

FÁRMACOS, MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS

● Débora Luana Ribeiro Pessoa ●
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2021

FÁRMACOS, MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS

● Débora Luana Ribeiro Pessoa ●
(Organizadora)

Editora Chefe	
Prof ^a Dr ^a 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	2021 by Atena Editora
Shutterstock	Copyright © Atena Editora
Edição de Arte	Copyright do Texto © 2021 Os autores
Luiza Alves Batista	Copyright da Edição © 2021 Atena Editora
Revisão	Direitos para esta edição cedidos à Atena
Os Autores	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 com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da 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
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – 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 Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Cândido 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 Gílrene 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

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 Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

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. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

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 Federal 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. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Elio Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
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. Abrão Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
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. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alessandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
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. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
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. Edvaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eiel 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
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atílio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
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 Krah – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFRN

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian 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. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
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. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
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
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguariúna
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

Fármacos, medicamentos, cosméticos e produtos biotecnológicos

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: David Emanoel Freitas
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F233 Fármacos, medicamentos, cosméticos e produtos biotecnológicos / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-786-4

DOI 10.22533/at.ed.864212901

1. Farmácia. 2. Fármacos. 3. Medicamentos. 4. Cosméticos. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

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; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

“Fármacos, Medicamentos, Cosméticos e Produtos Biotecnológicos” é uma obra que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Biotecnologia. O volume abordará de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que transitam nas diversas áreas de atuação de profissionais relacionados aos medicamentos, cosméticos e Biotecnologia.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, pesquisa básica e clínica, cosméticos, gestão, produtos naturais, fitoterapia, biotecnologia e áreas correlatas. Estudos com este perfil são de extrema relevância, especialmente para a definição de políticas públicas de saúde e a implementação de medidas preventivas na atenção à saúde.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam por fármacos, medicamentos, cosméticos e biotecnologia, pois apresenta material que demonstre estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Fármacos, Medicamentos, Cosméticos e Produtos Biotecnológicos” apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quanto importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados.

Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	1
SPONDIAS MOMBIN: PESQUISA E IMPRESSÕES DIGITAIS DE POLIFENOIS	
Janaina Carla Barbosa Machado	
Mágda Rhayanny Assunção Ferreira	
Luiz Alberto Lira Soares	
DOI 10.22533/at.ed.8642129011	
CAPÍTULO 2.....	12
PERFIL QUÍMICO E EFEITO CICATRIZANTE DE <i>PALICOUREA RIGIDA</i> KUNTH (RUBIACEAE)	
Rafael Pimentel Pinheiro	
Glauciemar Del-Vechio-Vieira	
Orlando Vieira de Sousa	
DOI 10.22533/at.ed.8642129012	
CAPÍTULO 3.....	26
OBTENÇÃO E ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE NANOEMULSÃO CONTENDO ÓLEO DE MANGA (<i>MANGIFERA INDICA</i> L.) PELO MÉTODO DE TEMPERATURA DE INVERSÃO DE FASES	
Russany Silva da Costa	
Juliana Souza de Albuquerque	
Priscila Diamantino Reis	
Rosa Alcione Rodrigues Sodré	
José Otávio Carrera Silva Júnior	
DOI 10.22533/at.ed.8642129013	
CAPÍTULO 4.....	43
DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE EM DIFERENTES ESPÉCIES DE <i>ALLIUM SATIVUM</i> L. E <i>ALLIUM CEPA</i> L. POR MEIO DE FERRAMENTAS ELETROQUÍMICAS	
Marcos Pereira Caetano	
Isaac Yves Lopes Macêdo	
Murilo Ferreira de Carvalho	
Eric de Souza Gil	
DOI 10.22533/at.ed.8642129014	
CAPÍTULO 5.....	51
ESTUDO DA REMOÇÃO DE PARACETAMOL E DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO DE ÁGUA UTILIZANDO BIOADSORVENTES OBTIDOS DE RESÍDUOS AGROINDUSTRIAS	
Larissa Cristina Felix	
Marcelo Telascrea	
Raquel Teixeira Campos	
Pedro Carvo Del Rio	
Alexandre de Castro Campos	
DOI 10.22533/at.ed.8642129015	

CAPÍTULO 6.....65**ADULTERAÇÕES EM PRODUTOS DE ORIGEM VEGETAL E SEU RISCO PARA A SAÚDE HUMANA**

Bárbara Fernandes da Silva

Camila Aline Romano

DOI 10.22533/at.ed.8642129016

CAPÍTULO 7.....73**CONTROLE DE QUALIDADE EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA**

Angélica Gomes Coelho

Francisco Valmor Macedo Cunha

Carolina Pereira Tavares

Aline Martins Diolindo Meneses

Samuel Guerra Torres

Adrielly Caroline Oliveira

Michely Laiany Vieira Moura

Conceição de Maria Aguiar Carvalho

Daniel Dias Rufino Arcanjo

Lívio César Cunha Nunes

DOI 10.22533/at.ed.8642129017

CAPÍTULO 8.....91**ESTUDO COMPARATIVO DE DIFERENTES MÉTODOS DE HOMOGENEIZAÇÃO DE PÓS PARA PREPARO DE CÁPSULAS EM FARMÁCIA MAGISTRAL**

Mariana Ferreira Soares Chaves

Ana Clara Duarte dos Santos

Camila Cristina da Silva Miranda

Helena Rayssa Sousa Lima

Alice Lima Rosa Mendes

Luísa Vitoria De Sa Carneiro Souza

Victor Alexandre Cardoso Salazar

Andressa Amorim dos Santos

Francisco Valmor Macedo Cunha

Angélica Gomes Coelho

DOI 10.22533/at.ed.8642129018

CAPÍTULO 9.....108**O USO DO MULUNGU (*ERYTHRINA MULUNGU*) COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

Mônica Carla Silva Tavares

Lidiany da Paixão Siqueira

DOI 10.22533/at.ed.8642129019

CAPÍTULO 10.....119**O USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-SUS**

Roberto Leal Cordeiro

João Paulo de Mélo Guedes

DOI 10.22533/at.ed.86421290110

CAPÍTULO 11.....123

AVALIAÇÃO DA GESTÃO DE ESTOQUE EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO PARA PRODUÇÃO DE DERMOCOSMÉTICOS

Glauciely Aparecida Torres Silva

Lavínia Adelina da Silva

Rhuann Pontes Ivo

Flávia Rafaela Bezerra Monteiro

Tibério César Lima Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.86421290111

CAPÍTULO 12.....134

ATIVIDADE DA NITAZOXANIDA EM TRATAMENTOS CONTRA AGENTES MICROBIANOSE PARASITÁRIOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

João Pedro de Oliveira Barbosa

Maurício Freire de Araújo

João Paulo Guedes

DOI 10.22533/at.ed.86421290112

CAPÍTULO 13.....143

A IMPORTÂNCIA USO DA CANNABIS E DERIVADOS COMO TERAPIA FARMACOLÓGICA DE PACIENTES COM ALZHEIMER

Francisca Aline Gomes

José Edson de Souza Silva

DOI 10.22533/at.ed.86421290113

CAPÍTULO 14.....151

ANÁLISE QUANTITATIVA DE POLIFARMACIA EM CLIENTES IDOSOS DE UM POSTO DE DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS DA CIDADE MARAIAL - PE

Genyslandia Karina Oliveira da Silva

Maria Gerlandia Oliveira da Silva

Tibério Cesar de Lima Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.86421290114

CAPÍTULO 15.....161

USO IRRACIONAL DE AINES PELA POPULAÇÃO IDOSA DO BAIRRO DIVINÓPOLIS, CARUARU-PE

Suelem Maria da Silva Albuquerque

Ester Elaine Santos Torres

Lidiany da Paixão Siqueira

DOI 10.22533/at.ed.86421290115

CAPÍTULO 16.....174

FATORES ASSOCIADOS AO CRESCIMENTO E USO INDISCRIMINADO DE METILFENIDATO NO BRASIL

Aline Pacheco Moreira

Jefferson Moreira da Silva

João Gomes Pontes Neto

DOI 10.22533/at.ed.86421290116

CAPÍTULO 17.....187

ANÁLISE DA ROTULAGEM DE PRODUTOS COSMÉTICOS COMERCIALIZADOS EM SALÕES DE BELEZA NA CIDADE DE SANTA CRUZ DO CABIBARIBE – PE

Natália Maria Galdino da Silva

Jean Pierre Silva

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

DOI 10.22533/at.ed.86421290117

CAPÍTULO 18.....195

O USO INADEQUADO DO CLONAZEPAN E A SUA CONTRIBUIÇÃO PARA UMA DEPENDÊNCIA MEDICAMENTOSA A LONGO PRAZO: UM ESTUDO DE REVISÃO NARRATIVA

Danila de Lira Pontes

Marcela Alves da Silva

João Gomes Pontes Neto

DOI 10.22533/at.ed.86421290118

CAPÍTULO 19.....203

IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM DROGARIAS COM PACIENTES HIPERTENSOS

Luiz Marques dos Santos Júnior

Marlon Soares da Silva

Lidiany da Paixão Siqueira

DOI 10.22533/at.ed.86421290119

CAPÍTULO 20.....217

SUPLEMENTAÇÃO COM TRÍPTOFANO COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA DEPRESSÃO

Maria Luiza Andrade Quirino

José Edson de Souza Silva

DOI 10.22533/at.ed.86421290120

CAPÍTULO 21.....230

INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DO EXTRATO ETANÓLICO OBTIDO DAS PARTES AÉREAS DE *SOLANUM STIPULACEUM* ROEM & SCHULT (SOLANACEAE)

Sarah Rebeca Dantas Ferreira

Giulyane Targino Aires Moreno

Indyra Alencar Duarte Figueiredo

Filipe Rodolfo Moreira Borges de Oliveira

Tania Maria Sarmento da Silva

Fabiana de Andrade Cavalcante

DOI 10.22533/at.ed.86421290121

CAPÍTULO 22.....	243
SÍNTSE DE ARGILA INTERESTRATIFICADA PARA INCORPORAÇÃO DE APOCAROTENÓIDES EXTRAÍDOS DE SEMENTES DE URUCUM	
Nayara Bach Franco de Aquino	
Cintia Hisano	
Graciele Vieira Barbosa	
Alberto Adriano Cavalheiro	
DOI 10.22533/at.ed.86421290122	
CAPÍTULO 23.....	255
ANÁLISE DO RÓTULO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS COM AÇÕES ANSIOLÍTICAS ALIADAS AO EMAGRECIMENTO, VENDIDOS EM DROGARIAS	
Katarine Leite da Silva	
Erika de Sarges Moreira Mello	
Cintia Dantas dos Santos	
Mayara Cardoso Lima	
Matheus Sobral Silveira	
DOI 10.22533/at.ed.86421290123	
CAPÍTULO 24.....	266
CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA DROGA VEGETAL <i>Ocotea duckei</i> VATTIMO	
Laisla Rangel Peixoto	
Natanael Teles Ramos de Lima	
Gabriela Ribeiro de Sousa	
Josean Fechine Tavares	
Fabio Santos de Souza	
José Maria Barbosa Filho	
DOI 10.22533/at.ed.86421290124	
CAPÍTULO 25.....	277
ANÁLISE DESCRIPTIVA DE DADOS APLICADA À DROGARIA COMO DIRECIONAMENTO PARA O CUIDADO FARMACÊUTICO	
Nathally Rannielly Mendonça da Paz Monteiro	
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos	
DOI 10.22533/at.ed.86421290125	
CAPÍTULO 26.....	287
A CANNABIS SATIVA PARA FINS TERAPÊUTICOS: UMA ANÁLISE DOS RISCOS E BENEFÍCIOS	
Amanda Rafaela Carvalho da Silva	
Severina Rodrigues de Oliveira Lins	
DOI 10.22533/at.ed.86421290126	
SOBRE O ORGANIZADORA	301
ÍNDICE REMISSIVO.....	302

CAPÍTULO 1

SPONDIAS MOMBIN: PESQUISA E IMPRESSÕES DIGITAIS DE POLIFENOIS

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 01/01/2021

Janaina Carla Barbosa Machado

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife – Pernambuco

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2470757374694050>
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0790-1325>

Mágda Rhayanny Assunção Ferreira

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife – Pernambuco

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4229043435720533>
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8668-6223>

Luiz Alberto Lira Soares

Universidade Federal de Pernambuco,
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Recife – Pernambuco

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4290808161139329>
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3142-6173>

RESUMO: Estudos sobre a composição química das espécies medicinais, bem como técnicas para verificação da autenticidade do material vegetal e de seus produtos derivados, são úteis para delinear testes de que permitam atestar a qualidade do material vegetal. Diversas espécies vegetais abundantes da região nordeste do Brasil, incluindo *Spondias mombin*, são utilizadas popularmente para tratamento de diversas enfermidades pois apresentam propriedades antioxidante, anti-inflamatória e gastroprotetora,

que são relacionadas a presença de polifenois. No entanto, perfis químicos da espécie ainda não foram desenvolvidos. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo estudar o perfil fenólico de extratos e frações das folhas de *S. mombin*. Para tanto foram desenvolvidos extratos hidroalcoólicos, que foram submetidos a secagem em *spray dryer*. O extrato seco obtido foi avaliad quanto o perfil fenólico por técnicas cromatográficas antes e após hidrólise ácida, bem como a cinética desse processo de hidrólise. O extrato seco de *S. mombin* apresenta em sua composição polifenois da classe dos flavonoides (heterosídeos), derivados cinâmicos e monômeros dos taninos hidrolisáveis. Estes compostos podem ser concentrados em frações enriquecidas com solvente de média polaridade como acetato de etila. Devido a presença dos heterosídeos, produtos de *S. mombin* podem ser degradados quando submetidos a condições extremas de temperatura e pH, levando a considerar a avaliação do armazenamento desses produtos. Adicionalmente, técnicas cromatográficas como CCD e CLAE podem ser úteis e aplicáveis ao monitoramento desse processo de degradação, além da obtenção de perfis químicos para composição de banco de dados de autenticidade da espécie.

PALAVRAS - CHAVE: Cajazeira; Controle de qualidade; Perfil químico.

SPONDIAS MOMBIN: RESEARCH AND FINGERPRINTS OF POLYPHENOLS

ABSTRACT: Studies on the chemical composition of medicinal species, as well as techniques for

verifying the authenticity of plant material and its derivative products, are useful to design tests that allow attesting the quality of plant material. Several abundant plant species in the northeastern region of Brazil, including *Spondias mombin*, are popularly used to treat various diseases because they have antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotective properties, which are related to the presence of polyphenols. However, chemical profiles of the species have not yet been developed. In this sense, the present work aimed to study the phenolic profile of extracts and fractions of the leaves of *S. mombin*. For this purpose, hydroalcoholic extracts were produced, which were subjected to spray drying. The obtained dry extract was evaluated for the phenolic profile by chromatographic techniques before and after acid hydrolysis, as well as the kinetics of this hydrolysis process. The dry extract of *S. mombin* contains polyphenols of the flavonoid class (heterosides), kinematic derivatives and monomers of hydrolyzable tannins. These compounds can be concentrated in fractions enriched with medium polarity solvent such as ethyl acetate. Due to the presence of heterosides, products of *S. mombin* can be degraded when subjected to extreme conditions of temperature and pH, leading to consider the evaluation of the storage of these products. Additionally, chromatographic techniques such as TLC and HPLC can be useful and applicable to the monitoring of this degradation process, in addition to obtaining chemical profiles for the composition of the species' authenticity database.

KEYWORDS: Cajazeira; Quality control; Chemical profile.

1 | INTRODUÇÃO

A utilização de plantas para fins medicinais é uma prática antiga que é passada de geração em geração de forma oral e/ou documentada. Essa utilização ocorre a partir do processamento da matéria prima vegetal, seja ela fresca ou seca, na forma bruta ou a partir de preparados, principalmente sob a forma de tintura ou decocto (PETROVSKA, 2012). Um fator importante que incentiva o uso desse tipo de material no Brasil é a vasta biodiversidade existente nos biomas brasileiros, contribuindo para o elevado número de espécies utilizadas popularmente para o tratamento de diversas enfermidades (RIBEIRO-NETO et al., 2020).

Apesar do início caseiro do uso de matéria prima vegetal para fins profilático, paliativo ou curativo, o processamento industrial em pequena, média ou grande escala também é responsável pelo consumo, produção e comercialização desses produtos. Entretanto, para comercialização dos produtos de origem vegetal, eles devem apresentar os padrões de qualidade, eficácia e segurança estabelecidos pelos órgãos reguladores, como a Anvisa no Brasil (CARVALHO et al., 2018). A eficácia de derivados vegetais é muitas vezes relacionada a presença de compostos químicos produzidos pelo metabolismo secundário (UYDAL et al., 2018).

Esses compostos apresentam diversas estruturas que podem ser classificadas quanto a característica estrutural ou biossíntese, e divididos em grupos ou classes de compostos. Uma classe abundante é a dos polifenóis, para os quais há relatos de propriedades biológicas como antioxidante, anti-inflamatória, antidiabética, antitumoral,

antidiabética e antimicrobiana (BARBIERI et al., 2017; HONARI; POURABOLI; GHARBI, 2018; HASSANNIA; POURABOLI; GHARBI, 2019). Porém poucas espécies têm seu potencial elucidado através de ensaios farmacológicos e elucidação da substância ativa (AUDITEAU et al., 2019). Um exemplo é *Spondias mombin*, uma espécie frutífera de clima tropical, conhecida popularmente como cajazeira, que apresenta alguns relatos de uso popular como planta medicinal, devido a presença de compostos fenólicos os quais são relacionados às propriedades anti-inflamatória, antioxidante e gastroprotetora, observadas em estudos biológicos conduzidos com a espécie (CABRAL et al., 2016; BRITO et al., 2018; NWIDU et al., 2018; OJO et al., 2018). Sendo, portanto, uma espécie com elevado potencial terapêutico promissora para estudos quanto sua composição química.

Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi buscar conhecer os compostos fenólicos presentes nos produtos das folhas de *Spondias mombin* através de processos químicos de hidrólise e estabelecer perfis químicos, aplicando técnicas cromatográficas, que possam ser usados como impressões digitais para a espécie.

2 | METODOLOGIA

2.1 Preparação e Secagem da Solução Extrativa

A solução extrativa foi preparada com as folhas secas pulverizadas, conforme a otimização realizada por Machado (2018), empregando 10 g da droga vegetal pulverizada e solução etanólica a 40% (v/v), a extração foi realizada pelo método de turbólise (10%), com quatro ciclos de 30 segundos e quatro minutos de descanso. A secagem da solução extrativa foi realizada em spray dryer, utilizando como condições de secagem: Temperatura de entrada: 140 °C, fluxo de alimentação: 0,6 L/h e vazão de ar: 40 L/min resultando no extrato seco por aspersão (ESA).

2.2 Hidrólise Ácida do Esa *Spondias Mombin*

Cem miligramas do ESA foram pesados em balança analítica (AUW 220 Shimadzu®) e transferidos para um balão volumétrico de 50 mL, o volume foi ajustado com acetona, resultando em uma solução a 2 mg/mL. Esta solução foi integralmente transferida para um balão de fundo redondo com capacidade de 250 mL. Neste, foram acrescentados os seguintes reagentes (Química Moderna®, São Paulo, BR): 1,0 mL de ácido clorídrico (Pureza: 38%) e 0,5 mL de solução aquosa de metenamina a 0,5% (m/v).

A solução resultante foi mantida sob refluxo (85 °C) durante 30 min. Após resfriamento a temperatura ambiente, a solução foi filtrada em algodão hidrófilo para balão volumétrico de 50 mL, e o volume aferido com acetona (RAMOS et al., 2017).

2.3 Cinética da Hidrólise Ácida

A cinética da hidrólise ácida foi realizada para o ESA de *S. mombin* da mesma

forma que o tópico anterior (2.2). Retirando alíquotas de 5 μ L em 5, 10, 15, 25, 45 e 60 minutos após o início da reação. A avaliação da eficiência do processo de hidrólise foi feita através da comparação do perfil químico de polifenois obtido em cada um dos tempos avaliados, comparando com o extrato seco hidrolisado (ESH) obtido ao final dos 60 minutos e padrões de flavonoides (rutina e queracetina) e ácido clorogênico por cromatografia em camada delgada (CCD).

2.4 Fracionamento do Extrato Seco por Aspersão de *Spondias Mombin*

O ESA foi dissolvido em água deionizada (1 mg para 10 mL) e particionado sete vezes, em funil de separação com capacidade de 250 mL, com 10 mL de hexano (Dinâmica®, São Paulo, Pureza: 98,8%). O resíduo aquoso resultante foi particionado doze vezes com acetato de etila (Dinâmica®, São Paulo, Pureza: 98,8%). O resíduo aquoso, a fração hexânica e a fração acetato de etila foram concentrados em rotaevaporador (RV-10 Basic, Ika®), congelados e lyophilizados (Liotop®) (BEZERRA et al., 2018).

2.5 Desenvolvimento de Fingerprints por Cromatografia em Camada Delgada

O ESA, ESH e frações hexânica (FH), acetato de etila (FAE) e aquosa após acetato (FAQ) foram preparados a 2 mg/mL em metanol. Os padrões utilizados: rutina (Sigma®), queracetina (Sigma®), ácido clorogênico (USP®) e ácido elágico (Sigma®) foram preparados em metanol a 1 mg/mL. As amostras e os padrões foram aplicados manualmente com auxílio de capilar em placas cromatográficas de sílica gel 60 F254 (Merck®).

