazo, Estudos de Comparação e Estudos de Eficácia. Todos apresentaram resultados positivos e, como pode ser visto, os efeitos colaterais são quase nulos.

Respondendo efetivamente a pergunta que norteou este estudo, a literatura consultada para a realização deste estudo, a partir dos critérios estabelecidos previamente no percurso metodológico, propõe a utilização da NTB-A como uma importante alternativa clínica para o tratamento das Enxaquecas Crônicas. Todos os estudos consultados, sejam de comparação, efeitos a longo prazo ou eficácia, evidenciaram um potencial relevante de tolerância, efetividade no tratamento e perduração dos resultados obtidos, sendo possível, como visto nos resultados deste estudo, observar a permanência dos mesmos em até seis meses depois de findar as aplicações da NTB-A.

Outros elementos que, apesar de não serem especificamente os abordados no problema deste estudo em tela, mas que podem ser aqui considerados é a baixa quantidade de publicações nacionais sobre o assunto. Como supracitado, apenas um estudo que atendia aos critérios de inclusão foi encontrado na Plataforma CAPES. Todavia, mesmo que o critério principal fosse retirado, o de data de publicação, apenas cinco estudos seriam considerados, frente a quarenta e quatro estudos da outra plataforma, nas mesmas condições. É importante destacar que a análise aqui não se baseia somente no aspecto quantitativo, mas compreende-se que, necessariamente, uma baixa quantidade de publicações pode estar relacionada a uma baixa quantidade de programas de pós-graduação na área ou até mesmo o desinteresse pelo assunto. No entanto, deve-se rever as políticas de incentivo a pesquisa e divulgação deste conhecimento. Apesar de no exterior existirem diversas pesquisas, para a legitimação da utilização da substância em território nacional, é necessário que as pesquisas sejam desenvolvidas também em território nacional. A etnografia é um importante elemento a ser considerado no desenvolvimento de novas tecnologias e medicamentos.

Finalizando este estudo, retomamos o ponto principal de análise. A utilização da NTB-A é amplamente aceita, fomentada e estudada pela literatura, sendo seus efeitos positivos, duradouros, e considerados uma alternativa viável aos tratamentos convencionais, com alta ingestão de drogas analgésicas. No entanto, não finaliza-se aqui os estudos sobre o assunto. Diversas questões ainda são passíveis de análise. Como sugestão para análises futuras, considera-se pesquisas quanto aos motivos da baixa quantidade de publicações nacionais sobre o assunto, aos custos de aplicação e impacto do tratamento em diferentes

grupos sociais.

REFERENCIAS

AMANTÉA, Daniela Vieira. et al. **A utilização da toxina botulínica tipo A na dor e disfunção temporomandibular.** JBA, Curitiba, v.3, n.10, p.170-173, abr./jun. 2003.

BLUMENFELD, Andrew M. et Al. **Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study.** *J Headache Pain.* 2018;19(1):13. Published 2018 Feb 5. doi:10.1186/s10194-018-0840-8

BLUMENFELD, Andrew M. et al. **Effects of onabotulinumtoxinA treatment for chronic migraine on common comorbidities including depression and anxiety.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(3):353-360. doi:10.1136/jnnp-2018-319290

BRATBAK, Daniel Fossum. et al. **Pilot study of sphenopalatine injection of onabotulinumtoxinA for the treatment of intractable chronic migraine.** *Cephalalgia.* 2017;37(4):356-364. doi:10.1177/0333102416648328

CAMARGOS, Ana Cristina Resende et al. **FISIOTERAPIA ASSOCIADA À TOXINA BOTULÍNICA NA DIPLEGIA ESPÁSTICA: um relato de caso.** *Fisioterapia em Movimento.* [S.I.], v. 20, n. 3, ago. 2017. ISSN 1980-5918.

CASTRILLO, Sanz A, et al. **Experience with botulinum toxin in chronic migraine. Experiencia con toxina botulínica en la migraña crónica.** *Neurologia.* 2018;33(8):499-504. doi:10.1016/j.nrl.2016.09.004

CHING, Jason, TINSLEY, Amanda, ROTHROCK, John. **Prognosis Following Discontinuation of OnabotulinumA Therapy in “Super-responding” Chronic Migraine Patients.** *Headache.* 2019;59(8):1279-1285. doi:10.1111/head.13630

COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Bornia. **Toxina botulínica no tratamento da dor.** *Brazilian Journal of Anesthesiology,* v. 59, n. 3, p. 366-381, 2019.

SPOSITO, Maria Matilde de Melo. **Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação.** *Revista Acta Fisiátrica,* v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.

_____. **Toxina botulínica tipo A-propriedades farmacológicas e uso clínico.** *Revista Acta Fisiátrica,* v. 11, p. S7-S44, 2004.