O sistema de eluição utilizado foi acetato de etila: ácido fórmico: água (90:5:5, v/v/v). Após eluição, as placas foram secas a temperatura ambiente e derivatizadas com natural reagente A (NEU, éster 2-etylamina ácido difenilboril, Sigma®) seguido de polietilenoglicol 400 (PEG400). Por fim, foram fotografadas sob luz UV 365 com auxílio de Fotodocumentador (System®) com software UVP® e câmera fotográfica Canon® (Rebel T3, EOS 1100 D).

2.6 Desenvolvimento de Fingerprints por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

A caracterização e quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foi conduzida pela preparação dos ESA, ESH e frações a 2 mg/mL, solubilizados em etanol 50% originando a solução mãe, e a partir desta foram preparadas outras soluções a 1 mg/mL em água ultrapura (Elga®). Os padrões: rutina, queracetina, ácido elágico (Sigma®) e ácido clorogênico (USP®) foram preparados em concentrações de 10 μ g/mL, 40 μ g/mL, 30 μ g/mL e 35 μ g/mL, respectivamente, sendo rutina e queracetina preparados em metanol grau HPLC, 99,9% de pureza (Vetec®); o ácido clorogênico preparado em metanol (grau HPLC): água ultrapura (Elga®) (1:1, v/v); o ácido elágico foi preparado em metanol:água (3:2, v/v) e desta solução foi retirada alíquota de 10 μ L para obter a concentração de 30 μ g/mL, utilizando metanol grau HPLC como diluente. Em seguida foi realizada filtração através de filtro (0,45 μ m) para vials.

O volume de injeção automática foi 20 μ L em cromatógrafo (Ultimate 3000 Thermo

Scientific®) equipado com bomba binária HPG3x00RS, auto amostrador ACC3000 e detector de arranjo de diodos (DAD) 3000RS. Foi utilizada coluna C18 (Dionex®) (250 mm x 4,6 mm; 5 μ m), acoplada a pré-coluna C18 (3 mm x 4 mm; 3,9 μ m). Água ultrapura (Purelab Classic UV, Elga®) (solvente A) e metanol grau HPLC (LiChrosolv®) (solvente B) ambos acidificados com 0,05% de ácido trifluoroacético (Nuclear®, 98%), constituiu o sistema de eluição empregado para *S. mombin*, que variou de acordo com o gradiente: 0 – 10 min (20% B); 10 – 24 min (30% B); 24 – 30 min (40% B); 30 – 34 min (75% B) e 34 – 37 min (20% B). Com fluxo de fase móvel de 0,800 mL/min.

O software utilizado foi Chromeleon® e a detecção foi realizada em 210, 254, 270 e 350 nm. A identificação dos picos foi realizada através de comparação entre os tempos de retenção e espectros de varredura com substâncias padrão.

RESULTADOS

A caracterização química através de técnicas cromatográficas permitiu verificar a presença de compostos fenólicos no ESA de *S. mombin* (Figuras 1 e 2).

A presença de compostos fenólicos nas folhas de *S. mombin* é bem relatada na literatura, principalmente correlacionando com as atividades anti-inflamatória e antioxidante, além de atividades antimicrobiana, gastroprotetora e ansiolítica (CABRAL et al., 2016; BRITO et al., 2018; SAMPAIO et al., 2018; SOARES et al., 2018).

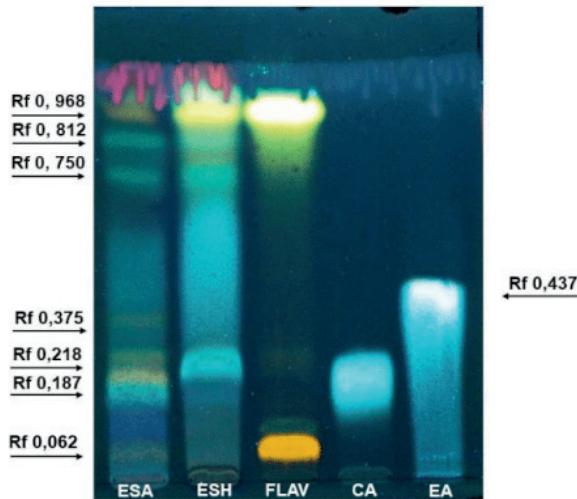


Figura 1: Perfil químico para polifenóis do PSA de *S. mombin* obtido por CCD.

Onde: ESA: extrato seco por aspersão; ESH: extrato seco hidrolisado; FLA: padrões de flavonoides (rutina e quer cetina); CA: ácido clorogênico; EA: ácido elágico.

As bandas evidenciadas no ESA sugerem a presença de compostos fenólicos da classe dos flavonoides (bandas amarelas e alaranjadas), derivados cinâmicos (bandas azuladas) e ácido elágico (banda azul-esverdeada), sendo cores características dessas classes após a derivatização da placa cromatográfica com o reagente NEU (WAGNER; BLADT, 2001). Isso também pode ser observado na coloração das bandas referentes aos padrões de rutina (Rf 0,062), queracetina (Rf 0,968), ácido clorogênico (Rf 0,187) e ácido elágico (Rf 0,437). Adicionalmente, os Rfs das bandas das amostras e dos padrões (rutina, queracetina e ácido clorogênico) (Figura 1) também indicam a presença de compostos fenólicos da classe dos flavonoides e derivados cinâmicos no ESA e no ESH, além de bandas esverdeadas características de derivados do ácido elágico (Rf: 0,750; 0,812).

No ESA foi possível visualizar uma banda com Rf 0,062 e coloração igual a banda correspondente ao padrão rutina. Outras duas bandas, com Rf 0,218 e 0,375, foram evidenciadas sugerindo a presença de outros flavonoides devido a coloração amarelo alaranjada, porém não correspondia a nenhum Rf dos padrões analisados, sendo denominados, portanto, de FLAV 2 e FLAV 3. Além da banda com Rf 0,968 referente ao padrão queracetina que foi visualizada no ESA em menor intensidade, e após hidrólise ácida no ESH em maior intensidade. Substâncias menos polares como queracetina tem maior afinidade pela fase móvel aumentando a distância percorrida, enquanto substâncias mais polares, devido a presença de açúcar na molécula, ficam retidas com menor Rf, como observado para a banda de rutina padrão e no ESA e do FLAV 2 (SHARMA; JANMEDA, 2017; ARORA; ITANKAR, 2018; BEZERRA et al., 2018).

O cromatograma também permitiu verificar que o processo de hidrólise foi eficaz para evidenciar a presença de heterosídeos de flavonoides na amostra, além disso não proporcionou alterações na constituição química dos derivados cinâmicos e derivados do ácido elágico, conforme a ocorrência das mesmas bandas azuladas e esverdeadas com Rfs 0,187; 0,750; 0,812, presentes tanto no ESA quanto no ESH.

Considerando a análise por cromatografia líquida, comparação entre os espectros de absorção dos picos presentes nos cromatogramas do ESA, do ESH e dos padrões (Figura 2), confirma os achados sugeridos por CCD de que o ESA de *S. mombin* apresenta ácido clorogênico (tR: 13,0 min), rutina (tR: 30,8 min), FLAV 2 (tr: 31,0), ácido elágico (tR: 32,0 min) e queracetina (34,5 min), enquanto que o ESH apresenta perfil cromatográfico semelhante ao eSA, a não ser pela ausência de rutina e de FLAV 2 (Figura 2). Além disso, foi possível visualizar a conversão da rutina e do FLAV 2 em queracetina, porém houve surgimento de outro pico característico de flavonoide com tr: 33 min após o processo de hidrólise ácida.

O processo de hidrólise permitiu verificar a composição dos flavonoides (rutina e FLAV 2) quanto a presença de ligações O-glicosídicas, presentes no ESA de *S. mombin*. Concluindo que a conversão destes flavonoides em aglicona (queracetina) ocorreu porque as ligações entre as agliconas e os açúcares eram do tipo O-glicosiladas. Com a presença

desse tipo de ligação nos flavonoides presentes no ESA de *S. mombin* pode ocorrer conversão dos heterosídeos para agliconas livres, e essa transformação por sua vez pode gerar modificações na propriedade biológica do produto final, sendo necessário avaliar os impactos dessa conversão frente a eficácia do produto oriundo dessa espécie vegetal (RAMOS e al., 2017; JIANG et al., 2019).

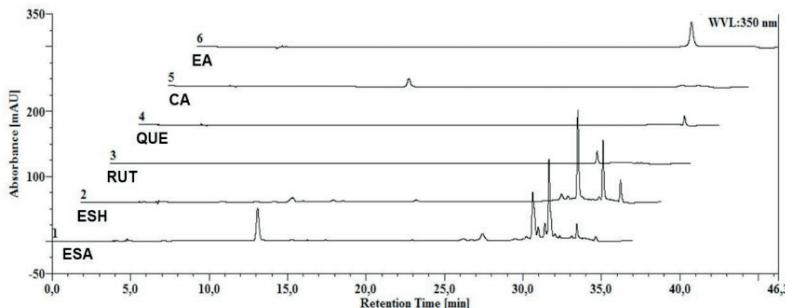


Figura 2: Perfil químico para polifenois presentes no PSA de *S. mombin* obtido por CLAE.

Onde: ESA: extrato seco por aspersão; ESH: extrato seco hidrolisado; RUT: rutina; QUE: queracetina; EA: ácido elágico; CA: ácido clorogênico.

A presença do açúcar na molécula do flavonoide pode resultar em modificação de suas propriedades físicas e químicas, estas por sua vez, podem influenciar o comportamento desses compostos em métodos de análises como quantificação, dissolução e modificação na atividade biológica. Ademais a presença de rutina no ESA de *S. mombin* pode ser utilizado como parâmetro de estabilidade desse produto, uma vez que, esse flavonoide glicosilado está presente de forma natural na espécie e pode ser convertido em queracetina, através de processos físicos e químicos como aquecimento e/ou hidrólise ácida, sugerindo a degradação da rutina no ESA sob condições extremas (BAKASATAE et al., 2018; SATI et al., 2019).

A eficiência da hidrólise foi monitorada através da cinética revelada por cromatografia em camada delgada das alíquotas retiradas em determinados intervalos (5' a 60') comparadas com o ESH obtido ao final do processo (Figura 3), levando a considerar que apesar do tempo estabelecido na metodologia ser 30 minutos, em 25 minutos o processo de hidrólise foi concluído (RAMOS et al., 2017).

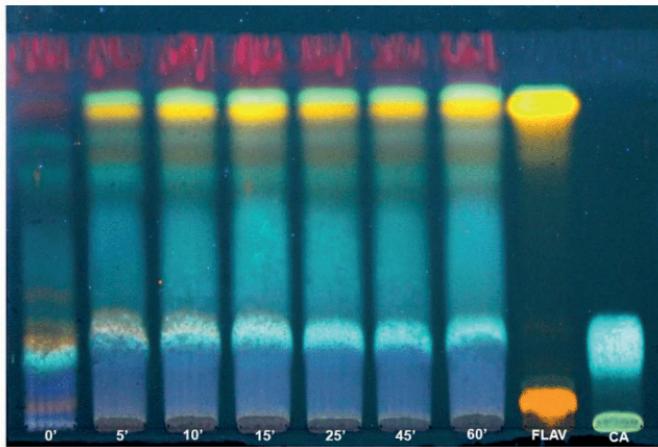


Figura 3: Cinética da hidrólise ácida do ESA de *S. mombin* obtido por CCD.

Onde: ESH: extrato seco hidrolisado; FLAV: padrões de flavonoides (rutina e queracetina); CA: ácido clorogênico.

Em razão da composição dos polifenóis presentes no ESA de *S. mombin*, a operação de fracionamento foi realizada para obtenção de frações com maior teor dos compostos de interesse e os dados mostraram que componentes como ácido clorogênico, ácido elágico e rutina (tr: 13 min; tr: 32 min; tr: 30,8 min, respectivamente) apresentaram maior afinidade por solventes de média e baixa polaridade, como acetato de etila e hexano (Figura 4). De maneira que não foi verificada presença quantificável desses compostos no resíduo aquoso (FAQ) da partição, uma vez que, tais compostos são moléculas polares, porém não tão polar como a água, solubilizando em solventes menos polares como o acetato de etila (BHUTTO et al., 2018; XU et al., 2019).

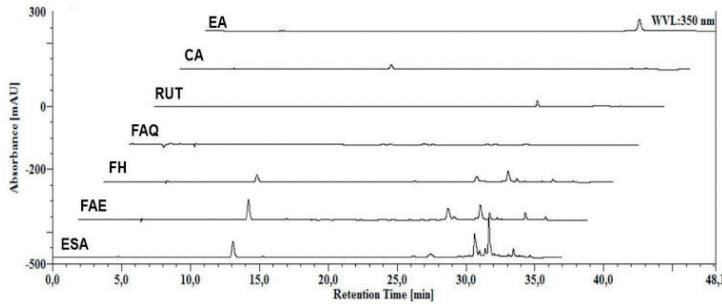


Figura 4: Perfil químico para polifenóis do PSA e frações de *S. mombin* obtido por CLAE.

Onde: ESA: extrato seco por aspersão; FAQ: fração aquosa; FAE: fração acetato de etila; FH: fração hexano; CA: ácido clorogênico; RUT: rutina; EA: ácido elágico.

3 | CONCLUSÃO

S. mombin apresenta em sua composição compostos fenólicos da classe dos flavonoides, derivados cinâmicos e monômeros dos taninos hidrolisáveis. Que podem ser concentrados em frações enriquecidas com solvente de média polaridade como acetato de etila. Apenas os flavonoides foram passíveis de hidrólise pelo método utilizado, devido as ligações éster entre o açúcar e o núcleo aglicona. Sugerindo que os produtos derivados da transformação das folhas de *S. mombin* podem ser degradados quando submetido a condições extremas de temperatura e pH. Dessa forma, deve-se considerar a forma de armazenamento desses produtos. Por outro lado, técnicas cromatográficas como CCD e CLAE se mostraram úteis e aplicáveis ao monitoramento desse processo de conversão e obtenção de perfis químicos para composição de banco de dados de autenticidade da espécie.

REFERÊNCIAS

ARORA, S.; ITANKAR, P. Extraction, isolation and identification of flavonoid from *Chenopodium album* aerial parts. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, v. 8, p. 476-482, 2018.

AUDITEAU, E.; CHASSAGNE, F.; BOURDY, G.; BOUNLU, M.; JOST, J.; LUNA, J. et al. Herbal medicine for epilepsy seizures in Asia, Africa e Latin America: A systematic review. *Journal Ethnopharmacology*, v. 234, p. 119-153, 2019.

BAKASATAE, N.; KUNWORARATH, N.; YUPANQUI, C. T.; VORAVUTHIKUNCHAI, S. P.; JOYCHARATA, N. Bioactive components, antioxidant, and anti-inflammatory activities of the wood of *Albizia myriophylla*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 28, n. 4, 2018.

BARBIERI, R.; COPPO, E.; MARCHESE, A.; DAGLIA, M.; SOBARZO-S'ANCHEZ, E.; NABAVI, S. F. et al. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity. *Microbiological Research*, v. 196, p. 44-68, 2017.

BEZERRA, I. C. F.; RAMOS, R. T. M.; FERREIRA, M. R. A.; LUIZ A.L. SOARES, L. A. L. Chromatographic profiles of extractives from leaves of *Eugenia uniflora*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 28, p. 92–101, 2018.

BHUTTO, A. A.; KALAY, S.; SHERAZI, S. T. H.; CULHA, M. Quantitative structure–activity relationship between antioxidant capacity of phenolic compounds and the plasmonic properties of silver nanoparticles. *Talanta*, v. 189, p. 174–181, 2018.

BRITO, S. A.; ALMEIDA, C. L. F.; SANTANA, T. I.; OLIVEIRA, A. R. S.; FIGUEIREDO, J. C. B.N.; ISIS TORRES SOUZA, I. S. et al. Antiulcer Activity and Potential Mechanism of Action of the Leaves of *Spondias mombin* L. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2018, p. 1–20, 26, 2018.

CABRAL, B.; SIQUEIRA, E. M. S.; BITENCOURT, M. A. O.; LIMA, M. C. J. S.; LIMA, A. K.; ORTMANN, C. F. C. et al. Phytochemical study and anti-inflammatory and antioxidant potential of *Spondias mombin* leaves. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 26, n. 3, p. 304–311, 2016.

CARVALHO, A. C. B.; PERFEITO, J. P. S.; SILVA, L. V. C.; RAMALHO, L. S.; MARQUES, R. F. O.; SILVEIRA, D. The Brazilian Market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 212, p. 29-35, 2018.

HASSANNIA, B.; LOGIE, E.; VANDENABEELE, P.; BERGHE, T. V.; BERGHE, W. V. Withaferin A: From ayurvedic folk medicine to preclinical anti-cancer drug. *Biochemical Pharmacology*, Aceito em: 5 de agosto de 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.08.004>>, 2019.

HONARI, N.; POURABOLI, I.; GHARBI, S. Antihyperglycemic property and insulin secreting activity of hydroalcoholic shoot extract of *Thymus caramanicus* Jasal: A wild predominant source of food additive in folk medicine. *Journal of Functional Foods*, v. 46, p. 128–135, 2018.

JIANG, H. Z.; YUAN, J. J.; MA, Q. Y.; MA, X. F.; ZHAO, Y. X. Phenolic compounds from *Mangifera indica*. *Chemistry of Natural Compounds*, v. 55 (1), 2019.

MACHADO, J. C. B. Avaliação da secagem por aspersão a partir de extratos vegetais padronizados de *Spondias mombin* e *Libidibia ferrea*. Trabalho de conclusão de curso: Farmácia. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

NWIDU, L. L.; ELMORSY, E.; OBOMA, Y.I.; CARTER, W. G. Hepatoprotective and antioxidant activities of *Spondias mombin* leaf and stem extracts against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, v. 13 (3), p. 262-271, 2018.

OJO, O. A.; AFON, A. A; OJO, A. B.; AJIBOYE, B. O.; OYINLOYE, B. E.; KAPPO, A. P. Inhibitory effects of solvent-partitioned fractions of two Nigerian herbs (*Spondias mombin* Linn. and *Mangifera indica* L.) on α -amylase and α -glucosidase. *Antioxidants*, v. 7, p. 73-84, 2018.

PETROVSKA, B. B. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reviews*, v. 6, 2012.

RAMOS, R. T. M.; BEZERRA, I. C. F.; FERREIRA, M. R. A.; LUIZ ALBERTO LIRA SOARES, L. A. L. Spectrophotometric Quantification of Flavonoids in Herbal Material, Crude Extract, and Fractions from Leaves of *Eugenia uniflora* Linn. *Pharmacognosy Research*, v. 9, p. 253-60, 2017.

RIBEIRO NETO, J. A.; TARÔCO, B. R. P.; SANTOS, H. B.; THOMÉ, R. G.; WOLFRAM, E.; RIBEIRO, R. I. M. A. Using the plants of Brazilian Cerrado for wound healing: From traditional use to scientific approach. *Journal Ethnopharmacology*. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112547>>, 2020.

SAMPAIO, T. I. S.; MELO, N. C.; PAIVA, B. T. F.; ALELUIA, G. A. S.; NETO, F. L. P. S.; SILVA, H. R. et al. Leaves of *Spondias mombin* L. a traditional anxiolytic and antidepressant: Pharmacological evaluation on zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Ethnopharmacology*, v. 224, p. 563–578, 2018.

SATI, P.; DHYANI, P.; BHATT, I. D.; PANDEY, A. *Ginkgo biloba* flavonoid glycosides in antimicrobial perspective with reference to extraction method. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, v. 9 15-23, 2019.

SHARMA, V.; JANMEDA, P. Extraction, isolation and identification of flavonoid from *Euphorbia nerifolia* leaves. *Arabian Journal of Chemistry*, v.10, p. 509–514, 2017.

SOARES, J. C.; ROSALEN, P. L.; LAZARINI, J. G.; MASSARIOLI, A. P.; SILVA, C. F.; NANI, B. D. et al. Comprehensive characterization of bioactive phenols from new Brazilian superfruits by LC-ESI-QTOF-MS, and their ROS and RNS scavenging effects and anti-inflammatory activity. *Food Chemistry*, Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.12.106>>, 2018.

UYSAL, S.; AUMEERUDDY-ELALFI, Z.; ZENGİN, G. Z.; AKTUMSEK, A.; MAŠKOVIĆ, P. Z.; VUJIĆ, J. M. et al. In vitro antioxidant, cytotoxicity and chemical profile of different extracts from *Acanthus hirsutus* Boiss used in Anatolian folk medicine. *European Journal of Integrative Medicine*, v. 17, p. 135–140, 2018.

WAGNER, H.; BLADT, S. *Plant drug analysis. Thin layer chromatography atlas*. 2 ed. Londres: Springer, 2001.

XU, F.; HUANG, Y.; DING, S.; CAI, X.; LIU, C.; JI, Z. et al. Counter-current fractionation-assisted bioassay-guided separation of active composition from the edible medicinal insect *Blaps rynchospera* Fairmaire. *Journal of Chromatography A*, v. 1603, p. 433–437, 2019.

CAPÍTULO 2

PERFIL QUÍMICO E EFEITO CICATRIZANTE DE *PALICOUREA RIGIDA KUNTH* (RUBIACEAE)

Data de aceite: 04/02/2021

Data da submissão: 30/12/2020

Rafael Pimentel Pinheiro

Universidade Federal de Juiz de Fora,
<http://lattes.cnpq.br/5104398381133197>

Glauciemar Del-Vechio-Vieira

Universidade Federal de Juiz de Fora,
<http://lattes.cnpq.br/9921087953268494>

Orlando Vieira de Sousa

Universidade Federal de Juiz de Fora,
<http://lattes.cnpq.br/9797237863119033>

RESUMO: *Palicourea rigida* Kunth (Rubiaceae) é utilizada na medicina popular para tratar inflamações, infecções dos tratos urinário e reprodutor feminino e doenças da pele. O objetivo deste trabalho foi analisar o perfil químico e avaliar o efeito cicatrizante do extrato etanólico de *P. rigida*. Folhas secas e pulverizadas foram extraídas em etanol por maceração estática para obtenção do extrato etanólico (EEPR), que foi caracterizado por CLUE-UV-EM. O efeito cicatrizante foi investigado em ratos Wistar usando o modelo de lesões cutânea, assim como as análises histopatológicas e os ensaios de mieloperoxidase (MPO) e N-acetil-β-d-glucoronidase (NAG). Loganina, quercentina 3-6-O-acetyl-β-glicosídeo e ácido linoleico foram identificadas no extrato EEPR. EEPR demonstrou atividade cicatrizante pela diminuição da área da lesão, estimulação do processo de cicatrização

e redução das atividades de MPO e NAG. Os resultados indicam que *P. rigida* contém substâncias ativas que podem ser responsáveis pelo efeito cicatrizante.

PALAVRAS - CHAVE: *Palicourea rigida*. Efeito cicatrizante. Quercetina 3-6-O-acetyl-β-glicosídeo. Mieloperoxidase. N-Acetyl-β-D-glicorominidase.

CHEMICAL PROFILE AND HEALING EFFECT OF *PALICOUREA RIGIDA KUNTH* (RUBIACEAE)

ABSTRACT: *Palicourea rigida* Kunth (Rubiaceae) is used in folk medicine to treat inflammation, urinary tract and female reproductive tract infections and skin diseases. The objective of this work was to analyze the chemical profile and evaluate the healing effect of the ethanolic extract of *P. rigida*. Dried and powdered leaves were extracted in ethanol by static maceration to obtain the ethanolic extract (EEPR), which was characterized by UPLC-UV-MS. The healing effect was investigated in Wistar rats using the skin lesion model, as well as histopathological analysis and myeloperoxidase (MPO) and N-acetyl-β-d-glucoronidase (NAG) assays. Loganin, quercentin 3-6-O-acetyl-β-glycoside and linoleic acid were identified in the EEPR extract. EEPR demonstrated healing activity by reducing the lesion area, stimulating the healing process and reducing the activities of MPO and NAG. The results indicate that *P. rigida* contains active substances that may be responsible for the healing effect.

KEYWORDS: *Palicourea rigida*. Healing effect. Quercetin 3-6-O-acetyl-β-glycoside.

1 | INTRODUÇÃO

Palicourea rigida Kunth, conhecida popularmente como “gritadeira”, “bate-caixa”, “douradão”, “douradinha”, “erva matadeira” e “erva de rato”, é encontrada do México à Argentina (MORAES et al., 2017; PINHEIRO et al., 2017). No Brasil, a espécie ocorre nas regiões do cerrado (BOLZANI; TREVISON; YOUNG, 1992), que se apresenta como arbusto de coloração verde com floração entre setembro e março e frutificação de novembro a abril. As folhas são grandes, atingem até 25 cm de comprimento e 15 cm de largura com característica coriácea. As flores são pentámeras e de coloração amarelo-avermelhada (MACHADO et al., 2010).

O decocto das folhas e hastes de *P. rigida* é utilizado em doenças do sistema urinário e apresenta ação diurética (VENCATO et al., 2006). Grandi et al. (1989), em um estudo de campo em Minas Gerais, constataram que a população rural faz uso das folhas e raízes para doenças da pele, como antissifilítico, e o decocto das folhas e cascas do caule para doenças renais e inflamações do ovário e como depurativo.

Atividades citotóxica (SILVA et al., 2006), antimicrobiana (VENCATO et al., 2006), antioxidante, antinociceptiva e anti-inflamatória têm sido descritas para constituintes e extratos de *P. rigida* (ROSA et al., 2010; MORAES et al., 2017; PINHEIRO et al., 2017). Do ponto de vista químico, triterpenos derivados da friedelanona (BOLZANI; TREVISON; YOUNG, 1992), loganina (MOREL et al., 2011), alcaloide indólico vallesiachotamina (VENCATO et al., 2006) e compostos fenólicos (INÁCIO et al., 2013; MORAES et al., 2017; PINHEIRO et al., 2017) têm sido identificados na espécie.

Considerando os aspectos etnofarmacológicos e farmacológicos, o objetivo deste estudo foi pesquisar o perfil químico e avaliar a atividade cicatrizante do extrato etanólico das folhas de *P. rigida* Kunth com o intuito de evidenciar o uso popular e contribuir com políticas direcionadas ao desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material Vegetal

Palicourea rigida Kunth foi coletada em São João Del-Rei, Minas Gerais, Brasil, em maio de 2012. Uma exsicata (CESJ n°42677), identificada por Dra. Glauciemar Del-Vechio-Vieira, foi depositada no Herbário Leopoldo Krieger da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Após coleta, as folhas foram submetidas à secagem em estufa sob ventilação forçada até a perda da umidade entre 90 a 96%. Em seguida, as folhas foram pulverizadas em moinho com granulação definida (tamis n°18).

2.2 Processo de Extração

Folhas secas e pulverizadas foram submetidas à extração por maceração estática em etanol (95%), sob temperatura ambiente, seguida de remoção do solvente por rotaevaporação. O extrato etanólico de *P. rigida* (EEPR) foi colocado em dessecador contendo sílica gel dessecante para retirada da umidade.

2.3 Análise do Extrato Eepr por Clue-Uv-Em

O perfil químico do extrato EEPR foi analisado por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE) acoplada ao detector de ultravioleta (UV) e espectrômetro de massas (EM) da Plataforma Analítica de Farmanguinhos (FIOCRUZ – Rio de Janeiro, Brasil), utilizando o cromatógrafo Nexera (Shimadzu®). Nessa análise, foram injetados 2 μ L da amostra cuja fase móvel foi composta por água (A) e acetonitrila (B) em concentração de gradiente. A condição de eluição aplicada foi de 0-7 min 5-80% de B e de 7-10 min, 90-85% de B utilizando a coluna Shim-pack ODSII (75 mm x 2 mm x 2,2 μ m). Os dados foram analisados com base no banco de dados *online* MassBank e literatura.

2.4 Animais

Ratos Wistar (200-240g), machos, 45 a 60 dias de idade, foram usados neste ensaio. Os animais foram provenientes do Centro de Biologia da Reprodução (CBR) da UFJF e mantidos em gaiolas de polipropileno (49 x 34 x 16 cm) com ração e água *ad libitum* sob temperatura ambiente ($22 \pm 4^\circ\text{C}$) e fotoperíodo controlado em ciclos de 12 horas claro/escuro. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Uso de Animal (CEUA) da Universidade Federal de Juiz de Fora (Protocolo nº47/2012).

2.5 Avaliação da Atividade Cicatrizante

Como descrito por Muscará et al. (2000), o modelo de lesão cutânea foi usado nesse ensaio. Após anestesia com xilazina (10 mg/Kg) e cetamina (70 mg/Kg), via intraperitoneal, os animais foram posicionados em decúbito ventral para tricotomia dorsocostal. Após retirada do pelo, uma incisão de 6 mm da pele foi realizada com um *punch* (Richter®). Em seguida, os animais foram tratados com analgésico (morfina, 2,5 mg/kg, sc, 5 dias) e colocados em gaiolas individuais. No dia seguinte, iniciou-se o tratamento com EEPR (0,10, 0,25 e 0,50%) durante 14 dias.

Nesse experimento, os animais foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos ($n = 6$): controle negativo (200 μ L de NaCl 0,9%), controle positivo (200 μ L de Dersani®, loção a base de ácidos graxos essenciais e vitaminas A e E) e três grupos experimentais (200 μ L de EEPR 0,10, 0,25 e 0,50%). Os animais foram examinados diariamente quanto ao aspecto geral, aparência macroscópica das lesões, presença ou ausência de crosta, exsudato ou hemorragias conforme protocolos descritos por Lopes et al. (2005) e Garros et al. (2006). Ao final do tratamento, os animais foram eutanasiados pelo aprofundamento da anestesia e deslocamento cervical e as lesões foram excisadas com 1 cm de pele íntegra.

Duas amostras de cada grupo foram colocadas em formol 10% para análise histopatológica (GARROS et al., 2006), enquanto os demais fragmentos foram empregados nos ensaios de mieloperoxidase (MPO) e N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG).

Durante o experimento, a análise morfométrica foi realizada a partir de medidas das lesões, sendo fotografadas nos dias 0, 4, 7 e 14 com uma câmera digital. A área foi calculada pela fórmula ($A = \pi \times R \times r/2$), onde R representa o eixo crânio-caudal e r corresponde ao eixo látero-lateral da lesão (RIELLA et al., 2012).

2.6 Análise Histopatológica

Os tecidos cicatrizados foram fixadas em solução ALFAC (85 mL de álcool 80%, 10 mL de formol 40% e 5 mL de ácido acético glacial) por 16 h seguida de conservação em álcool 70% até início do processo de desidratação. Posteriormente, os materiais histológicos foram desidratados, emblocados em parafina, seccionados em cortes de 5 μm em um micrótomo e corados com hematoxilina e eosina. Fotografias dos cortes histológicos em lâminas foram obtidas com câmera fotográfica acoplada ao microscópio (Olympus®BX41) utilizando o software Image Pro-Plus 4.5 (Media Cybernetics).

2.7 Ensaio da Mieloperoxidase E N-Acetil-B-D-Glucosaminidase

2.7.1 Obtenção do sobrenadante

Os fragmentos das lesões excisadas foram triturados por 30 s em gral de porcelana. Em seguida, foi adicionado 1 mL de tampão fosfato de sódio 80 mM, pH 5,4, contendo brometo de hexadeciltrimetilamônio 0,5%. O homogenato foi transferido para tubo de ensaio, adicionando 1 mL de tampão fosfato de sódio. As amostras (2 mL) permaneceram em banho de gelo (4°C) e ultrassom (10 min) seguida de centrifugação (3.000 rpm, 4 °C, 10 min). O sobrenadante foi recolhido e utilizado na dosagem de proteínas totais e ensaios de MPO e NAG (DE YOUNG et al., 1989; SANCHEZ; MORENO, 1999).

2.7.2 Dosagem de proteínas totais

A dosagem de proteínas totais foi realizada pelo método de Lowry et al. (1951) modificado por Sargent (1987). Em triplicata, 20 μL do sobrenadante, 380 μL de água destilada, 2 mL da mistura reativa (1 g de NaOH mais 5g de Na_2CO_3 /250 mL de água), 2 mL de tartarato de cobre e 2 mL de sulfato de cobre foram colocados em tubos de ensaio. Após 10 min, foram acrescentados 200 μL de solução Folin (1:5), aguardando 30 min para medição da absorbância em espectrofotômetro UV 1800 (Shimadzu®) a 660 nm e usando água destilada como branco.

2.7.3 Ensaio da MPO

A metodologia de Bradley et al. (1982) modificada por De Young et al. (1989) foi usada para avaliar a atividade da MPO. Em triplicata, 25 μL de cada sobrenadante, 25 μL

de 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina 1,6 mM (TMB) (em 3 mL de DMSO) e 100 μ L de peróxido de hidrogênio 0,003% v/v (diluído em tampão fosfato de sódio 0,08 M, pH 5,4) foram colocados em placa de 96 poços para iniciar a reação. Em seguida, a placa foi incubada a 37°C/5 min, adicionando 100 μ L de ácido sulfúrico 4M a 4°C em cada poço para interromper a reação. As absorbâncias foram medidas em um leitor de Elisa (Thermoplate TR-Reader®) a 450 nm e a atividade de MPO expressa em densidade óptica/mg de proteínas (dO/mg de proteínas).

2.7.4 Ensaio da NAG

A atividade da NAG foi avaliada usando a metodologia de Sanchez e Moreno (1999). Em triplicata, 100 μ L do sobrenadante foram colocadas em placa de 96 poços seguida da adição de 100 μ L de TMB 2,24mM (em tampão citrato/fosfato de sódio 0,1 M, pH 4,5) para iniciar a reação. Então, a placa foi incubada a 37°C/10 min e a reação interrompida com 100 μ L de tampão glicina 0,2 M, pH 10,6. A atividade da NAG foi determinada em um leitor de Elisa (Thermoplate TR-Reader®) a 405 nm, sendo expressa em densidade óptica/mg de proteínas (dO/mg de proteínas).

2.8 Análises Estatísticas

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média. Análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Student Newman-Keuls foi utilizada para medir o grau de significância ($p < 0,05$).

3 | RESULTADOS

3.1 Perfil Químico do Extrato EEPR

O extrato EEPR foi analisado por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência acoplada ao detector de Ultravioleta e Espectrômetro de Massas (CLUE-UV-EM). Após análise com detector de ultravioleta em 255 nm e espectrometria de massas, foi possível identificar a presença de loganina, queracetina 3-6-O-acetil- β -glucosídeo e ácido linolênico (Tabela 1).

Substância	Tempo de Retenção (min)	Massa Molecular (g/mol)	Fórmula Molecular	Área (%)	Íons Fragmentados
Loganina	1,87	390,98	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	26,89	407,9; 413 e 414
Queracetina 3-(6-O-acetil- β -glucosídeo)	2,44	506,10	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₃	19,54	229,0; 303,6 e 529,09
Ácido Linolênico	3,90	278,42	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	4,25	278,6 e 301,1

Tabela 1 – Características químicas das substâncias identificadas por CLUE-UV-EM.

3.2 Atividade Cicatrizante

3.2.1 Efeito do EEPR sobre a massa corporal e consumo de água e ração

Após 14 dias de tratamento, observa-se que o grupo tratado com extrato EEPR 0,25% apresentou maior consumo de ração e massa corporal quando comparado ao controle negativo (Tabela 2).

Grupo	Massa corporal (g)	Água (mL)	Ração (g)
Controle negativo	178,23 ± 16,15	205,66 ± 40,43	262,46 ± 11,31
Controle positivo	184,87 ± 5,37	186,33 ± 27,61	264,73 ± 16,50
EEPR 0,10%	183,89 ± 15,50	217,33 ± 31,33	279,66 ± 30,50
EEPR 0,25%	194,37 ± 19,42*	225,66 ± 18,50	295,53 ± 15,90***
EEPR 0,50	188,15 ± 17,11	204,00 ± 27,07	281,93 ± 22,59

Tabela 2 - Efeito de EEPR sobre a massa corporal e o consumo de água e ração.

Os valores correspondem à média ± E.P.M. (n = 6). EEPR = Extrato etanólico de *P. rigida*, *p < 0,05 e ***p < 0,001, diferente do grupo controle após análise de variância seguida do teste de Student-Newman-Keuls.

3.2.2 Análise macroscópica do processo de cicatrização

A análise macroscópica das lesões demonstrou o desenvolvimento do edema acompanhado de vermelhidão ao redor da lesão. O edema foi reduzido até o 3º dia do pós-operatório, correspondendo a fase inicial da resposta inflamatória. Não foi constatada a formação de exsudato purulento, mas observou-se a produção de exsudação serosa no grupo controle até o 4º dia e nos grupos tratados com EEPR e Dersani® até o 2º dia. A partir do 3º dia, foi verificada a geração de crostas mais delgadas nos grupos EEPR e Dersani®, enquanto o grupo controle negativo apresentou crostas espessas e ressecadas. No 5º dia, iniciou-se o desprendimento das crostas, mostrando sinais de re-epitelização. Sob análise macroscópica, no 7º dia, a cicatrização foi bem expressiva nos grupos tratados com EEPR e Dersani®. No entanto, após 14 dias, EEPR promoveu uma completa oclusão das lesões (Figura 1), embora o fechamento das lesões tenha ocorrido em todos os grupos.

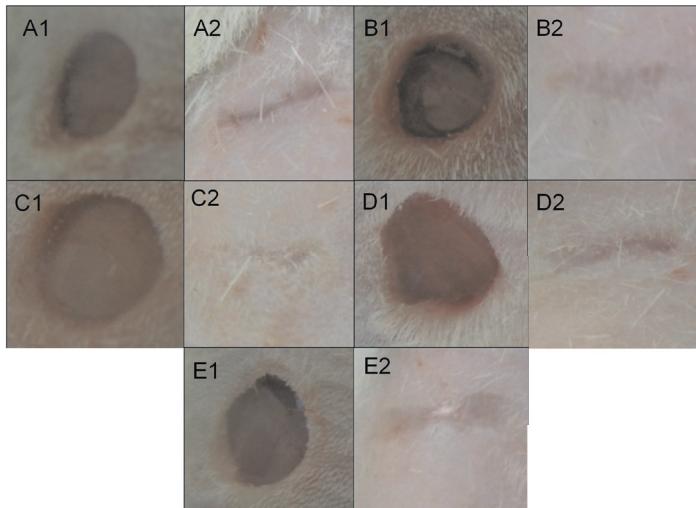


Figura 1 - Efeito de EEPFR sobre o processo de cicatrização em ratos Wistar.

(A1) Controle negativo - dia zero; (A2) Controle negativo - dia 14; (B1) Controle positivo - dia zero; (B2) Controle positivo - dia 14; (C1) EEVP 0,10% - dia zero; (C2) EEVP 0,10% - 14 dias; (D1) EEVP 0,25% - dia zero; (D2) EEVP 0,25% - 14 dias; (E1) EEVP 0,50% - dia zero; (E2) EEVP 0,50% - 14 dias.

3.2.3 Efeito de EEPFR sobre a área da lesão durante 14 dias de tratamento

Considerando 14 dias de tratamento, foi possível observar que EEPFR (0,10, 0,25 e 0,50%) promoveu uma redução significativa ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) da área das lesões em relação ao grupo controle negativo após 4 e 7 dias de tratamento (Figura 2). No 14º dia de tratamento, houve um completo fechamento das feridas em todos os grupos avaliados, produzindo um grau de contração de 100%.

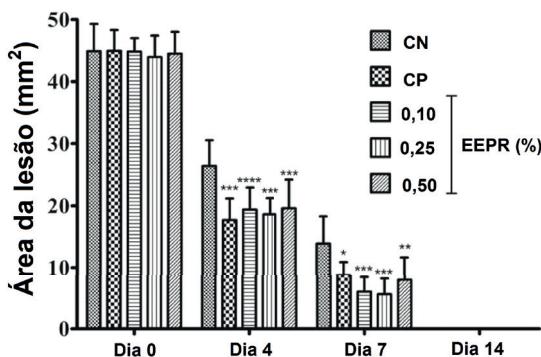


Figura 2 - Efeito de EEPFR sobre a área das lesões induzidas em ratos Wistar.

Os valores correspondem à média \pm E.P.M. de seis ratos. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; diferente do grupo controle após ANOVA seguida do teste de Student-Newman-Keuls. CN = Controle negativo; CP = Controle positivo (Dersani®); EEPFR = Extrato etanólico de *P. rigida*.

3.2.4 Efeito de EEPR sobre as atividades de MPO e NAG após 14 dias de tratamento

Após 14 dias de tratamento, devido ao fechamento da lesão (Figura 2), houve uma redução acentuada da atividade da MPO em todos os grupos. No entanto, o grupo controle positivo (Dersani®) foi mais ativo, diminuindo a atividade da MPO ($p < 0,001$) em relação ao grupo controle negativo. Esse efeito também foi observado no grupo tratado com EEPR 0,10% ($p < 0,01$), inibindo em 19,30% a atividade desta enzima (Figura 3A).

EEPR também reduziu drasticamente a atividade da NAG após 14 dias de tratamento (Figura 3B). Quando comparado ao controle negativo, EEPR inibiu a atividade de NAG em 41,32% (0,10%, $p < 0,001$) e 45,12% (0,25%, $p < 0,001$).

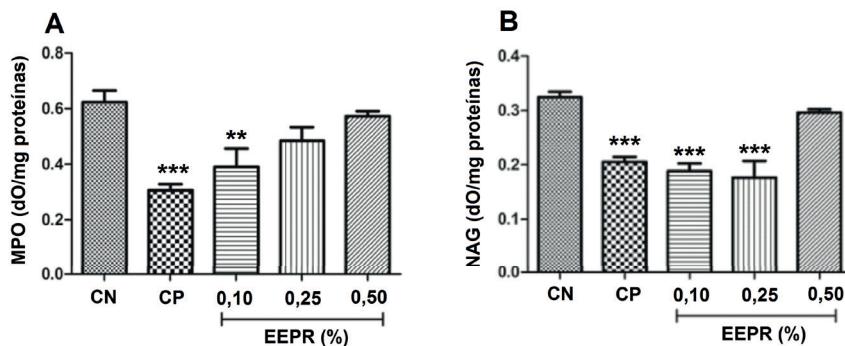


Figura 3 - Efeito de EEPR sobre MPO e NAG no processo cicatrização em ratos Wistar.

(A) Atividade de MPO. (B) Atividade de NAG. Os valores correspondem à média \pm E.P.M. ($n = 4$). ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; diferente do grupo controle após ANOVA seguida do teste de Student-Newman-Keuls. CN = Controle negativo, CP = Controle positivo (Dersani®), EEPR = Extrato etanólico de *P. rigida*.

3.2.5 Análise histopatológica

Após 14 dias, o grupo controle (solução fisiológica) apresentou uma epiderme (E) mais espessa com hiperplasia, maior intensidade de mononucleares (Mn), colágeno (Co) e fibroblasto (Figura 4A). O tratamento com Dersani® (controle positivo) reduziu a espessura da epiderme e o processo inflamatório e produziu uma maior proliferação de colágeno e fibroblastos, mostrando o processo de cicatrização (Figura 4B). Em relação ao tratamento com EEPR (0,10, 0,25 e 0,50%), verificou-se uma redução progressiva da epiderme e do processo inflamatório de forma dependente da concentração (Figuras 4C a 4E). EEPR induziu um aumento de colágeno e fibroblastos, mostrando uma completa cicatrização. Além disso, foram também observados outros tecidos e anexos, tais como tecido adiposo, folículos pilosos e tecidos glandulares (glândulas sebácea e sudorípara).