GANDOLFI, Marialuisa, et al. **Does myofascial and trigger point treatment reduce pain and analgesic intake in patients undergoing onabotulinumtoxinA injection due to chronic intractable migraine?.** *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018;54(1):1-12. doi:10.23736/S1973-9087.17.04568-3

GIANNOUCHOS, Theodoros V, et al. **Cost-Effectiveness Analysis of Erenumab Versus OnabotulinumtoxinA for Patients with Chronic Migraine Attacks in Greece.** *Clin Drug Investig.* 2019;39(10):979-990. doi:10.1007/s40261-019-00827-z

ION, Ioana, et al. **Monocentric Prospective Study into the Sustained Effect of Incobotulinumtoxin A (XEOMIN®) Botulinum Toxin in Chronic Refractory Migraine.** *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):221. Published 2018 Jun 1. doi:10.3390/toxins10060221

LIPTON Richard B, et al. **OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program.** *Cephalalgia*. 2016;36(9):899-908. doi:10.1177/0333102416652092

LOEB, Luana Mazzacoratti et al. **Botulinum toxin A (BT-A) versus low-level laser therapy (LLL) in chronic migraine treatment: a comparison.** *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(10):663-667. doi:10.1590/0004-282X20180109

LOEB, Luana Mazzacoratti. **Toxina botulínica versus laser de baixa potência no tratamento de enxaqueca crônica.** 2016. 170 f. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2016.

MANRIQUE, Dayse. **Aplicação de toxina botulínica tipo A para reduzir a saliva em pacientes com esclerose lateral amiotrófica.** *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo, v. 71, n. 5, pág. 566-569, outubro de 2005.

MARCIANO, Aline, et al. **TOXINA BOTULÍNICA E SUA APLICAÇÃO NA ODONTOLOGIA.** *Revista de Iniciação Científica da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v. 4, n. 1, 2014, p. 65-75

MARQUES, Joana Raquel Santos. **A Toxina botulínica: O seu uso clínico.** 2014. Tese de Doutorado. [sn].

MATHARU, Manjit, et al. **The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis.** *J Headache Pain*. 2017;18(1):78. doi:10.1186/s10194-017-0784-4

NAPRIENKO MV, SMEKALKINA LV, SURNOVA EA. **Éfektivnost' raznykh doz preparata botoks pri lechenii khronicheskoi migreni [Efficacy of different doses of botox in treatment of chronic migraine].** *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(8):44-48. doi:10.17116/jnevro20171178144-48

PIJPERS, Judith A, et al. **Acute withdrawal and botulinum toxin A in chronic migraine with medication overuse: a double-blind randomized controlled trial.** *Brain*. 2019;142(5):1203-1214. doi:10.1093/brain/awz052

POLI, Mark A, LEBEDA, Frank J. **An overview of clostridial neurotoxins.** In: Massaro EJ. *Handbook of neurotoxicology*. Totowa: Human Press; 2002. p. 293-304. *Apud* DE MELLO SPOSITO, Maria Matilde. *Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação.* *Revista Acta Fisiátrica*, v. 16, n. 1, p. 25-37, 2009.

ROTHROCK, John F, et al. **FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine.** *Headache*. 2019;59(10):1700-1713. doi:10.1111/head.13653

SETLER, Paulette E - **Therapeutic use of botulinum toxins: background and history.** *Clin J Pain* 2002;18(6 suppl):s119-124 *apud* COLHADO, Orlando Carlos Gomes; BOEING, Marcelo; ORTEGA, Luciano Bornia. *Toxina botulínica no tratamento da dor.* *Brazilian Journal of Anesthesiology*, v. 59, n. 3, p. 366-381, 2019.

TOLEDO, Paula Nunes. **Efeito da terapia miofuncional em pacientes com paralisia facial de longa duração associada à aplicação de toxina botulínica.** 2007. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

TOMMASO, Maria de, et al. **Effects of OnabotulinumtoxinA on Habituation of Laser Evoked Responses** in Chronic Migraine. *Toxins (Basel)*. 2016;8(6):163. Published 2016 May 25. doi:10.3390/toxins8060163

VIKELIS, Michail, et al. **Onabotulinumtoxin-A treatment in Greek patients with chronic migraine.** *J Headache Pain*. 2016;17(1):84. doi:10.1186/s10194-016-0676-z

WINNER, Paul K, et al. **Long-Term Safety and Tolerability of OnabotulinumtoxinA Treatment in Patients with Chronic Migraine:** Results of the COMPEL Study. *Drug Saf*. 2019;42(8):1013-1024. doi:10.1007/s40264-019-00824-3

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/CNPq) 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 como Aprendizagem Baseada em Projetos e Sala de Aula Invertida nos cursos de graduação. Possui patentes, artigos e capítulos de livros publicados dentro do universo acadêmico-científico.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acmella ciliata 10, 27, 28, 29