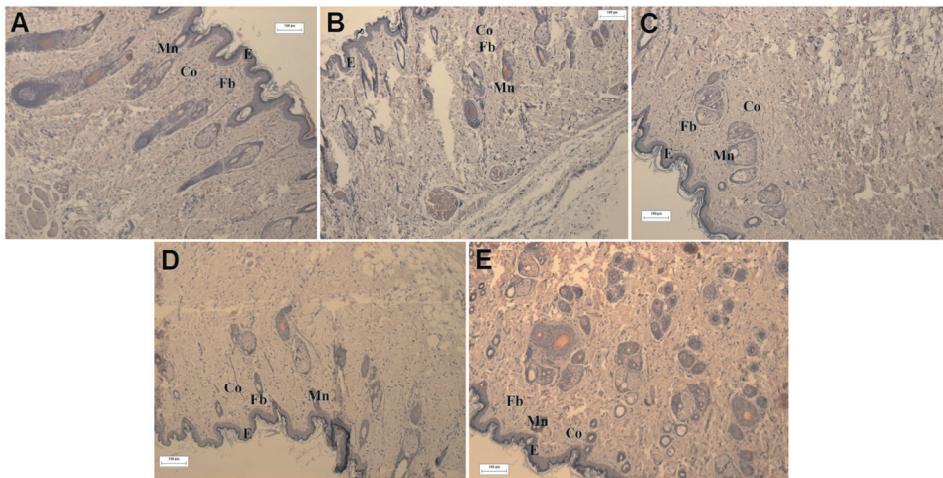


Figura 4 - Fotomicrografia do tecido cicatrizado de ratos Wistar.

Cortes histológicos do tecido cicatrizado corados com hematoxilina-eosina. (A) Controle negativo (salina); (B) Controle positivo (Dersani®); (C) EEPR 0,10%; (D2) EEPR 0,25%; (E) EEPR 0,50%; E = Epiderme; Mn = Mononucleares; Co = Colágeno; Fb = Fibroblasto.

4 | DISCUSSÃO

P. rigida tem sido utilizada na medicina tradicional para o tratamento de doenças do sistema urinário e como diurética (VENCATO et al., 2006). Em Minas Gerais, a população rural faz uso das folhas e raízes para doenças da pele, como sífilis, e das folhas e casca do caule como depurativo e para doenças renais e inflamações ovarianas (GRANDI et al., 1989). Atividades citotóxica (SILVA et al., 2006), antimicrobiana (VENCATO et al., 2006), antioxidante, antinociceptiva e anti-inflamatória (ROSA et al., 2010; MORAES et al., 2017; PINHEIRO et al., 2017) têm sido relatadas para essa espécie. Triterpenos derivados da friedelanona (BOLZANI; TREVISAN; YOUNG, 1992), iridoide loganina (Morel et al., 2011) e alcaloide indólico vallesiachotamina (VENCATO et al., 2006) e compostos fenólicos (INÁCIO et al., 2013; MORAES et al., 2017; PINHEIRO et al., 2017) têm sido identificados. Considerando esses aspectos, foi especulado um possível efeito cicatrizante do extrato etanólico das folhas de *P. rigida* (EEPR).

Os resultados do perfil químico do extrato EEPR se assemelham com os dados da literatura, sendo encontrado o iridoide loganina (MOREL et al., 2011) com ação imunomoduladora (MATHAD et al., 1998), anti-inflamatória (PARK et al., 2010), analgésica, hepatoprotetora e nefroprotetora (XU, 2006; YAMABE et al., 2010). A loganina pode também aumentar o conteúdo de osteocalcina e colagénio tipo I, sendo indicado para o tratamento da osteoporose (LI et al., 2010). O ácido linolênico previne reações de hipersensibilidade tipo I, doenças auto-imunes e inflamações de mucosas (HONTECILLAS et al., 2002; WHIGHAM et al., 2002), enquanto a querçetina 3-O-β-D-glicosídeo tem sido relacionada

às atividades antioxidant, anti-inflamatória e fitotóxica (RAZAVI et al., 2009).

Vale destacar que o processo de cicatrização induz a formação de crostas devido à deposição de tecido de granulação sobre a área lesionada que é substituída por tecido conjuntivo denso, promovendo uma maior proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno (BAUM; ARPEY, 2005). Neste evento, a lesão tende ao fechamento pela ação da contração das bordas com participação de citocinas, como fator β transformador do crescimento (TGF- β), e redução de sinais e efeitos quimiotáticos decorrentes da inflamação (WERNER; GROSE, 2003; BARRIENTOS et al., 2008). Com base nesses mecanismos, os resultados mostraram que as crostas das lesões induzidas nos animais foram desenvolvidas mais rapidamente nos grupos tratados com EEPR, assim como com Dersani® (controle positivo) quando comparados ao controle negativo. É provável que EEPR induza a formação e maturação do tecido de granulação, originando uma maior organização das fibras no tecido e acelerando o fechamento das lesões.

Um dos parâmetros avaliados no processo de cicatrização foi a área das lesões que reduziram no decorrer do tempo com tendência ao completo fechamento, particularmente entre 12 e 14 dias de tratamento (SINGER; CLARK, 1999). Com base nos resultados, quando comparadas ao grupo controle (salina), as lesões tratadas com EEPR e Dersani® foram reduzidas em relação à área, mostrando efeito cicatrizante promissor do extrato EEPR. Outro importante achado, foi a presença de crostas mais delgadas e úmidas nos grupos tratados com EEPR, o que pode corroborar o efeito direto do extrato sobre a redução das lesões.

Levando em consideração a análise histopatológica, foram observadas a presença de mononucleares e maior intensidade de fibroblastos e fibras colágenas nos grupos tratados com EEPR, demonstrando um efeito positivo no processo de cicatrização. A diminuição de neutrófilos e o aumento na proliferação capilar na reparação tecidual e angiogênese com geração de brotos endoteliais e vasos permitiram um maior fluxo sanguíneo contribuíram para a reparação desse processo (SANCHEZ-NETO et al., 1993; LI; CHEN; KIRSNER, 2007; BARRIENTOS et al., 2008; MONACO; LAWRENCE, 2003). Além disso, não foi notada uma superprodução de colágeno, o que poderia ocasionar a formação de uma cicatriz hipertrófica (RIBEIRO et al., 2004; LI; CHEN; KIRSNER, 2007).

A redução das atividades das enzimas MPO e NAG demonstrou que houve uma redução do processo inflamatório após 14 dias de tratamento com EEPR. É importante destacar que a atividade da MPO é indicativa da presença de leucócitos polimorfonucleares, enquanto a NAG está relacionada a mononucleares no tecido. Além disso, essas enzimas participam de diferentes mecanismos fisiológicos e deletérios associados à sinalização celular (CAMPÀ, 2009; PEREIRA et al., 2000).

Considerando os resultados apresentados, pode-se destacar que EEPR contribuiu para o reparo das lesões induzidas em ratos, evidenciando o efeito cicatrizante que pode estar associado com a sua atividade anti-inflamatória, bem como a presença de

substâncias flavonoídicas e terpênicas, entre outras, identificadas em *P. rigida* (MORAES et al., 2017, PINHEIRO et al., 2017; ROSA et al., 2010). Esses dados somados às aplicações tradicionais implicam em uma alternativa terapêutica para o tratamento de distúrbios que acometem a pele.

5 | CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que o extrato etanólico das folhas de *P. rigida* são fontes de substâncias ativas (loganina, queracetina 3-6-O-acetyl-β-glicosídeo e ácido linolênico) com atividade cicatrizante que justificam o uso tradicional do “bate-caixa” e evidenciam que a espécie possui potencialidades terapêuticas para a geração de produtos inovadores para a saúde humana e animal.

REFERÊNCIAS

BARRIENTOS, S.; STOJADINOVIC, O.; GOLINKO, M. S.; BREM, H.; MARJANA, T. C. Growth factors and cytokines in wound healing. **Wound Repair and Regeneration**, v. 16, n. 5, p. 585-601, 2008.

BAUM, C. L.; ARPEY, C. J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. **Dermatologic Surgery**, v. 31, n. 6, p. 674-686, 2005.

BOLZANI, V. S.; TREVISAN, L. M. V.; YOUNG, M. C. M. Triterpenes of *Palicourea rigida* H. B. K. **Revista Latinoamericana de Química**, v. 23, n. 1, p. 20-21, 1992.

BRADLEY, P. P.; PRIEBAT, D. A.; CHRISTENSEN, R. D.; ROTHSTEIN, G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. **Journal Investigative of Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 206-209, 1982.

CAMPA, A. **Atividade de mieloperoxidase e formação de oxigênio singlete em monócitos, macrófagos e células dendríticas: localização versus atividade**. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

DE YOUNG, L. M.; KHEIFETS, J. B.; BALLARON, S. J.; YOUNG, J. M. Edema and cell infiltration in the phorbol ester-treated mouse ear are temporally separate and can be differentially modulated by pharmacologic agents. **Agents and Actions**, v. 26, n. 3-4, p. 335-341, 1989.

GARROS, I. C.; CAMPOS, A. C. L.; TÂMBARA, E. M.; TENÓRIO, S. B.; TORRES, O. J. M.; AGULHAM, M. A.; ARAÚJO, A. C. F.; SANTIS-ISOLAN, P. M. B.; OLIVEIRA, R. M.; ARRUDA, E. C. M. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, Suppl. 3, p. 55-65, 2006.

GRANDI, T. S. M.; TRINDADE, J. A.; PINTO, M. J. F.; FERREIRA, L. L.; CATELLA, A. A. Plantas medicinais de Minas Gerais, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 3, n. 2, p. 185-224, 1989.

HONTECILLAS, R.; ZIMMERMAN, D. R.; HUTTO, D. L.; WILSON, J.; AHN, D. U.; BASSAGANYA-RIERA, J. Nutritional regulation of bacterial-induced colitis by conjugated linoleic acid. **Journal of Nutrition**, v. 132, n. 7, p. 2019–2027. 2002

INÁCIO, M. C.; MORAES, R. M.; MENDONÇA, P. C.; MOREL, L. J. F.; FRANÇA, S. C.; BERTONI, B. W.; PEREIRA, A. M. S. Phenolic compounds influence seed dormancy of *Palicourea rigida* H.B.K. (Rubiaceae), a medicinal plant of Brazilian Savannah. **American Journal of Plant Sciences**, v. 4, n. 1, p. 129-133, 2013.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 1, p. 9-18, 2007.

LI, M.; WANG, W.; WANG, P.; YANG, K.; SUN, H.; WANG X. The pharmacological effects of morroniside and loganin isolated from Liuweidihuang Wan, on MC3T3-E1 cells. **Molecules**, v. 15, n. 10, p. 7403-7414, 2010.

LOPES, G. C.; SANCHES, A. C.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P.; HERNANDES, L.; MELLO, J. C. Influence of extracts of *Stryphnodendron polypyllum* Mart. and *Stryphnodendron obovatum* Benth. on the cicatrization of cutaneous wounds in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 99, n. 2, p.265-72, 2005.

LOWRY, O. H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A. L.; RANDALL, R. J. J. Protein measurement with the folin phenol reagent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 193, 265-275, 1951.

MACHADO, A. O.; SILVA, A. P.; CONSOLARO, H., BARROS, M. A. G.; OLIVEIRA, P. E. Breeding biology and distyly in *Palicourea rigida* H. B. & K. (Rubiaceae) in the Cerrados of Central Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 24, n. 3, p. 686-696, 2010.

MATHAD, V. T.; RAJ, K.; BHADURI, A. P.; SAHAI, R.; PURI, A.; TRIPATHI, L. M.; SRIVASTAVA, V. M. L. Studies on the profile of immunostimulant activities of modified iridoid glycosides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 5, p. 605-611, 1998.

MONACO, J. L.; LAWRENCE, W. T. Acute wound healing an overview. **Clinics in Plastic Surgery**, v. 1, n. 30, p. 1-12, 2003.

MORAES, M. A.; SANTOS, B. C. S.; FABRI, R. L.; SCIO, E.; ALVES, M. S.; YAMAMOTO, C. H.; RODARTE, M. P.; DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; ARAUJO, A. L. S. M.; ARAUJO, A. L. A.; SOUSA, O. V. Pharmacological potential of *Palicourea rigida* Kunth: A possible participation of flavonoid compounds. **Journal of Medicinal Plant Research**, v. 11, n. 10, p. 194-206, 2017.

MOREL, L. J. F.; BARATTO, D. M.; PEREIRA, P. S.; CONTINI, S. H. T.; MOMM, H. G.; BERTONI, B. W.; FRANÇA, S. C.; PEREIRA, A. M. S. Loganin production in *Palicourea rigida* H.B.K. (Rubiaceae) from populations native to Brazilian Cerrado. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 5, n. 12, p. 2559-2565, 2011.

MUSCARÁ, M. N.; MCKNIGHT, W.; ASFAHA, S.; WALLACE, J. L. Wound collagen deposition in rats: effects of an NO-NSAID and a selective COX-2 inhibitor. **British Journal of Pharmacology**, v. 129, n. 4, p. 681-686 2000.

PARK, K. S.; KIM, B. H.; CHANG, M. Inhibitory potencies of several iridoids on cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2 enzymes activities, tumor necrosis factor- α and nitric oxide production *in vitro*. **Evidence-Based Complementary Alternative Medicine**, v. 7, n. 1, p. 41-45, 2010.

PEREIRA, C. C.; FONSECA, L. F.; SANTOS, M. V.; RODRIGUES, P. H. M.; BORELLI, P. Avaliação da atividade da mieloperoxidase neutróflica em bovinos da raça Holandesa e sua correlação com níveis plasmáticos de ácido ascórbico. **Revista Brasileira de Ciências Veterinárias**, v. 7, n. 3, p. 148-152, 2000.

PINHEIRO, R. P.; MORAES, M. A.; SANTOS, B. C. S.; FABRI, R. L.; DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; ARAUJO, A. L. S. M.; ARAUJO, A. L. A.; YAMAMOTO, C. H.; SOUSA, O.V. Identification of compounds from *Palicourea rigida* leaves with topical anti-inflammatory potential using experimental models. **Inflammopharmacology**, v. 25, p. 1-12, 2017.

RAZAVI, S. M.; ZAHRI, S.; ZARRINI, G.; NAZEMIYEH, H.; MOHAMMADI, S.; HARRAZ, F. M. Biological activity of quercetin-3-O-glucoside, a known plant flavonoid. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, v. 35, n. 3, p. 376-378, 2009.

RIBEIRO, F. A. Q.; GUARALDO, L.; BORGES, J. P.; ZACCHI, F. F. S.; ECKLEY, C. A. Clinical and histological healing of surgical wounds treated with mitomycin C. **Laryngoscope**, v.114, n. 1, p.148-152, 2004.

RIELLA, K. R.; MARINHO, R. R.; SANTOS, J. S.; PEREIRA-FILHO, R. N.; CARDOSO, J. C.; ALBUQUERQUE-JUNIOR, R. L. C.; THOMAZZI, S. M. Anti-inflammatory and cicatrizing activities of thymol, a monoterpane of the essential oil from *Lippia gracilis*, in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, n. 2, p. 656-663, 2012.

ROSA, E. A.; SILVA, B. C.; SILVA, F. M.; TANAKA C. M. A; PERALTA, R. M.; OLIVEIRA, C. M. A; KATO, L.; FERREIRA, H. D.; SILVA, C. C. Flavonoides e atividade antioxidante em *Palicourea rigida* Kunth, Rubiaceae. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n. 4, p. 484-488, 2010.

SANCHEZ, T.; MORENO, J. J. Role of leukocyte influx in tissue prostaglandin H synthase-2 overexpression induced by phorbol ester and arachidonic acid in skin. **Biochemical Pharmacology**, v. 58, n. 5, p. 877-879, 1999.

SANCHEZ-NETO, R.; BARONE, B.; TEVES, D. C.; SIMÕES, M. J.; NOVO, N. F.; JULIANO, Y. Aspectos morfológicos e morfométricos da reparação tecidual de feridas cutâneas de ratos com e sem tratamento com solução de papaína a 2%. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 8, n. 1, p. 18-23, 1993.

SARGENT, M. G. Fiftyfold amplification of the Lowry protein assay. **Analytical Biochemistry**, v. 163, n. 2, p. 476-489, 1987.

SILVA, F. M.; OLIVEIRA C. M. A.; KATO L.; TANAKA C. M. A.; SILVA C. C.; SOARES P. R. O.; GUILLO L. A. Vallesiachotamina e atividade citotóxica de *Palicourea rigida* Kunth. **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Águas de Lindóia, Brasil, 2006.

SINGER, A. J.; CLARCK, R. A. Cutaneous wound healing. **The New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 10, p. 738-746, 1999.

VENCATO, I.; SILVA, F. M.; OLIVEIRA, C. M. A.; KATO, L.; TANAKA, C. M. A.; SILVA, C. C.; SABINO, J. R. Vallesiachotamine. **Acta Crystallographica**, v. 62, p. 429-431, 2006.

WERNER, S.; GROSE, R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. **Physiological Reviews**, v. 83, n. 3, p. 835-870, 2003.

WHIGHAM, L. D.; HIGBEE, A.; BJORLING, D. E.; PARK, Y.; PARIZA, M. W.; COOK M. E. Decreased antigen-induced eicosanoid release in conjugated linoleic acid-fed guinea pigs. **American Journal of Physiology**, v. 282, p. 1104–1112, 2002.

XU, H.; LIU, H.; SHI, Y.; LI, L.; WEI, M. Morroniside and loganin extracted from *Cornus officinalis* have protective effects on rat mesangial cell proliferation exposed to advanced glycation end products by preventing oxidative stress. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 84, n. 12, p. 1267-1273, 2006.

YAMABE, N.; NOH, J. S.; PARK, C. H.; KANG, K. S.; SHIBAHARA, N.; TANAKA, T.; YOKOZAMA, T. Evaluation of loganin, iridoid glycoside from *Corni Fructus*, on hepatic and renal glucolipotoxicity and inflammation in type 2 diabetic *db/db* mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 648, n. 1-3, p. 179-187, 2010.

CAPÍTULO 3

OBTENÇÃO E ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR DE NANOEMULSÃO CONTENDO ÓLEO DE MANGA (*MANGIFERA INDICA L.*) PELO MÉTODO DE TEMPERATURA DE INVERSÃO DE FASES

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 29/12/2020

Russany Silva da Costa

Laboratório de P&D Farmacêutico e Cosmético, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará (UFPA), Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ), Belém – Pará

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2705-1591>

Juliana Souza de Albuquerque

Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ). Belém - Pará

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9463-065X>

Priscila Diamantino Reis

Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ). Belém - Pará

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9051-9847>

Rosa Alcione Rodrigues Sodré

Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ). Belém - Pará

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1418-0121>

José Otávio Carrera Silva Júnior

Laboratório de P&D Farmacêutico e Cosmético, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém - Pará

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1691-1039>

RESUMO: Pesquisas utilizando a nanotecnologia trouxeram inovações no mercado de desenvolvimento de produtos. E as vantagens dos sistemas nanoestruturados são atribuídas quanto à melhora na farmacocinética, biodisponibilidade dos agentes terapêuticos, solubilidade de substâncias lipofílicas e liberação controlada de fármacos. As nanoemulsões (NE) podem ser obtidas por métodos de alta ou baixa energia, este último destaca-se pelo baixo custo, obtenção de gotas relativamente pequenas e boa estabilidade. O óleo de manga (*Mangifera indica L.*), obtido da semente, é constituído, essencialmente, pelos ácidos graxos linolênico e o linoleico. Assim, essas substâncias em insumos vegetais desperta interesse devido sua promissora aplicabilidade em formulações cosméticas. O objetivo desse trabalho consistiu na obtenção de uma NE contendo o óleo de manga pelo método de temperatura de inversão de fases e estudo de estabilidade preliminar. Para isso, a NE foi composta por fase aquosa (água e Proctety AWS®) e fase oleosa (óleo de manga e Span 80®), ambas aquecidas separadamente a 85°C. O estudo de estabilidade preliminar seguiu o guia de estabilidade de produtos cosméticos (ANVISA) sob as seguintes condições: 4 ± 2°C, 25 ± 2°C e 45 ± 2°C, por 28 dias. E a NE foi caracterizada quanto ao pH, tamanho de gotículas, carga elétrica e índice de polidispersão. As amostras foram diluídas (1:100 v/v) e analisadas em Zetasizer NanoZS (Malvern Instruments). A NE contendo o óleo de manga manteve-se estável após submissão à centrifugação. Apresentou pH variando de 5,26 ± 0,07 – 6,98 ± 0,05, tamanho de gotícula maior

($113,70 \pm 2,40$ nm) em temperatura de $45 \pm 2^\circ\text{C}$, carga elétrica (-19,5 a -44,1 mV) e índice de polidispersão (0,110 – 0,312). De acordo com os resultados, a NE contendo o óleo de manga apresentou gotículas monodispersa, contribuindo para sua estabilidade. Com tamanho de gotículas característico para ótima absorção transepidermica e pH compatível com a pele humana. Nesse contexto, a formulação poderá ser ponto de partida para realização de estudos posteriores, pois o óleo da manga apresentou potencial uso como agente estabilizante em formulações para uso farmacêutico ou dermatocosmético.

PALAVRAS - CHAVE: Nanoemulsão; Temperatura de inversão de fase; Óleos vegetais. *Mangifera indica L.*. Estabilidade preliminar.

OBTAINING AND PRELIMINARY STABILITY STUDY OF NANOEMULSION CONTAINING MANGO OIL (MANGIFERA INDICA L.) BY THE PHASE INVERSION TEMPERATURE METHOD

ABSTRACT: Researches using nanotechnology have brought innovations to the product development market. The advantages of nanostructured systems are attributed to the improvement in pharmacokinetics, bioavailability of therapeutic agents, solubility of lipophilic substances and controlled release of drugs. Nanoemulsions (NE) can be obtained by high or low energy methods, the latter stands out for being low cost, obtaining relatively small drops and good stability. Mango oil (*Mangifera indica L.*), obtained from the seed, consists of essential fatty acids, such as linolenic and linoleic acids. The presence of these substances in vegetable inputs arouses interest due to their promising applicability in cosmetic formulations. The aim of this work was to obtain a nanoemulsion containing mango oil by the low energy phase inversion method, and preliminary stability study. For this, the NE was composed of the aqueous phase (water and Proctol AWS®) and the oily phase (mango oil and Span 80®), both heated separately to 85°C . The preliminary stability study was made according to the cosmetic product stability guide (ANVISA), under the following conditions: $4 \pm 2^\circ\text{C}$, $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and $45 \pm 2^\circ\text{C}$, for 28 days. And the NE was characterized in terms of pH, droplet size, electrical charge and polydispersity index. The samples were diluted (1: 100 v / v) and analyzed in Zetasizer NanoZS (Malvern Instruments). The NE containing the mango oil remained stable after being subjected to centrifugation test. The pH range from 5.26 ± 0.07 to 6.98 ± 0.05 , larger droplet size when submitted to temperature of $45 \pm 2^\circ\text{C}$ (113.70 ± 2.40 nm), electric charge (-19.5 to -44.1 mV) and polydispersity index (0.110 - 0.312). According to these results, NE containing the mango oil presented a monodisperse population, which contributed to the maintenance of its stability. With characteristic droplet size for optimal transepidermal absorption and pH compatible with human skin. In this regard, the formulation may be a starting point for further studies, as mango oil has potential use as a stabilizing agent in formulations for pharmaceutical or dermatocosmetic use.

KEYWORDS: Nanoemulsion; Phase inversion temperature; Vegetable oils; *Mangifera indica L.*. Preliminary stability.

1 | INTRODUÇÃO

A nanotecnologia vem se desenvolvendo consideravelmente ao longo dos anos e as pesquisas nessa área trouxeram inovações no mercado de desenvolvimento de produtos

(STROHER, ARMIJO e RAFFIN, 2010; TEIXEIRA et al., 2014). Nesse contexto, os sistemas nanoestruturados possuem uma área de superfície elevada, o que favorece o aumento da resposta terapêutica (ASSIS et al., 2012) e são capazes de controlar a liberação dos ativos/fármacos incorporados, protegendo-os da degradação química, física e enzimática (BRUXEL et al., 2012; RIGON et al., 2017).

O prefixo “nano” refere-se a uma escala nanométrica, em que um nanômetro representa um bilionésimo do metro ou um milionésimo do milímetro (PAINES et al., 2015). Já a nanoemulsão (NE), por sua vez, é um sistema disperso formado por óleo, água, tensoativo e adjuvantes, apresentando tamanho compreendido de gotícula entre 20 a 200 nm (BRUXEL et al., 2012; JAISWAL, DUDHE e SHARMA, 2015). Ainda possuem como característica física um aspecto óptico transparente ou translúcido. Isso ocorre, porque as gotículas são muito menores do que comprimento de onda da luz visível, apresentando pouquíssimo espalhamento múltiplo (MASON et al., 2006). Além disso, as NE’s apresentam consideráveis vantagens em relação a outros sistemas (emulsão convencionais ou microemulsão), uma vez que atuam na melhora farmacocinética, na biodistribuição de agentes terapêuticos, na solubilidade de substâncias lipofílicas (ARAÚJO, ANDRADE e ROLIM, 2014), permitindo a liberação controlada de fármacos, melhorando a fotoestabilidade de ativos, além de garantir a distribuição uniforme da formulação na pele. São também responsáveis pela redução de efeitos adversos e/ou colaterais, e maior proteção do fármaco frente a fatores de degradação, como luz e calor (ALICE et al., 2011). As NE’s apresentam uma ótima estabilidade cinética, já que o tamanho reduzido das gotículas reduz a tensão interfacial, reduzindo a pressão de Laplace, definida como a diferença entre as pressões internas e externas de uma gotícula, e consequentemente, reduzindo a energia necessária para o seu rompimento (NOOR EL-DIN et al., 2013). Nesse sentido, a obtenção das NE’s requer menor quantidade de tensoativos para diminuir a tensão interfacial entre as gotículas (SANTOS et al., 2013).

As NE’s possuem destaque na área cosmética, devido seu grande poder de hidratação, permite a formação de uma película protetora sobre a pele, além de facilitar a absorção dos ativos através do estrato córneo, atingindo com facilidade a epiderme viável (PEREIRA et al., 2016).

Para a obtenção das NE’s é requerido um gasto de energia advindas de dispositivos mecânicos ou a partir do potencial químico de componentes, e não são formadas espontaneamente como ocorre com as microemulsões. Por isso, os métodos para obtenção de NE’s podem ser definidos em dois grupos: o primeiro requer alta quantidade de energia do sistema, já o segundo possui processos de baixa quantidade de energia. No primeiro, a energia mecânica é introduzida nos sistemas por equipamentos como homogeneizadores de alta pressão ou geradores de ultrassom (SPERNATH; MAGDASSI, 2007; ANTON et al., 2007; ANTON; BENOIT; SAULNIER, 2008). Esse método torna o custo do processo mais elevado e é utilizado na indústria a fim de obter uma partícula de escala

nanométrica (McCLEMENTS e RAO, 2011). Em contrapartida, os métodos denominados de baixa energia estão relacionados com as propriedades físico-químicas do sistema, apresentando-se como de menor custo e eficientes, como o método de temperatura de inversão de fases (TIF). A temperatura de inversão de fases consiste em uma técnica de baixa energia de emulsificação, através desse processo, é possível obter gotas em escala nanométrica (TRADOS et al., 2004).

Assim, os sistemas nanoemulsionados estão sendo cada vez mais desenvolvidos utilizando matéria-prima de origem natural, como os óleos vegetais. A utilização dessa matéria-prima vem sendo bastante utilizada como insumo em diversos meios, como em medicamentos, alimentos e cosméticos. Embora essa técnica já tenha sido empregada há mais de 40 anos no setor alimentício, ainda é recente seu uso como sistemas de liberação de fármacos, tornando-se uma alternativa promissora na administração em vários tipos de produtos (PEREIRA et al., 2016).

Por isso, o desafio nesse trabalho consistiu na utilização do óleo de manga (*Mangifera indica L.*) para a elaboração da nanoemulsão, com a finalidade de obtenção de um futuro produto que penetre a camada mais profunda da pele e que possa despertar interesse na indústria farmacêutica ou cosmética, principalmente pelo baixo custo na sua produção.

A escolha da manga foi feita por ser uma das frutas mais produzidas no Brasil, por sua condição de desenvolvimento e produção. A espécie é rica em compostos fenólicos o que favorece seu alto potencial antioxidante, o qual funciona retardando a velocidade da reação de oxidação e evitando a peroxidação lipídica nas membranas celulares (SILVA e SÁ, 2012). Já seu óleo fixo possui a presença de ácidos graxos essenciais, como o ácido linolênico (ω -6) e o ácido linoleico (ω -3), cuja utilização é benéfica em formulações cosméticas principalmente devido sua atividade anti-inflamatória (PACHECO – PALENCIA, HAWKEN e TALCOTT, 2007; LEAL et al., 2016).

Diante desse cenário, tal pesquisa tem como objetivo obter e caracterizar uma nanoemulsão contendo o óleo de manga (*Mangifera indica L.*), pelo método de temperatura de inversão de fases. A escolha do óleo da manga decorre das suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória e, devido ao apelo sustentável, uma vez que o processamento industrial da manga descarta grande parte do fruto como cascas e sementes, os quais ainda possuem consideráveis teores de compostos nutricionais e funcionais.

2 | METODOLOGIA

2.1 Material

A fase oleosa foi composta pelo óleo de manga, INCI Name: *Mangifera indica L.*, lote: ONMAG9971-5, fornecedor: Granoils & Co, Brasil. E pela fase aquosa, constituída de água recém-destilada. Além dos tensoativos hidrófilo e hidrófobo, respectivamente: Álcool cetílicoetoxilado, INCI Name: PPG-5-Ceteth-20, lote: AUTO153124, Nome comercial:

Procetyl AWS®, fornecedor: Croda, Mapric Produtos Farmacêuticos (São Paulo-SP, Brasil) e o Monooleato de Sorbitano, INCI Name: Polysorbate 80, lote: MKCG4832, Nome comercial: SpanTM 80, fornecedor: Sigma-Aldrich Brasil Ltda. (Cotia-SP, Brasil).

2.2 Métodos

2.2.1 Composição da nanoemulsão (NE)

O desenvolvimento de nanoemulsões requer a utilização de menor quantidade de tensoativos em relação às microemulsões. Logo, as NE's necessitam de uma concentração de tensoativos em uma faixa de apenas 3,0 a 10,0% para manutenção da sua estabilidade (BOUCHEMAL et al., 2004). Na tabela 1 é apresentada a composição da NE contendo o óleo de manga.

Componentes	Teor (%)
Óleo de manga	5,0
Span 80®	3,0
Procetyl AWS®	2,0
Água destilada	100 mL

Tabela 1 - Composição da nanoemulsão contendo o óleo de manga (*Mangifera indica L.*)

2.2.2 Obtenção da nanoemulsão contendo óleo de manga

A nanoemulsão foi obtida a partir de um método de temperatura de inversão de fases (FERNANDEZ, 2004; SÓLANS, 2005; MONGE-FUENTES, 2014), no qual a fase aquosa foi composta por água e Procetyl AWS® e a fase oleosa foi composta por óleo de manga (*Mangifera indica L.*) e Span 80®. A fase aquosa e a fase oleosa foram aquecidas a 85°C, separadamente. Em seguida, a fase aquosa foi lentamente vertida na fase oleosa sob agitação constante, em agitador magnético à 600 rpm, durante cinco minutos.

Posteriormente, a NE foi retirada do aquecimento e mantida sob agitação até atingir temperatura ambiente (25°C). Em seguida, a formulação foi separada em frascos, os quais foram vedados e armazenados sob diferentes temperaturas, a saber: geladeira (4 ± 2 °C), ambiente (25 ± 2 °C) e estufa (45 ± 2 °C).

Após 24 horas de armazenamento, a aparência da formulação foi analisada macroscopicamente com o objetivo de verificar sinais de instabilidade evidenciados por ocorrência de separação de fases, cremeação ou floculação. Para a avaliação da estabilidade física e química da NE contendo o óleo de manga realizou-se os ensaios de acordo com os padrões estabelecidos pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (BRASIL, 2004).

2.2.3 Estudo de estabilidade preliminar

Para determinação da estabilidade preliminar da nanoemulsão foram realizados os ensaios da avaliação macroscópica, centrifugação, determinação de pH, determinação do tamanho de gotícula, potencial zeta e índice de polidispersão (PDI). Nessa senda, os ensaios da determinação do pH, tamanho de gotícula, potencial zeta e PDI foram realizados no período de 1,7, 14, 21 e 28 dias, submetidas as diferentes temperaturas 4 ± 2 °C, 25 ± 2 °C e 45 ± 2 °C.

2.2.4 Avaliação macroscópica

A NE foi avaliada macroscopicamente após 24 horas de obtenção a fim de determinar a formulação mais estável. Aquelas que apresentaram alguma instabilidade como: separação de fases, sedimentação e cremeação foram descartadas do estudo (BRASIL, 2004).

2.2.5 Teste de centrifugação

Para o teste de centrifugação foi realizado em tubo de ensaio cônico graduado para centrífuga (Fanem Ltda–Mod. 206 R, Excelsa BABY II–440 watts) e adicionados 5,0 mL da amostra submetidas nas temperaturas: geladeira (4 °C), ambiente (25 °C) e estufa (45 °C). As amostras foram submetidas ao ciclo de 3000 rpm durante trinta minutos (BRASIL, 2004). Após o ensaio, aquelas que não apresentaram sinais de instabilidade, como cremeação e/ou separação de fases foram aprovadas nesse estudo, e submetida aos testes de estabilidade posteriores.

2.2.6 Determinação do pH

Os valores de pH foram determinados com auxílio de um potenciômetro- HANNA Instruments (Modelo H1221) e calibrado com pH 4,0 e 7,0. A análise consistiu na inserção do eletrodo diretamente na diluição aquosa (1:10, p/p) das amostras (geladeira, ambiente e estufa) (BRASIL, 2004). Teste foi realizado em triplicata.

2.2.7 Determinação do tamanho de gotícula, potencial zeta e índice de polidispersão

A determinação do potencial zeta, tamanho de gotícula e índice de polidispersão (PDI) foram determinados por espalhamento dinâmico de luz (DLS) em equipamento Nanosizer Malvern® ZS, UK. Para isso foi utilizado como índice de refração o valor de 1,33 (índice de refração da água), e as amostras foram diluídas na razão de 1:100 (v/v), a 25°C (DA COSTA et al., 2018).

2.2.8 Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão. Para a análise de variância foi considerado um nível de significância de 95% (Statistica Software® versão 10.0), seguida por múltiplas comparações por Teste de Turkey.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Obtenção da nanoemulsão a partir do método de inversão de fases

A NE contendo o óleo de manga foi obtida a partir do método de baixa energia, o qual utiliza as propriedades físico-químicas do sistema e a inversão espontânea na curvatura do tensoativo para a obtenção de gotículas de tamanho reduzido. Nesse sentido, existem dois métodos de inversão de fases: transicional, conhecida também como método de inversão de fases pela temperatura (PIT = *Phase Inversion Temperature*) e emulsificação por inversão de fases pela alteração da fração volumétrica (EPI = *Emulsion Phase Inversion*) (PEY et al., 2006; ALMEIDA; TEIXEIRA e KOESTER, 2008).

A inversão de fases é o fenômeno pelo qual ocorre um intercâmbio entre as fases de uma dispersão líquido-líquido. A fase dispersa inverte para transformar-se em fase contínua ou vice-versa, ou seja, uma emulsão O/A inverte em emulsão A/O, sob circunstâncias determinadas por variação das propriedades do sistema. Assim, quando a inversão de fases é promovida pela variação da temperatura do sistema causando uma mudança na afinidade do tensoativo pelas duas fases, ocorre a inversão de fases transitiva, também conhecida como temperatura de inversão de fases (TIF) (PEY et al., 2006; YANG et al., 2012). Tal método possui uma relativa facilidade de reprodução em escala industrial, sendo mais simples de implementar, gerando menor custo quanto aos equipamentos e quantidade de energia utilizada (YANG et al., 2012).

3.2 Estudo de Estabilidade Preliminar

3.2.1 Avaliação macroscópica

Na análise macroscópica verificou-se que a formulação apresentou o aspecto leitoso, com reflexo azulado, odor característico de óleo de manga e ausência de separação de fases. Durante o período de análise, a formulação contendo o óleo de manga não apresentou sinal de instabilidade.

3.2.2 Teste de centrifugação

O teste de centrifugação produziu um estresse mecânico na amostra simulando o aumento da força gravitacional e acelerando possíveis fenômenos de instabilidade (BRASIL, 2007). Entretanto, a amostra submetida ao teste de centrifugação manteve-se

sem alteração física aparente, indicando uma boa estabilidade da formulação, descartando qualquer necessidade de reformulação (Figura 1).

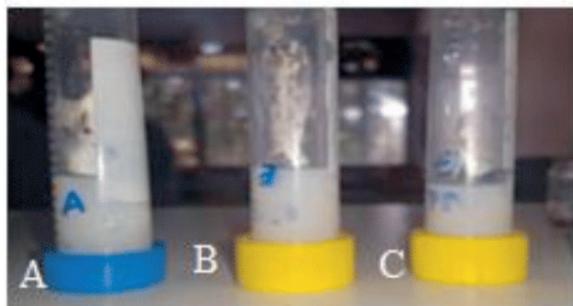


Figura 1. Formulação submetida ao teste de centrifugação a 3000 rpm, por 30 min (A- amostra submetida em geladeira ($4 \pm 2^\circ\text{C}$), B - temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) e C – estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$)

3.2.3 Determinação do pH

O pH é um parâmetro de caracterização e monitoramento da estabilidade das formulações cosméticas. De acordo com a literatura, as nanoemulsões estáveis física e quimicamente apresentam valores de pH na faixa de 6,5 a 8,0 (FRONZA et al., 2004; MASMOUDI et al., 2005; CARNEIRO, 2013). Logo, a faixa do valor de pH de uma formulação, nos termos do Guia de Estabilidade de produtos cosméticos, de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), deve abarcar os aspectos de estabilidade dos ingredientes, segurança e eficácia do produto (BRASIL, 2004).

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos do valor de pH da formulação sob diferentes temperaturas. Nessa senda, observa-se que a formulação não apresentou diferença estatística significativa em relação ao valor de pH, mesmo quando submetida a diferentes temperaturas (Tabela 2). Nesse sentido, mudanças significativas no pH das NE's frequentemente ditam alterações *in vivo*, assim como baixa irritação de nanoemulsões tópicas dependem do pH da formulação, além da manutenção da estabilidade de fármacos alojados no sistema nanoemulsionado (SINGH et al., 2017).

Dias	pH		
	4 °C	25 °C	45 °C
1	6,11±0,54	5,74±0,04	6,11±0,54
7	6,65±0,05	6,77±0,02	6,65±0,05
14	6,32±0,02	6,21±0,02	6,32±0,02
21	6,68±0,05	5,52±0,04	6,68±0,05
28	6,98±0,05	5,26±0,07	6,98±0,05

Tabela 2 - Valores de pH da formulação nanoemulsionada contendo o óleo de manga, no intervalo de tempo de 24 horas, 7, 14, 21 e 28 dias, sob diferentes temperaturas

Resultados expressos pela média ± DP, com nível de significância de $p < 0,05$.

Em consonância aos resultados encontrados para a NE contendo o óleo de manga (Tabela 2), Carvalho (2014) encontrou valores de pH (6,46±0,04 a 6,49±0,06) em NE contendo óleo vegetal. Destaca-se que mesmo, após 28 dias de armazenamento da nanoemulsão, sob diferentes temperaturas, não apresentou variação significativa nos valores de pH. Portanto, os resultados confirmam sua compatibilidade para o uso cutâneo, uma vez que o pH da pele encontra-se em torno de 4,5 a 6,0, possibilitando, assim, a realização de estudos posteriores com o óleo de manga como componente da fase oleosa.

3.2.4 Caracterização físico-química da nanoemulsão

Os sistemas nanoemulsionados são caracterizados por um tamanho da gotícula reduzido, logo tal característica confere maior estabilidade ao sistema, uma vez que o movimento browniano se torna mais significativo (KONG e PARK, 2011). A determinação do tamanho de gotícula é um dos mais importantes parâmetros para a avaliação da estabilidade de nanoemulsão, porque exerce influência direta nos fenômenos de instabilidade, como flocação e coalescência (GIANETE et al., 2012).

O tamanho das gotículas da formulação apresentou-se abaixo de 114 nm durante os 28 dias de análise (Figura 2). Nesse sentido, o tamanho reduzido da nanoemulsão poderá favorecer fortemente a aplicação transepidérmica do produto, pois este poderá penetrar com facilidade em camadas profundas da pele, principalmente através da via transanexal (por meio dos folículos pilosos) (MARDHIAH et al., 2016). O tamanho reduzido das gotículas da NE pode ter sido influenciado pelos tensoativos da formulação, uma vez as substâncias utilizadas são de baixo peso molecular. Segundo Sari al. (2015) e Silva et al. (2015), os tensoativos de baixo peso molecular tendem a conduzir à formação de gotícula menores em comparação aqueles com peso molecular alto, devido a maior rapidez de adsorção às gotículas durante a homogeneização e maior redução da tensão interfacial.

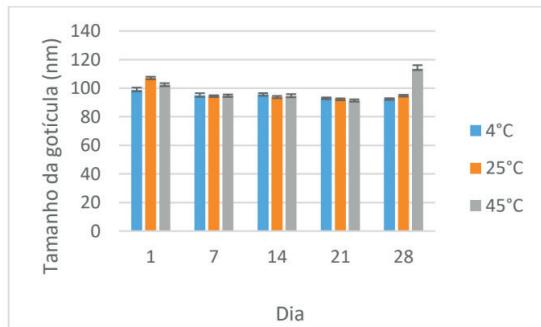


Figura 2. Tamanho de gotícula da nanoemulsão contendo óleo de manga (*Mangifera indica L.*), sob diferentes temperaturas

Resultados expressos pela média \pm DP, com nível de significância de $p < 0,05$.

Nesse contexto, as nanoemulsões podem ser obtidas utilizando de 1,5% a 10% de tensoativos, sendo mais apropriado o uso de baixas concentrações devido o potencial irritativo que altas concentrações desses componentes causam à pele (TEO et al., 2010; GIANETI et al., 2012; SEVCÍKOVÁ et al., 2012).