Alzheimer 10, 12, 3, 27, 28, 30, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 128, 129, 131, 137, 138, 140, 141, 142

Análogos 41, 43, 44, 45, 50, 52

Antineoplásico 106

Antioxidantes 2, 5, 14, 37, 62, 64, 83, 94, 96

Anvisa 15, 42, 53, 64, 66, 78, 85, 91, 117, 118, 119, 120, 124, 125, 174, 187, 188

B

Borago officinalis 11, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 91

C

Candida sp. 18, 19, 22

Cannabis sativa 41, 42, 49, 53, 55, 56

Capparis flexuosa 10, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16

CBD 41, 42, 44, 45, 48, 49, 50, 52, 54

Cicatrização 58, 61, 62, 64, 95, 102, 185, 189

Comportamentos suicidas 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78

Composição 2, 3, 9, 14, 20, 62, 63, 64, 90, 94, 99, 102, 120, 184, 188

D

Dermatite canina 81, 91

E

Estreptozotocina 27, 28, 30, 33, 34

Excipientes 62, 64, 66

F

Fiscalização 117, 120

Flavonoide 27, 28, 30, 35, 37

Formulação 10, 11, 1, 4, 6, 8, 13, 14, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 81, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 130

H

Hidratação 81, 82

Hipoclorito de Sódio 117, 118, 120

I

Inflamação 37, 57, 58, 82, 83, 93

Inibição 5, 18, 19, 22, 23, 30, 36, 37, 50, 97, 98

M

Medicamentos 9, 11, 12, 13, 2, 3, 16, 18, 20, 22, 23, 51, 52, 60, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 95, 96, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 138, 149, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 180, 181, 186, 196, 199, 200, 204

Meio Ambiente 4, 82, 121, 123, 124, 125, 204

N

Neoplasia da mama 106, 112

Nugent 12, 143, 144, 145, 146, 147

P

Psidium guajava 10, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26

Q

Quercetina 10, 6, 12, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37

Quixabeira 93, 94, 95, 103

R

Radicais livres 2, 3, 5, 63, 65, 94, 95, 96, 100, 139, 140

Reações Adversas a Medicamentos 69, 76, 79

Registro 4, 117, 118, 119, 120, 165

Romã 10, 57, 58, 59, 60, 61

S

Saúde 9, 17, 27, 41, 42, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 91, 95, 102, 103, 109, 111, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 137, 143, 144, 147, 148, 150, 151, 152, 155, 159, 160, 161, 163, 164, 168, 170, 171, 177, 178, 181, 182, 184, 187, 188, 191, 193, 194

Secreção 143, 144, 145, 146

T

Tecnologia Farmacêutica 57, 62

Testes de função renal 106

THC 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56

Transtornos mentais 69, 70, 71, 72, 74, 77, 80

V

Vaginose 12, 143, 144, 146, 147

Viabilidade celular 94, 101, 102

X

Xampu 11, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91

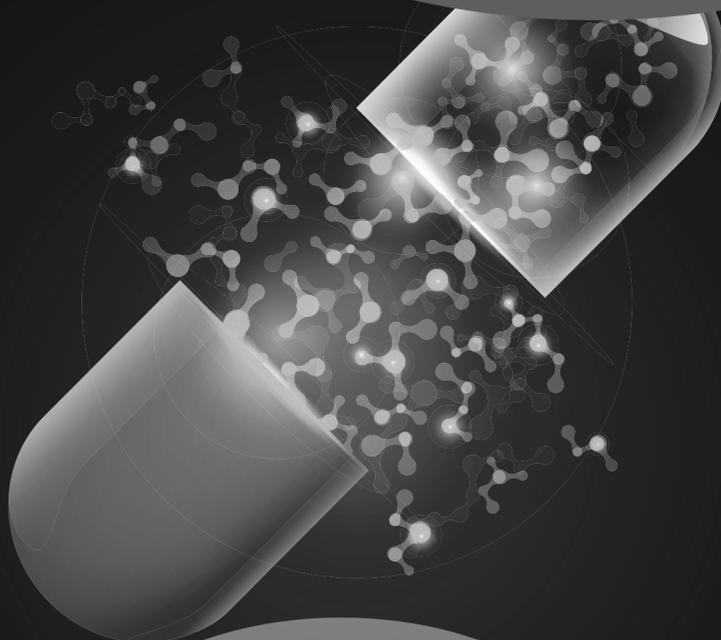
Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

www.arenaeditora.com.br 

contato@arenaeditora.com.br 

[@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora) 

www.facebook.com/arenaeditora.com.br 



Atena
Editora

Ano 2020

Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



Atena
Editora

Ano 2020