Em contrapartida, a NE contendo o óleo de manga (*Mangifera indica L.*) apresentou um aumento significativo no tamanho da gotícula ($113,7 \pm 2,40$ nm) quando a amostra foi submetida à estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$), após 28 dias de análise (Figura 2). Esse resultado é indicativo de instabilidade do sistema com o aumento da temperatura. Tal resultado corrobora com os encontrados por Rocha-Filho et al. (2014, 2017) na obtenção de nanoemulsões contendo o óleo essencial de maracujá e lavanda, e de óleo de babaçu, respectivamente.

Contudo, mesmo sendo observado um aumento significativo do tamanho das gotículas da NE contendo o óleo de manga quando submetida à temperatura de 45°C , após 28 dias de análise, o tamanho das gotículas permaneceu aceitável para classificação de nanoemulsão. Esse resultado valida que os produtos nanotecnológicos apresentam melhor performance quando comparado aos produtos convencionais, tal vantagem apresentada pelas nanoemulsões é justificada pelas propriedades do tamanho de gotícula reduzido, o que promove uma deposição mais uniforme sobre a pele, além da taxa de permeabilidade ser maior. Essa permeabilidade dependente do tamanho da gotícula, ou seja, quanto menor for as gotículas, maior será sua aplicabilidade e absorção da formulação na pele (BACCARIN, 2015). Entretanto, é importante destacar a finalidade da utilização da nanoemulsão, assim como seu tamanho tão reduzido. Nesse sentido, NE's com tamanho abaixo de 200 nm apresentam uma facilidade de absorção transepidermica (KUO et al., 2008; SINGH et al., 2017) e dependendo o ativo ou do produto poderá ser indesejável que a substância atinja camadas tão profundas da pele.

A determinação da carga elétrica foi obtida através do potencial zeta, o qual também

é influenciado pelos tensoativos e reflete o potencial da superfície das partículas. Esse parâmetro é influenciado pelas mudanças na interface com o meio dispersante. A formulação apresentou uma predominância de cargas negativas (Tabela 3). Nesse sentido, destaca-se que as cargas negativas são responsáveis por gerar repulsão entre as gotículas, sendo um indicador da estabilidade das nanoemulsões (ROCHA-FILHO et al., 2017).

Salvia-Trujillo et al. (2015) obtiveram NE com valores negativos do potencial zeta (-30 mV), indicando uma forte repulsão eletrostática das gotículas de óleo disperso na fase aquosa, diminuindo, portanto, a probabilidade de agregação entre as gotículas da formulação. Logo, corroboraram que valores relativamente alto da carga elétrica é importante para uma boa estabilidade físico-química da suspensão coloidal, pois grandes forças repulsivas tendem a evitar a agregação em função das colisões ocasionais de nanopartículas adjacentes.

Nesse contexto, a carga elétrica da NE contendo o óleo de manga também apresentou-se negativo antes e após os testes de estabilidade preliminar (Tabela 3). Também, é importante salientar a utilização de tensoativos não-iônicos em NE, pois são amplamente utilizadas em formulações para fins cosmético, devido seu baixo potencial de irritação na pele (BÁRÁNY, LINDBERG e LODÉN, 2000). Rocha-Filho et al. (2017) encontraram valores de carga elétrica negativa usando surfactantes não iônicos e associaram esse fenômeno as propriedades químicas das cadeias de polioxietileno dos surfactantes utilizados (óleo de rícino PEG 54 óxido de etileno / monooleato de sorbitano). Além de melhorar a estabilidade da formulação, destaca-se que se a carga elétrica negativa da NE estiver presente sobre a superfície da gota, poder-se-á obter uma melhor penetração na pele, mantendo o tamanho na gotícula reduzida (KHURANA, JAIN e BEDI, 2013).

A figura 3 mostra o índice de polidispersão (PDI) da nanoemulsão contendo o óleo de manga. Logo, foi possível observar uma significativa variação do diâmetro médio das gotículas, principalmente naquela submetida a temperatura de 45 °C ($113,7 \pm 2,4$ nm). Tal resultado corrobora a influência da temperatura de armazenamento sob a estabilidade das nanoemulsões.

Dias	Carga elétrica (mV)		
	4°C	25°C	45°C
1	-20,6±1,06	-21,1±0,25	-19,5±0,31
7	-36,9±0,82	-26,4±1,08	-31,2±0,64
14	-34,4±0,87	-33,6±0,25	-31,1±1,36
21	-35,9±1,60	-39,1±0,46	-38,1±3,32
28	-29,6±0,70	-37,5±0,15	-37,8±0,74

Tabela 3 – Carga elétrica da nanoemulsão contendo o óleo de manga no intervalo de tempo de 24 horas, 7, 14, 21 e 28 dias, em diferentes temperaturas

Resultados expressos pela média ± DP, com nível de significância de $p < 0,05\%$.

Nesse sentido, as amostras armazenadas sob refrigeração ($4 \pm 2^\circ\text{C}$) e temperatura ambiente (25°C) mantiveram o tamanho de gotícula, sem diferença significativa, até o final dos 28 dias de análise ($92,69 \pm 0,26 \text{ nm}$ e $95,06 \pm 0,28 \text{ nm}$, respectivamente). Enquanto a amostra armazenada na estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$) observou-se uma alteração significativa no tamanho de gotícula ($113,7 \pm 2,4 \text{ nm}$), quando comparado com as amostras armazenadas em temperaturas ambiente e geladeira (Figura 2). Tal resultado corrobora aos encontrado por Rocha-Filho et al. (2017) que, também, observaram o aumento do tamanho da gotícula e do PDI nas amostras submetidas a temperatura de 45°C , indicando um possível início de instabilidade da formulação.

O PDI é um parâmetro adimensional da amplitude do tamanho de gotícula, o qual é expresso em valores de 0,0 e 1,0. Segundo Pereira et al. (2016), o índice de polidispersão indica a quantidade de gotícula que está fora do intervalo de valor definido no equipamento, por isso é considerado uma medida da homogeneidade do tamanho das gotícula analisadas. Logo, formulações que apresentem valores de PDI entre 0 e 0,4 apresentam homogeneidade no tamanho de suas gotículas. Assim, índices menores de 0,3 indicam que as mesmas apresentam uma população monodispersa. Enquanto, PDI acima de 0,5 demonstra uma população heterogênea (HOMMOSS, 2009).

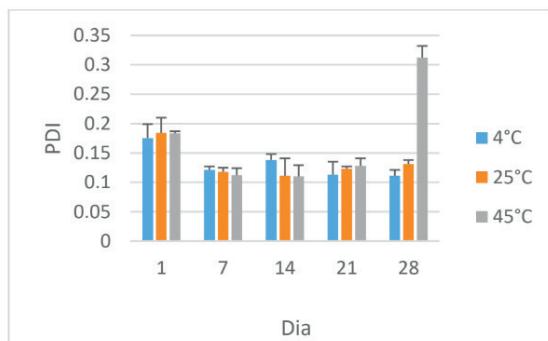


Figura 3. Índice de Polidispersão da nanoemulsão contendo óleo de manga (*Mangifera indica* L.), sob diferentes temperaturas

Resultados expressos pela média \pm DP, com nível de significância de $p < 0,05\%$.

Assim, a NE contendo o óleo de manga apresentou PDI majoritariamente abaixo de 0,3, indicando uma população de gotículas monodispersas. Contudo, a amostra submetida a estufa (45°C) apresentou aumento no valor de PDI ($0,312 \pm 0,02$) (Figura 3). Contudo, mesmo diante desses resultados constatou-se que a formulação permaneceu estável durante o período analisado, principalmente quando armazenada à temperatura de 4°C e 25°C , corroborando os resultados encontrados após o teste do estresse mecânico

(centrifugação), já que em formulações com PDI elevado, a centrifugação acelera o processo de cremeação (MEZADRI, 2010).

4 | CONCLUSÃO

A nanoemulsão contendo o óleo de manga apresentou-se como um sistema nanoemulsionado, uma vez que as características como tamanho das gotículas, concentração de tensoativo, transparência e estabilidade encontraram-se dentro da definição para esses sistemas. A NE apresentou uma população de gotículas monodispersa com baixa heterogeneidade, contribuindo para a manutenção da sua estabilidade. Vale destacar que a NE contendo o óleo de manga apresentou um tamanho de gotículas abaixo de 114 nm, o que favorece a absorção transepidermica e pH compatível à pele humana. Nesse aspecto, a formulação poderá ser ponto de partida para realização de estudos posteriores, já que o óleo da manga apresentou potencial uso como agente estabilizante em formulações nanoemulsionadas, logo tal sistema possui potencial de aplicação para uso dermatológico.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro a na forma de Bolsa de R.S.C e a ESAMAZ.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

ALICE, L.; RUPPENTHAL, J.E.; BECK, R.C.R. A inovação em nanotecnologia farmacêutica no bloco econômico do BRIC. *Revista Ciência e Tecnologia*, v. 14, n. 24/25, p. 65-76, 2011.

ALMEIDA, M.E.; TEIXEIRA, H.F.; KOESTER, L.S. Preparação de emulsões submicrométricas: aspectos teóricos sobre os métodos empregados na atualidade. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 27, n. 5, p. 780-788, 2008.

ANTON, N.; BENOIT, J.P.; SAULNIER, P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates—A review. *Journal of Controlled Release*, v. 128, p. 185-199, 2008.

ANTON, N.; GAYET, P.; BENOIT, J.P.; SAULNIER, P. Nanoemulsões e nanocápsulas pelo método TIF: uma investigação sobre o papel da ciclagem de temperatura na inversão de fases da emulsão. *Journal of Pharmaceutics*, v. 344, p.44-52, 2007.

ARAÚJO, R. F.; ANDRADE, V. L.; ROLIM, H. M. L. Avaliação do Registro de Medicamentos Nanotecnológicos. *Boletim Informativo Geum*, v. 5, n. 4, p. 46, 2014.

BACCARIN. Desenvolvimento de nanoemulsões contendo constituintes de *Punica granatum* para aplicação cutânea visando sua utilização na fotoproteção. 2015. 290f. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

Bárány, E.; Lindberg, M.; Lodén, M. Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers. *Int. J. Pharm.* 195, 189–195, 2000.

BOUCHEMAL, K; BRIANÇON, S; PERRIER, E; FESSI, H. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 280, p. 241-251, 2004.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, 1 ed. Brasília, 2004.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de controle de produtos cosméticos, Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos, Brasília, 2007.

BRUXEL, F.; LAUX, M.; WILD, L.; FRAGA, M.; KOESTER, L.; TEIXEIRA, H. Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. *Química Nova*, São Paulo, v. 35, n. 9, p. 1827-1840, 2012.

CARNEIRO, S.P. Desenvolvimento e caracterização de nanocápsulas de propionato de clobetasol obtidas por polimerização in situ para tratamento de psoríase. 2013. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Escola de farmácia de Ouro Preto, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto.

Da Costa, R.S.; Teixeira, C.B.; Alves, T.V.G., Ribeiro-Costa, R.M., Casazza, A.A., Aliakbarian, B., Converti, A. Silva Júnior, J.O.C. & Perego, P. Optimization of spray drying conditions to microencapsulate cupuassu (*Theobroma grandiflorum*) seed by-product extract. *Natural Product Research*, 2018. DOI: 10.1080/14786419.2018.1462178.

Kuo, F.; Subramanian, B., Kotyla, T., Wilson, T.a., Yoganathan, S., Nicolosi. R.j. Nanoemulsions of an anti-oxidant synergy formulation containing gamma tocopherol have enhanced bioavailability and anti-inflammatory properties. *Int. J. Pharm.* 363, 206–213, 2008.

FERNANDEZ, P. Formação de nanoemulsão por inversão de fase de emulsão. *Coloides e superfícies A: aspecto físico-químico e de engenharia*, v. 251, p.53-58, 2004.

FRONZA, T.; CAMPOS, Á.; TEIXEIRA, H. Nanoemulsões como sistemas de liberação para fármacos oftálmicos. *Acta farmaceutica bonaerense*, v. 23, n. 4, p. 558-566, 2004.

GIANETI, M.; GASPAR, L.; CAMARGO, F.; CAMPOS, P. Benefits of combinations of vitamin A, C and E derivatives in the stability of cosmetic formulations. *Molecules*, v.17, n.2, p. 2219-2230, 2012.

HOMMOSS, A. Nanosestructured lipid carriers (NLC) in dermal and personal care formulations. 2009. 202 f. (Tese Doutorado) – Departamento of Biology Chemistry and Pharmacy of the Freie Universität Berlin, Berlin, 2009.

JAISWAL, M.; DUDHE, R.; SHARMA, P. K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech.* v. 5, p.123–127, 2015.

Khurana, S., Jain, N.K., Bedi, P.M. Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: physico-chemical, mechanistic investigation, *Life Sci.* 92, 383–392, 2013.

KONG, M.; PARK, H.J. Stability investigation of hyaluronic acid based nanoemulsion and its potential as transdermal carrier. *Carbohydrate polymers*, v. 83, n. 3, p. 1303-1310, 2011.

LEAL, S. S. Determinação de macronutrientes na manga: variedades rosa e espada. 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/123456789/1416>. Acesso em: 23/12/2020.

MARDHIAH, A.Z., GHANBARZADEH, S., KOUHSOLTANI, M., YARI, K.A., HAMISHEHKAR, H. O efeito do tamanho de partícula na deposição de nanopartículas lipídicas sólidas em diferentes camadas da pele: um estudo histológico. *Adv Pharm Bull.*; 6 (1): 31-36, 2016.

MASMOUDI, H.; LE DRÉAU, Y.; PICCERELLE, P.; KISTER, J. The evaluation of cosmetic and pharmaceutical emulsions aging process using classical techniques and a new method: FTIR. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 289, n. 1-2, p. 117-131, 2005.

MASON, T. G.; WILKING, J. N.; MELESON, K.; CHANG, C. B.; GRAVES, S. M. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. *Journal of Physics: Condensed Matter*, [S.I.], v. 18, n. 41, p. 635-666, 2006.

McCLEMENTS, D.; RAO, J. Food-Grade Nanoemulsions: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate, and Potential Toxicity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 51, p. 285-330, 2011.

MEZADRI, H. Desenvolvimento de nanoemulsões contendo extratos dos frutos de Syagrus romanzoffiana (Cham.) Glassman e estudo fitoquímico destes extratos. 2010. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, 2010.

MONGE-FUENTES, V. Terapia fotodinâmica mediada por nanoemulsão à base de óleo de açaí (*Euterpe oleracea Martius*) para o tratamento de melanoma *in vitro* e *in vivo*. 2014. 163 f. Tese (Doutorado em Biologia Animal) - Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

NOOR EL-DIN, M. R.; EL-HAMOULY, S. H.; MOHAMED, H. M.; MISHRIF, M. R.; RAGAB, A. M. Water-in-diesel fuel nanoemulsions: Preparation, stability and physical properties. *Egyptian Journal of Petroleum*, [S.I.], v. 22, n. 4, p. 517-530, 2013.

PACHECO – PALENCIA, L.; HAWKEN, P.; TALCOTT, S.T. Phytochemical, antioxidant and pigment stability of açaí (*Euterpe oleracea Mart.*) as affected by clarification, ascorbic acid fortification and storage. *Food Research International*, v. 40, p. 620 – 628, 2007.

PAINES, T.; LIMA, J.; WEBER, J.; FLORES, F.; SILVA, C. Desenvolvimento tecnológico de hidrogéis a partir de nanoemulsão contendo clotrimazol em associação com o óleo de melaleuca. *Ciência e Natura*, v.37, 106-115, 2015.

PEREIRA, T.; GUERREIRO, C.; MARUNO, M.; FERRARI, M.; ROCHA-FILHO, P. Óleos Vegetais Exóticos para Nanoemulsões O/A Cosméticas: Avaliação *In Vivo*. *Molecules*, v. 21 n. 3, p. 248, 2016.

PEY, C. M.; MAESTRO, A.; SOLÉ, I.; GONZÁLEZ, C.; SOLANS, C.; GUTIÉRREZ, J. M. Optimization of nano-emulsions prepared by low-energy emulsification methods at constant temperature using a factorial design study. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 288, n. 1-3, p. 144-150, 2006.

RIGON, C.; GIULIANI, L.; STANGARLIN, M.; MATTIAZZI, J.; GOMES, F. P.; PEGORARO, N.; CRUZ, L.; MOTA, L. Sistemas nanoestruturados contendo óleo de linhaça: desenvolvimento tecnológico e caracterização físico-química de nanoemulsões e nanocápsulas poliméricas. *Revista Saúde*, v. 43, n. 1, p. 153-161, 2017.

ROCHA-FILHO, P. A.; FERRARI, M.; MARUNO, M.; SOUZA, O.; GUMIERO, V. In vitro and in vivo evaluation of nanoemulsion containing vegetable extracts. *Cosmetics*, Basel, v. 4, n. 3, p. [13], 2017. DOI: 10.3390/cosmetics4030032.

Rocha-Filho, P.A.; Camargo, M.F.P.; Ferrari, M.; Maruno, M. Influence of lavander essential oil addition on passion fruit oil nanoemulsions: Stability and in vivo Study. *J. Nanomed. Nanotechnol.* 5, 2014.

SALVIA-TRUJILLO, L.; SUN, Q.; UM, B. H.; PARK, Y.; MCCLEMENTS, D. J. In vitro and in vivo study of fucoxanthin bioavailability from nanoemulsion-based delivery systems: Impact of lipid carrier type. *Journal of Functional Foods*, v. 17, p. 293-304, 2015.

SANTOS, S. et al. Nanocápsulas de Eudragit® RS100 carregadas com clotrimazol: Preparação, caracterização e avaliação in vitro da atividade antifúngica contra espécies de *Candida*. *MatSciEng C*. v. 33, p. 1389-1394, 2013.

SARI, T.P.; MANN, B.; KUMAR, R.; SINGHB, R. R. B.; SHARMA, R.; BJARDWAJ, M.; ATHIRA, S. Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. *Food Hydrocolloids*, v. 43, p. 540-546, 2015.

ŠEVČÍKOVÁ, P.; KAŠPÁRKOVÁ, V.; VLAVSKÁ, P.; KREJČÍ, J. On the preparation and characterization of nanoemulsions produced by phase inversion emulsification. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 410, p. 130-135, 2012.

SILVA, H. D.; CERQUEIRA, M. A.; VICENTE, A. A. Influence of surfactant and processing conditions in the stability of oil-in-water nanoemulsions. *Journal of Food Engineering*, v. 167, p. 89-98, 2015.

SILVA, I.; SÁ, E. Alimentos funcionais: um enfoque gerontológico. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 24-28, 2012.

Singh, Y., Meher, J.G., Raval, K., Khan, F.A., Chaurasia, M., Jain, N.K., Chourasia, M.K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 252, 28-49, 2017.

SÓLANS, C.; IZQUIERDO, P.; NOLLA, J.; AZEMAR, N.; CELMA, M. J. G. Nanoemulsions. *Current opinion in colloid & interface Science*, v. 10, p. 102-110, 2005.

SPERNATH, L.; MAGDASSI, S. Um novo método para preparação de nanopartículas de poli-lauril acrilato a partir de nanoemulsões obtidas pelo processo de inversão de fase de temperatura. *Polímeros para tecnologias avançadas*, New York, v. 18, p. 705-711, 2007.

STROHER, A., ARMIJO, C., RAFFIN, R. Nanocosméticos: Conceitos, vantagens e aplicações. *Cosmetics & Toiletries*, v. 22, p. 55 – 60, 2010.

TEIXEIRA, L.; ARAÚJO, E.; SOARES, A.; LIRA, R.; MEDEIROS, E. Nanotecnologia: um novo paradigma tecnológico aplicado as ciências da saúde. In: CONGRESSO NACIONAL DE CIÊNCIA DA SAÚDE – CONACIS: Avanços, Interfaces e Práticas Integrativas, 2014.

TEO, B. S. X.; BASRI, M.; ZAKARIA, M. R. S.; SALLEH, A. B.; RAHMAN, R. N. Z. R. A.; RAHMAN, M. B. A. A potential tocopherol acetate loaded palm oil esters-in-water nanoemulsions for nanocosmeceuticals. *Journal of nanobiotechnology*, v. 8, n. 1, p. 4, 2010.

TRADOS, T.; IZQUIERDO, P.; ESQUENA, J.; SOLANS, C. Formação e estabilidade de nanomulsões. Avanços na ciência de interface e coloide, v. 108 -109, p.303 – 318, 2004.

YANG, Y.; MARSHALL-BRETON, C.; LESER, M. E.; SHER, A. A.; MCCLEMENTS, D. J. Fabrication of ultrafine edible emulsions: Comparison of high-energy and low-energy homogenization methods. *Food hydrocolloids*, v. 29, n. 2, p. 398-406, 2012.

CAPÍTULO 4

DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE EM DIFERENTES ESPÉCIES DE *ALLIUM SATIVUM* L. E *ALLIUM CEPA* L. POR MEIO DE FERRAMENTAS ELETROQUÍMICAS

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 18/12/2020

Marcos Pereira Caetan

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, Goiás, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/9564426088494344>

Isaac Yves Lopes Macêdo

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-6043-5343>

Murilo Ferreira de Carvalho

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, Goiás, Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/2242548114202074>

Eric de Souza Gil

Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-9161-0127>

RESUMO: Com o aumento da expectativa de vida, e o surgimento de doenças degenerativas ligadas ao dano celular, forçaram a sociedade a adotar medidas de prevenção não farmacológicas para essas doenças. O alho, *Allium Sativum* L., e cebola *Allium Cepa* L., desde os tempos antigos vêm sendo utilizados para prevenção de doenças. Possuem propriedades medicinais antioxidante, anticancerígenos, antimicrobiano, antiinflamatório, cardioprotetor e antidiabético. O presente estudo busca avaliar a atividade antioxidante dos extratos de *allium cepa* L. e *allium*

sativum L. utilizando os métodos eletroquímicos. Neste trabalho foi possível observar que a atividade antioxidante da cebola vermelha é melhor que a cebola amarela e branca, o alho branco demonstrou ser mais antioxidante que o alho roxo. Assim, concluímos que as ferramentas eletroquímicas são alternativas de baixo custo e úteis na caracterização antioxidante de alimentos.

PALAVRAS - CHAVE: Eletroquímica, cebola, alho, antioxidantes.

DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITY IN DIFFERENT SPECIES OF *ALLIUM SATIVUM* L. AND *ALLIUM CEPA* L. USING ELECTROCHEMICAL TOOLS

ABSTRACT: With the increase in life expectancy, and the emergence of degenerative diseases linked to cell damage, they forced society to adopt non-pharmacological prevention measures for these diseases. Garlic, *Allium Sativum* L., and *Allium Cepa* L. onion, since ancient times have been used for disease prevention. They have medicinal antioxidant, anticancer, antimicrobial, anti-inflammatory, cardioprotective and anti-diabetic properties. The present study seeks to evaluate the antioxidant activity of the extracts of *allium cepa* L. and *allium sativum* L. using electrochemical methods. In this work it was possible to observe that the antioxidant activity of red onion and better than yellow and white onion, white garlic proved to be more antioxidant than purple garlic. Thus, we conclude that electrochemical tools are low-cost and useful alternatives in the antioxidant characterization of foods.

KEYWORDS: Electrochemistry, onion, garlic,

antioxidants.

1 | INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida, e o surgimento de doenças degenerativas ligadas ao dano celular como: câncer, doenças vasculares, diabetes e Alzheimer. Forçaram a sociedade ha adotar medidas de prevenção não farmacológicas para essas doenças. Assim introduziu-se o uso de alimentos (nutracêuticos) como com adjuvantes no tratamento e prevenção de algumas doenças (ALBISHI et al., 2013).

O alho, *Allium Sativum* L., e cebola *Allium Cepa* L., desde os tempos antigos vêm sendo utilizados para prevenção de doenças, há relatos q remetem a 1500 aC utilizando-os para tratar; problemas cardíacos, dores de cabeça, vermes e tumores (LANZOTTI, 2006). O alho é considerado um dos vintes vegetais mais importantes da dieta é uma das fontes mais ricas em fenólicos totais consumido em todo mundo (MARTINS; PETROPOULOS; FERREIRA, 2016)with various uses throughout the world, either as a raw vegetable for culinary purposes, or as an ingredient of traditional and modern medicine. Furthermore, it has also been proposed as one of the richest sources of total phenolic compounds, among the usually consumed vegetables, and has been highly ranked regarding its contribution of phenolic compounds to human diet. This review aims to examine all the aspects related with garlic chemical composition and quality, focusing on its bioactive properties. A particular emphasis is given on the organosulfur compounds content, since they highly contribute to the effective bioactive properties of garlic, including its derived products. The important effects of pre-harvest (genotype and various cultivation practices. Compostos tiosulfinatos entre as quais a aluina são responsáveis pelo sabor característico presente no alho, além disso estes compostos de enxofre são responsáveis pelas propriedades medicinais antioxidante, anticancerígenos, antimicrobiano, antiinflamatorio, cardioprotetor e antidiabetico (FRATIANNI et al., 2016; MERIGA; MOPURI; MURALIKRISHNA, 2012; SZYCHOWSKI et al., 2016).

Diante da importância desses alimentos na sociedade , torna-se imperativo avaliar a qualidade destes. A avaliação da atividade antioxidante se dá por diferentes métodos, entre eles, estão os espectrofotométricos e técnicas eletroquímicas (NETO et al., 2016; GIL et al., 2017). Ambos, bastante utilizados com boa reproduzibilidade em amostra puras, porém testes baseados em espectrofotometria colorimetrica são sujeitos a inúmeras interferências quando a análise de plantas, isto se da, devido a presença de metabolitos secundários, que pode apresentar cromóforos, o que torna qualquer ensaio colorimétrico não confiável para essa avaliação. Os métodos eletroquímicos como voltametria são únicos, pois permitem quantificação precisa da atividade antioxidante da amostra, sem os inconvenientes associados à espectrofotometria. Além disso, a voltametria permite a inferência sobre qualidade da atividade antioxidante, parâmetro de máxima importância

no uso de nutracêuticos em alimentos. Esses métodos permitem obter informações valiosas sobre a ocorrência de processos redox e reversibilidade, cujos dados podem ser relacionados a constituintes específicos, auxiliando na caracterização. A avaliação voltamétrica do material vegetal permite verificar a qualidade e avaliação da autenticidade a baixo custo (MACÉDO et al., 2018).

Assim, o presente estudo busca avaliar a atividade antioxidante dos extratos de *allium cepa* L. e *allium sativum* L. utilizando os métodos eletroquímicos através da Voltametria de pulso diferencial (VPD) e voltametria de onda quadrada (VOQ) com eletrodo de trabalho em pasta de carbono sendo o mediador das reações de oxirredução no processo eletroquímico (DE MACÉDO et al., 2017).

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Reagentes

Etanol (99,8% de pureza), todas as soluções foram preparadas usando reagentes de grau analítico e água purificada de um sistema Milipore Mili-Q (condutividade $\leq 0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$) (Millipore S. A., Molsheim, França). As soluções eletrolíticas foram preparadas com água bidestilada Milli-Q (condutividade $\leq 0,1 \mu\text{S cm}^{-1}$) (Millipore S. A., Molsheim, França).

2.2 Amostras de cebola e alho

As amostras de alho, *Allium Sativum* L., e cebola *Allium Cepa* L., foram adquiridas no comércio local em Goiânia – GO, Brasil. Solventes orgânicos como (99,8% de pureza) e água foram utilizados para as amostras.

2.2.1 Preparo das amostras

As amostras de alho, *Allium Sativum* L., e cebola *Allium Cepa* L., foram descascadas manualmente e pesado 50g de cada espécie, transferidos para um recipiente com 250ml de água filtrada onde sofreu a redução do tamanho por turbolização, sendo preparado logo em seguida os extratos a 20% de água. Utilizamos 5ml retirados da solução com 5 ml de álcool

Os extratos foram preparados pesando 50g de cada amostra com 250 ml de água(liquidificador)

após retirados 5ml + 5ml H₂O

5 ml+ 5ml Et

2.3 Ensaio eletroanalíticos

As medições eletroanalíticas foram realizadas MAutolab Tipo III® potenciómetro / galvanostato (Eco-ChemieB.V., Utrecht, Holanda) integrado com o GPES 4.9 software. O dispositivo foi conectado a um sistema eletroquímico célula de 10 mL com um sistema de

três eletrodos consistindo em eletrodo de pasta de carbono (GCE, $\varnothing = 2$ mm, com 75:25 p / p Grafite e óleo mineral), um fio de platina e um eletrodo de cloreto de prata, representando o eletrodo de trabalho, o contra-eletrodo e o eletrodo de referência, respectivamente. Todas as medições de pH foram feitas utilizando um medidor de pH digital PHS-3B (Nanjing T-Bota Scietech Instrumentos e Equipamentos Co., Ltd., Nanjing, China). Para as análises, utilizamos o volume de 300 μ L. Após foram completadas com uma alíquota de 5 mL de tampão fosfato 0,1 M(PH 5,0) e colocada na célula voltamétrica. O Voltamograma cíclico foi registrado na faixa de 0 a 1 V a uma velocidade de varredura de 100 mV / s. As condições experimentais DPV foram amplitude de pulso de 50mV, largura de pulso de 0,4 s, e Taxa de varredura de 5 mV / s. Os parâmetros de SWV para a determinação Da atividade antioxidante foram freqüência, 20 Hz; Amplitude, 50 mV; e potencial, 2 mV.

3 I RESULTADO E DISCUSSÃO

Alho e cebola são bem conhecidos, no entanto existem outras espécies cultivadas e usadas na culinária, como alho-poro (*Allium porrum* L.), cebolinha (*Allium fistulosum* L.), chalota (*Allium ascalonicum* Hort.), alho selvagem (*Allium ursinum* L.), alho de elefante (*Allium ampeloprasum* L. var. *ampeloprasum*), cebolinha (*Allium schoenoprasum* L.), chinês cebolinha (*Allium tuberosum* L.) (MERINGA, MOPURI, MURALIKRISHNA, 2016).

As últimas pesquisas tem relacionado o alho na prevenção de câncer , isso devido sua capacidade de reduzir nitrito no trato gástrico, muitos desses efeitos estão relacionados aos compostos tiosulfinatos responsáveis pelo aroma pungente. Assim a atenção tem se voltado para compostos polares que são mais estáveis ao cozimento e o armazenamento. Dentre eles destacam sapogeninas, saponinas e flavonoides, compostos recentemente nomeados “nutracêuticos” são considerados micronutrientes essenciais na manutenção da saúde humana. Tiosulfinatos são compostos mais estudados da espécie de *Allium* e presente em todas espécies examinadas ate agora, as diferença encontradas se da em relação a estrutura e quantidade de precursores, o alho por exemplo, o principal composto é alicina enquanto na cebola predomina isoaliina como metabolito principal (MARTINS, PETROPOULOS, FERREIRA, 2016; LANZOTTI, 2006).

Com relação aos flavonoides, um estudo recente mostrou que as folhas de cebolas possui maior concentração de flavonoide total em comparação a outros 62 vegetais comuns. Do ponto de vista biológico flavonoides são fatores importantes da atividade antioxidante, em particular a quer cetina, que mostrou propriedade anti-HIV e a capacidade de proteger o colesterol LDL da oxidação, reduzindo o risco de doenças cardiovasculares (SANTAS, 2008).

As reações eletroquímicas dos antioxidantes fenólicos tem relação entre a propriedade de transferência de elétron e a atividade de eliminação de radicais livres, achados em muitos grupos polifenóis como: (quer cetina, rutina, mirececinina, epigallocatequina),

xantonóides (mangiferina, magostina) e ácidos fenólicos (ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido ferúlico) (GIL et al., 2017; SHI-LIN et al., 2008; LANZOTTI, 2006).

Os principais métodos eletroquímicos utilizados para elucidar o comportamento redox dos polifenóis naturais é voltametria cíclica (CV), voltametria de pulso diferencial (VPD) e quadrado voltametria de onda (QVO).

Todos os polifenóis apresentam um comportamento redox comum, oxidação que ocorre nos grupos $-\text{OH}$ e influenciado pelos substituintes químicos ligados ao anel aromático (por exemplo, $-\text{OCH}_3$, açúcar etc.). Entre outros fatores, o pH do ambiente é o mais importante, afetando diretamente a capacidade antioxidante dos polifenóis, o comportamento redox e a formação de produtos de oxidação (RENE, ABASQ, HAUCHARD & HAPIOT, 2010).

Voltamogramas de pulso diferencial obtidos para as espécies de cebola vermelha, amarela, branca são apresentados na Fig. 1 e 2.

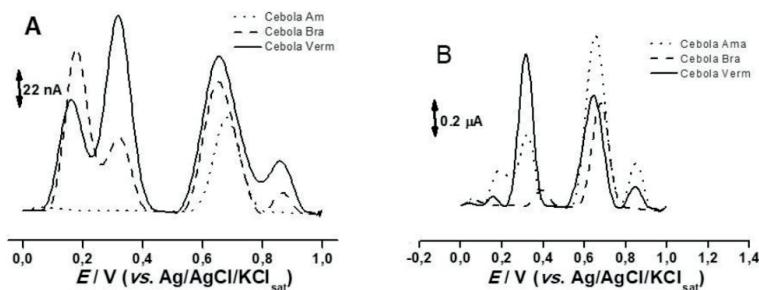


Figura 1. **A.** O voltamograma de pulso diferencial foi obtidos em 5 mL de com solução tampão fosfato 0,1 M (pH 5,0), de 300 μL de cada espécie de cebola, extrato em agua. **B.** O voltamograma de pulso diferencial foi obtidos em 5 mL de com solução tampão fosfato 0,1 M (pH 5,0), de 300 μL de cada espécie de cebola, extrato em agua/etanol proporção 1/1.

É possível observar que a cebola vermelha apresenta uma característica melhor que a cebola amarela e branca. Nossos achados estão em acordo com Nutila et al. (2003) onde compararam as atividades antioxidantes dos extratos de cebola e alho usando dois métodos diferentes, inibição da peroxidação lipídica e atividade de eliminação de radicais. A inibição da peroxidação lipídica induzida pelo hidroperóxido de terc-butil em hepatócitos de ratos isolados e atividade de eliminação em radical difenilpicrilil-hidrazilo (NUUTILA et al., 2003 STEINER, OHIGASHI, 1997).

O comportamento eletroquímico do kaempferol e quercetina também foram investigadas (DAR, NAIKOO, HASSAN, & SHAIKH, 2016; LIANG et al., 2017), a relatos na literatura de picos Ipa 0,20 - 0,4 em pH7 e Ipa 0,32 em pH5 para quercetina e Kaempferol Ipa 0,45 pH3,6. Os níveis de quercetina na cebola variam de 185 a 634g peso fresco.

O cozimento reduziu o conteúdo de quercetina nas cebolas com maiores efeitos para microondas e fervura do que o fritar (NUUTILA et al., 2003 STEINER, OHIGASHI, 1997).

Os perfis voltamétricos exibidos das amostras de CB está em consonância com a literatura, que relata a presença de flavonoides com atividade antioxidantes importantes principalmente a quercetina. Os resultados evidenciam que o solvente utilizado na extração influencia profundamente a atividade antioxidante na preparação final. A literatura relata que a água extrai menos compostos que os hidroetanólicos devido a diferenças de polaridade, doravante as amostras cebola vermelhas apresentaram melhores características antioxidantes quando extraídas em solvente etanólico (FRATIANNI, 2016; MACÊDO, 2017).

As cebolas tiveram maior eliminação de radicais que o alho enquanto a cebola vermelha é mais ativa que a cebola amarela. A eletroatividade e a capacidade antioxidante in vitro é determinada pelo número de grupos -OH e posição dos anéis aromáticos. Os grupos -OH nas posições para e orto são oxidados em potências mais baixas que os grupos -OH na meta-posição. Portanto a capacidade doadora de elétrons é maior nos flavonoides com uma porção de catecol no anel B como a quercetina e a rutina presentes na cebola branca (NUUTILA et al., 2003 STEINER, OHIGASHI, 1997).

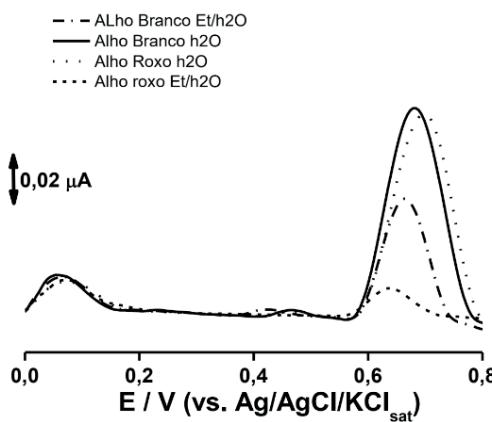


Figura 2: Amostras de alho roxo e branco em diferentes solventes água e etanol.

Nosso resultado demonstra que o alho branco apresenta ser mais antioxidante que as demais amostras.

4 | CONCLUSÃO

Este trabalho relatou a avaliação de processos redox em amostras de alho, *Allium Sativum L.*, e cebola *Allium Cepa L.* As amostras de cebola vermelha, apresentou melhor característica antioxidante seguido de Cebola branca e Cebola amarela. As amostras de

alho com melhor característica antioxidante foi alho branco seguido de alho roxo. Assim a avaliação eletroquímica do material vegetal permite verificar a qualidade e autenticidade a baixo custo.

REFERÊNCIAS

- ALBISHI, T. et al. Antioxidative phenolic constituents of skins of onion varieties and their activities. *Journal of Functional Foods*, v. 5, n. 3, p. 1191–1203, 2013.
- A.M. Nuutila, R. Puupponen-Pimia, M. Aarni, K.M. Oksman-Caldentey, *Food Chem.* 81 (4) (2003) 485.
- DE MACÊDO, I. Y. L. et al. Electroanalytical tools for antioxidant evaluation of red fruits dry extracts. *Food Chemistry*, v. 217, p. 326–331, 2017.
- E. S. Gil, I. Y. L. Macedo, L. F. Garcia, P. C. Ghedini, J. Oliveira Neto, K. C. S. Leite, V. S. Ferreira, *Food Chem.*, 217 (2017) 326.
- FRATIANNI, F. et al. Phenolic constituents, antioxidant, antimicrobial and anti-proliferative activities of different endemic Italian varieties of garlic (*Allium sativum* L.). *Journal of Functional Foods*, v. 21, p. 240–248, 2016.
- I. Y. L. Macêdo, L. F. Garcia, R. Menegatti, F. F. Guimarães, L. M. Lião, F. S. Carvalho, W. T. P. Santos, R. M. Verly, O. A. Arotiba, E. S. Gil, *Electrochim. Acta*, in press (2018).
- J. Oliveira Neto, S. G. Rezende, S. R. Benjamin, M. L. Rocha, E. S. Gil, *Food Chem.*, 190 (2016) 506.
- LANZOTTI, V. The analysis of onion and garlic. *Journal of Chromatography A*, v. 1112, n. 1-2, p. 3–22, 2006.
- LEE, B.; JUNG, J. H.; KIM, H. S. Assessment of red onion on antioxidant activity in rat. *Food and Chemical Toxicology*, v. 50, n. 11, p. 3912–3919, 2012.
- LEE, E. J.; PATIL, B. S.; YOO, K. S. Antioxidants of 15 onions with white, yellow, and red colors and their relationship with pungency, anthocyanin, and quercetin. *LWT - Food Science and Technology*, v. 63, n. 1, p. 108–114, 2015.
- MARTINS, N.; PETROPOULOS, S.; FERREIRA, I. C. F. R. Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre- and post-harvest conditions: A review. *Food Chemistry*, v. 211, p. 41–50, 2016.
- M. Steiner, in: H. Ohigashi (Ed.), *Food Factors in Cancer Prevention*, Springer Publisher, 1997, p. 222.
- MERIGA, B.; MOPURI, R.; MURALIKRISHNA, T. Insecticidal, antimicrobial and antioxidant activities of bulb extracts of *Allium sativum*. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 5, n. 5, p. 391–395, 2012.

MOLYNEUX, P. The Use of the Stable Free Radical Diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for Estimating Antioxidant Activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, v. 26, n. December 2003, p. 211–219, 2004.

SANTAS, J. et al. Comparison of the antioxidant activity of two Spanish onion varieties. *Food Chemistry*, v. 107, n. 3, p. 1210–1216, 2008.

SHI-LIN, Z. et al. Quantification and analysis of anthocyanin and flavonoids compositions , and antioxidant activities in onions with three different colors. v. 15, n. 0, p. 2175–2181, 2016.

SUN-WATERHOUSE, D. et al. Effect of raw and cooked onion dietary fibre on the antioxidant activity of ascorbic acid and quercetin. *Food Chemistry*, v. 111, n. 3, p. 580–585, 2008.

SZYCHOWSKI, K. A. et al. Cytotoxic effects of two extracts from garlic (*Allium sativum L.*) cultivars on the human squamous carcinoma cell line SCC-15. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2016.

ZIELIŃSKA, D.; NAGELS, L.; PISKUŁA, M. K. Determination of quercetin and its glucosides in onion by electrochemical methods. *Analytica Chimica Acta*, v. 617, n. 1-2, p. 22–31, 2008.

CAPÍTULO 5

ESTUDO DA REMOÇÃO DE PARACETAMOL E DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO DE ÁGUA UTILIZANDO BIOADSORVENTES OBTIDOS DE RESÍDUOS AGROINDUSTRIAS

Data de aceite: 04/02/2021

Larissa Cristina Felix

Centro Universitário do Sagrado Coração –
UNISAGRADO
Bauru- SP

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7465267941614242>

Marcelo Telascrea

Centro Universitário do Sagrado Coração –
UNISAGRADO
Bauru- SP

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6397540464687782>

Raquel Teixeira Campos

Centro Universitário do Sagrado Coração –
UNISAGRADO
Bauru- SP

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1970730791768755>

Pedro Carvo Del Rio

Centro Universitário do Sagrado Coração –
UNISAGRADO
Bauru- SP

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0039059938731076>

Alexandre de Castro Campos

ETEC Rodrigues de Abreu
Bauru- SP

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1791424298760125>

gera problemas ambientais sérios como a contaminação de recursos hídricos e resistência em certos micro-organismos patógenos, tais como bactérias, que podem se alterar geneticamente e se tornarem um grave problema de saúde pública. No Brasil, a Portaria nº 518/04 do Ministério da Saúde e a Resolução nº 357/05 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) não estabelece limites máximos de resíduos de fármacos para águas, o que justifica o desenvolvimento de métodos seletivos que permitam análises e estudos sobre a retenção desses compostos evitando a contaminação das águas. Dessa forma, esse projeto de Iniciação Científica propôs o estudo do uso de alguns bioadsorventes (palha de arroz *in natura* e calcinado, casca de eucalipto) na remoção de dois fármacos comerciais conhecidos (Paracetamol e Ácido Acetilsalicílico - AAS) da água em sistemas simulado em laboratório. A partir da criação de curvas de calibração, no UV/VIS, foi possível analisar e quantificar a capacidade de retenção dos bioadsorventes para os dois fármacos em comparação com o carvão ativo. Os resultados apontam que a casca de arroz calcinada reteve cerca de 50% dos fármacos em estudo, apresentando-se como um excelente bioadsorvente, além de ser economicamente viável.

PALAVRAS - CHAVE: fármacos, análise por UV, SPE, bioadsorvente.

RESUMO: A qualidade das águas é foco de atenção ambiental. Diversas substâncias são descartadas nos meios hídricos, em particular fármacos, que se tornaram um problema sério e emergente. O uso desenfreado de fármacos

STUDY OF THE REMOVAL OF PARACETAMOL AND ACETYLSALICYLIC ACID FROM WATER USING BIOADSORBERS COLLECTED FROM AGRO-INDUSTRIAL RESIDUES.

ABSTRACT: Water quality is the focus of environmental attention. Several substances are discarded in water, particularly drugs, which become a serious and emerging problem. The rampant use of drugs generates serious environmental problems such as contamination of water resources and resistance in certain pathogenic microorganisms, such as bacteria, which can be genetically altered and become a serious health problem. In Brazil, Ordinance No. 518/04 of the Ministry of Health and Resolution No. 357/05 of the National Environment Council (CONAMA) do not limit maximum drug residues for water, which justifies the development of selective methods that evaluations analyzes and studies on the collection of compounds avoiding water contamination. Thus, this Scientific Initiation project proposed the study of the use of some bioadsorbers (fresh and calcined rice straw, eucalyptus husk) in the removal of two known commercial drugs (Paracetamol and Acetylsalicylic Acid - ASA) from water in systems simulated in laboratory. From the creation of calibration curves, in UV / VIS, it was possible to analyze and quantify the retention capacity of bioadsorbers for both drugs in comparison with active carbon. The results show that a calcined rice husk retained about 50% of the drugs under study, changes as an excellent bio-absorbent, in addition to being economically viable.

KEYWORDS: drugs, UV analysis, SPE, bioadsorber.

1 | INTRODUÇÃO

A qualidade da água é uma das grandes preocupações atuais em química analítica ambiental. Nos últimos anos, esse assunto vem sendo alvo de diversas discussões e uma delas é a poluição das águas e dos solos através da excreção de fármacos que contém substâncias que não são totalmente removidas nas Estações de Tratamentos de Esgoto (ETEs), conforme afirmam BILA, D. M; DEZOTTI, M (2003) e COLLINS, C. H. ; BRAGA, G. L. ; BONATO, P. (1997).

A contaminação ambiental causada por medicamentos já foi comprovada por alguns estudos como os realizados por Zaparroli et al., 2011; Almeida & Weber, 2005; Bila e Dezotti, 2003. Esta contaminação é, em parte devido ao descarte incorreto de sobras de tratamento e medicamentos vencidos, mas também se deve àquilo que é excretado pela urina e pelas fezes após metabolismo destes produtos no corpo humano. (BRASIL, 2005).

O AAS, o ibuprofeno, o Paracetamol e a dipirona são classificados como medicamentos de venda livre ou sem prescrição médica, no Brasil. Esses fármacos são comercializados sob orientação dos médicos, farmacêuticos e trabalhadores de farmácia e drogarias (HILÀRIO et al., 2006).

Propostas vêm sendo estudadas relacionadas aos possíveis meios filtrantes com baixo custo, tais como argilas, bioadsorventes orgânicos e resíduos da agroindústria. Através de processos adsorção química retém de forma definitiva substâncias reduzindo o

teor nas águas melhorando a eficiência na obtenção de uma água mais pura (MIRANDA, 2014).

Rigobello (2012) estudou a remoção de diclofenaco em água com e sem pré-oxidação, utilizando cloro e dióxido de cloro com adsorção em carvão ativado granular. Os resultados demonstraram houve remoção parcial do fármaco, porém, houve formação indesejada de subprodutos.

A utilização de resíduos naturais ou bioadsorventes no tratamento de efluentes contaminados com fármacos vem ganhando espaço no meio científico devido aos resultados promissores observados (BILA e DEZOTTI, 2007). Além de ecologicamente sustentável, o uso de resíduos agrícolas e industriais são de baixo custo e despertam o interesse quanto ao seu melhor aproveitamento. Os volumes de produção desses resíduos no Brasil são altos e pouco aproveitados (ALBERTINI et al., 2007; BELISÁRIO et al., 2009).

Bioadsorventes, principalmente os de origem em resíduos vegetais, podem ser constituídos basicamente de lignina, celulose, hemicelulose, proteínas entre outras moléculas que podem possuir centros ativos importantes na adsorção química tais como: grupos carbonilas, carboxilas, aminas e hidroxilas (TARLEY e ARRUDA, 2003).

Ribeiro e colaboradores (2011) mostraram a retenção de Paracetamol em água utilizando bagaço de cana e esponja vegetal como bioadsorventes. Sendo o Paracetamol o medicamento que lidera a lista dos mais encontrados em residências domiciliares. Alguns fatores que motivam a prática da automedicação são: a insatisfação com a demora e a baixa qualidade do atendimento dos serviços de saúde, experiências anteriores com o medicamento, indicações de amigos e familiares (NAVES et al., 2010; LUCAS et al., 2014).

O ácido acetilsalicílico (AAS) é um dos medicamentos mais utilizados no mundo, com um consumo estimado em 40 000 toneladas anuais, o que representa entre 50 000 e 120 000 milhões de pastilhas (JONES, A., 2005).

Diante da atual situação de descarte de diversos fármacos em ambiente aquático os quais não são tratados pelos processos convencionais faz-se necessário um estudo de caso sobre a ação de bioadsorventes obtidos de resíduos para complementar ou processos mais econômicos e eficientes visando solucionar essa problemática ambiental e social.

Portanto, o presente trabalho teve como objetivo estudar o uso de bioadsorventes na remoção de Paracetamol e ácido acetilsalicílico (AAS) em sistemas simulados em laboratório. Sendo assim, construir curvas de calibração para os fármacos por espectrofotometria no UV/Vis; assim como, montar um sistemas extração em fase sólida (SPE) com bioadsorventes para avaliação do poder de adsorção nos resíduos agroindustriais propostos; e também quantificar os fármacos adsorvidos através de análises espectrofotométricas no UV/Vis; para então, comparar os resultados com os obtidos em carvão ativo (padrão).

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais e Reagentes

Os materiais e reagentes utilizados para a pesquisa foram o Paracetamol puro obtido em farmácia de manipulação (1g), o AAS puro obtido em farmácia de manipulação (1g), espectrofotômetro Uv/Vis (Modelo: 7305, Série: 56171), mufla, balão volumétrico de 1 L, balão volumétrico de 500ml, espátulas, bêquers de 250 mL, vidro relógio, balança Analítica, seringas descartáveis com bico tipo slip de 60ml, algodão, casca de arroz e casca de *Eucalipto grandis* (moído), carvão ativado em pós Synth.

2.2 Métodos

2.2.1 Análise e quantificação do Paracetamol puro e do Ácido Acetilsalicílico puro

Pesou-se em uma balança analítica, em um vidro relógio, 25,0 mg do fármaco. Em seguida, adicionou-se 50 mL de água destilada para homogeneização da solução e transferiu-se para um balão volumétrico de 1,0 L, completando o menisco com água. Ao final, obteve a concentração de 0,025gL⁻¹ do medicamento.

Para a construção da curva de calibração foram preparadas amostras diluídas em 1L, onde transferiu-se uma pequena quantidade para um bêquer, e posteriormente para a cubeta de quartzo, onde homogeneizou com a solução 3 vezes, e por fim realizou-se a leitura no espectrofotômetro UV/Vis (Modelo: RS232C, Número: 80902133) em 240 nm (triplicata). Após a leitura, transferiu-se 500 ml da solução estoque para um Balão de 1000 mL e repetiu-se o procedimento, esta etapa foi realizada mais duas vezes.

Foi realizado o mesmo procedimento para o AAS, onde pesou-se 50 mg do fármaco com produzindo uma solução de 0,050 g.L⁻¹.

Para a construção da curva de calibração realizou-se a leitura no espectrofotômetro UV/Vis (Modelo: RS232C, Número: 80902133), em 280 nm (triplicata), realizou-se três leituras desta amostra. Após a leitura transferiu-se 500 ml da solução estoque para um Balão de 1000mL e repetiu-se o procedimento, e esta etapa foi realizada mais duas vezes.

2.2.2 Bioadsorventes: obtenção e preparo

Foram utilizados casca de arroz, casca de arroz calcinada, casca de eucalipto.

Os experimentos de análise nos sistemas simulados com os bioadsorventes foram realizados nos laboratórios da Unisagrado, já as lavagens dos materiais (casca de eucalipto e a casca de arroz crua) foram lavados com água quente (1 L em triplicata), para retirada das substâncias indesejadas. O material foi seco ao durante 3 a 4 dias para secagem total.

As cascas de arroz foram submetidas à alta temperatura para a calcinação. O material proveniente da palha do arroz foi acondicionado em vários cadinhos e levados à

mufla para calcinação, há uma temperatura de 500°C, por aproximadamente 1 hora cada ciclo de calcinação. Os materiais foram acondicionados em embalagens devidamente etiquetadas, identificadas e armazenadas contra umidade.

2.2.3 Elaboração das colunas para extração em fase sólida (SPE)

Os procedimentos seguidos foram os mesmos desenvolvidos por Crespilho (2018) e Batista (2018). Para a montagem das colunas de SPE, foram utilizadas seringas descartáveis com bico tipo *slip* de 60 mL. Na montagem, o algodão foi colocado internamente no bico da seringa para evitar “sangramento” do material de empacotamento. Posteriormente, foram montadas as seringas (cartuchos) com os bioadsorventes até um pouco a cima do menisco de 60 ml, foram montados 3 cartuchos para cada bioadsorvente. Sendo estas colunas montadas tanto para a análise do Paracetamol, quanto para o ácido acetilsalicílico. Para isso, pesou-se 5,0 g de cada uma dos materiais (casca de arroz calcinada, casca de arroz não calcinada, casca de eucalipto e de carvão ativo). Foram montadas três sistemas para cada um dos bioadsorventes.

Após o empacotamento, os cartuchos foram lavados com 200 ml de água ultrapura (5 vezes), posteriormente, a última lavagem com água foi recolhida e analisada por espectrofotometria no UV/Vis. Essa análise foi realizada como “branco”. Carvão ativo foi utilizado como padrão de retenção.

2.2.4 Processo simulado em bancada

A solução mãe de Paracetamol puro foi preparada pesando-se 21,62 mg do fármaco, transferindo- se para balão de 1000 mL. O volume foi completo até o menisco com água desmineralizada. Foram preparadas três soluções na mesma concentração.

Para a preparação da solução mãe do Ácido Acetilsalicílico puro pesou-se 54,45 mg do fármaco, transferiu-se para balão de 1000 mL, completou-se o balão até o menisco com água desmineralizada. Foram preparadas três soluções na mesma concentração.

Ambas as soluções foram analisadas por espectrofotometria no UV/Vis, sendo Paracetamol em 240 nm e AAS em 280 nm para se ter a absorbância inicial antes da passagem pelas resinas. A partir das soluções mães preparadas com os fármacos descritas anteriormente, foram retiradas alíquotas de 130 mL. Essas alíquotas foram passadas por cada um dos cartuchos de SPE contendo os bioadsorventes e carvão ativado.

O volume retirado na primeira passagem foi recolhido e repassado, sendo seguido pelo mesmo procedimento por mais duas vezes pelo mesmo sistema, perfazendo três passagens pelo cartucho elaborado.

Em seguida, ao final das três passagens, uma alíquota da solução foi retida e realizou-se a leitura por espectrofotometria no UV/Vis, sendo dessa forma, possível obter os valores absorbância na solução obtida da saída da coluna SPE. Com base na diferença

entre a absorbância de entrada e a absorbância de saída (em triplicata) pode-se obter a concentração retida dos fármacos pelos bioadsorventes. E desta forma foram comparadas aos dados das curvas de calibração para adquirir as concentrações reais.

3 | RESULTADOS

3.1 Análise e Quantificação dos Fármacos

No caso do princípio da aditividade espectrofotométrica (SAP) (LYKOS, 1992), considerando o comprimento de onda de absorção máxima para o fármaco Paracetamol em 257 nm (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010) foram transferidos para o software onde foram selecionados os valores de absorbância para esse comprimento de onda mencionado, gerando assim os valores para construção da curva.

No entanto, o comprimento de onda máximo deste fármaco foi 240 nm, de acordo com os testes realizados. Assim obtidos os valores das quatro concentrações, onde se realizou em triplicata as leituras, e posteriormente achou-se a média e o desvio padrão conforme mostra a Tabela 1 a seguir:

Concentração (mg.L ⁻¹)	A1	A2	A3	Média	Desvio Padrão
25,000	1,681	1,678	1,675	1,678	0,003
12,500	0,868	0,868	0,868	0,868	0,000
6,300	0,460	0,462	0,469	0,464	0,005
3,200	0,257	0,263	0,261	0,260	0,003

Tabela 1 – Leitura das absorbâncias do Paracetamol.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Os valores de absorbância das soluções contendo concentrações conhecidas foram lançados em um gráfico para produzir uma curva e encontrar o desvio padrão. A concentração Paracetamol foi representada pela sua absorbância, sendo colocada no eixo vertical do gráfico da curva de calibração versus a concentração no eixo horizontal, conforme a Figura 1.

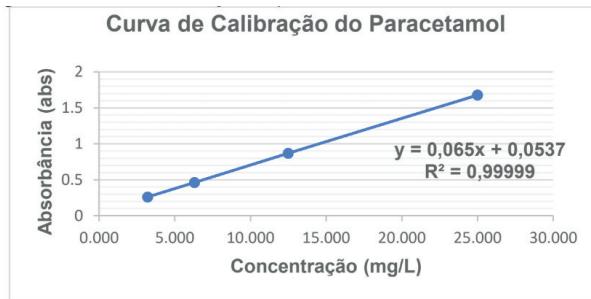


Figura 1 - Curva de calibração do padrão de Paracetamol mono hidratada.

Fonte: Elaborado pelos autores.

De acordo com Skoog (2015), a fim de atender a Lei de Lambert-Beer, o valor obtido de R2 por intermédio da curva de calibração deve ser o mais próximo possível de 1. Sendo assim, a Figura 1 relata que a curva de calibração do Paracetamol apresentou excelente linearidade, sendo o valor de R2 igual a 0,99999. Contudo, o valor da reta $y = 0,065x + 0,0537$ foi utilizado para quantificação da concentração desse fármaco.

De acordo com Goes Junior et al., (2018) o ácido acetilsalicílico possui comprimento de onda máximo de 297nm, no entanto os testes realizados demonstraram que o comprimento máximo pro AAS foi de 280nm. A Tabela 2 representa a leitura no UV/Vis das amostras do ácido acetilsalicílico.

Concentração (mg.L ⁻¹)	A1	A2	A3	Média	Desvio Padrão
50,000	0,176	0,161	0,166	0,168	0,008
25,000	0,066	0,066	0,066	0,066	0,000
12,500	0,016	0,016	0,016	0,016	0,000
6,250	0,006	0,006	0,006	0,006	0,000

Tabela 2 – Leitura das absorbâncias do ácido acetilsalicílico

Fonte: Elaborada pelos autores.

Sendo assim, a partir das concentrações obtidas e das leituras das amostras, foi possível encontrar o desvio padrão e confeccionar a curva de calibração do ASS, representada na Figura 2.

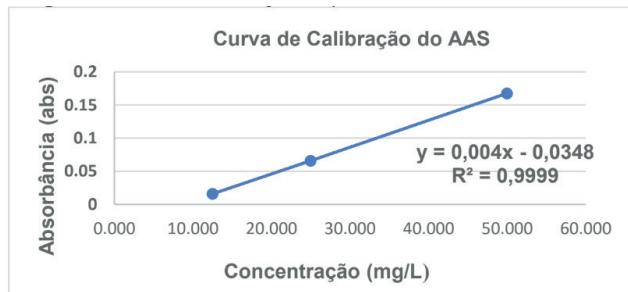


Figura 2- Curva de calibração do padrão de ácido acetilsalicílico.

Fonte: Elaborado pelos autores.

De acordo com a Figura 2, pode-se notar que a curva de calibração do AAS também apresentou excelente linearidade, sendo o valor de R^2 igual a 0,9999. Contudo, o valor da reta $y = 0,004x - 0,0348$ foi utilizado para quantificação da concentração desse fármaco.

3.2 Análise e Quantificação dos Fármacos

Inicialmente, após a finalização do preparo das soluções mãe de Paracetamol puro (21,62 mg/L) e AAS puro (54,45 mg/L), ambas foram analisadas em seus respectivos comprimentos de onda. Para a solução de Paracetamol, em 240 nm, foi observada a absorbância de 1,459 e para a solução de AAS, em 280 nm, foi obtida a absorbância de 0,183. Essas seriam as absorbâncias de entradas nos sistemas.

Antes de iniciar o processo, as colunas foram lavadas (5 vezes) com água para retirada de sujidades dos biomateriais e do carvão ativo. A água da última lavagem de cada coluna foi reservada e foi feita uma análise por UV/Vis e essas amostras foram tratadas como “amostra branco”.

Com cada bioadsorvente foram elaboradas 6 colunas (3 para os testes com Paracetamol e 3 para testes com AAS). Em cada coluna, foi passada uma alíquota de 130 mL de cada uma das soluções mãe de cada fármaco. Após a terceira passagem pela coluna, o líquido foi recolhido em todos os sistemas. Após o recolhimento, as amostras identificadas foram analisadas por espectrofotometria no UV/Vis em seus respectivos comprimentos de onda.

3.3 Análise e Quantificação Paracetamol

As absorbâncias obtidas foram comparadas com as das soluções de fármacos mães. Os dados para o Paracetamol encontram-se na Tabela 3.

Matéria Prima	Leitura Inicial	Teste I	Teste II	Teste III	Média	Desvio Padrão (+/-)
CASCA DE ARROZ	1,459	1,449	1,441	1,447	1,446	0,004
EUCALEIPTO GRANDIS	1,459	1,096	1,089	1,098	1,094	0,005
CASCA DE ARROZ CALCINADA	1,459	0,817	0,823	0,822	0,821	0,003
CARVÃO ATIVO	1,459	0,165	0,160	0,160	0,162	0,003

Tabela 3 – Absorbâncias obtidas antes e após passagem pelos cartuchos de extração do Paracetamol.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Após a obtenção de dados foi possível calcular a diferença de absorbância, ou seja, a retenção de cada bioadsorvente. Os valores de absorbância foram convertidos em concentração (mg/L) utilizando as equações matemáticas obtidas nas curvas de calibração, conforme apresenta a Tabela 4.

Bioadsorventes	ABS (Diferença)	Retido (mg.L ⁻¹)	Não Retido (mg.L ⁻¹)	% Retido	% Não retido
CASCA DE ARROZ	0,013	0,21	21,41	0,98	99,02
EUCALEIPTO GRANDIS	0,365	5,61	16,01	25,9	74,1
CASCA DE ARROZ CALCINADA	0,638	9,82	11,80	45,4	54,6
CARVÃO ATIVO	1,297	19,96	1,66	92,3	7,7

Tabela 4 – Retenção de cada bioadsorvente para o Paracetamol.

Fonte: Elaborada pelos autores.

A partir desses dados, criou-se um gráfico que mostra a retenção de Paracetamol nos bioadsorventes testados, Figura 3.

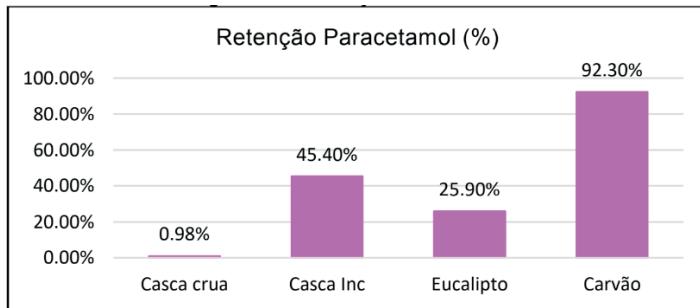


Figura 3 – Retenção Paracetamol

Fonte: Elaborado pelos autores.

3.4 Análise e Quantificação AAS

As absorbâncias obtidas foram comparadas com as das soluções de fármacos māes. Os dados para o AAS encontram-se na Tabela 5.

Matéria Prima	Leitura Inicial	Teste I	Teste II	Teste III	Média	Desvio Padrão (+/-)
CASCA DE ARROZ	0,853	0,142	0,144	0,141	0,142	0,002
EUCALEIPTO GRANDIS	0,853	0,125	0,123	0,123	0,124	0,001
CASCA DE ARROZ CALCINADA	0,853	0,072	0,078	0,075	0,065	0,003
CARVÃO ATIVO	0,853	0,008	0,01	0,008	0,009	0,001

Tabela 5 – Absorbâncias obtidas antes e após passagem pelos cartuchos de extração do Ácido Acetilsalicílico.

Fonte: Elaborada pelos autores.

Após a obtenção das absorbâncias da solução antes e após passagem pelas colunas contendo os bioadsorventes, foi possível calcular a diferença de absorbância, ou seja, a retenção de cada bioadsorvente. Os valores de absorbância foram convertidos em concentração (mg/L) utilizando as equações matemáticas obtidas nas curvas de calibração, conforme apresenta a Tabela 6.

Bioadsorventes	ABS (Diferença)	Retido (mg.L ⁻¹)	Não Retido (mg.L ⁻¹)	% Retido	% Não retido
CASCA DE ARROZ	0,041	10,26	44,28	18,7	81,3
EUCALEIPTO GRANDIS	0,059	14,83	39,62	27,2	72,8
CASCA DE ARROZ CALCINADA	0,108	27,0	27,45	49,5	50,5
CARVÃO ATIVO	0,174	43,58	10,87	80,0	20,0

Tabela 6 – Porcentagem de retenção de cada bioadsorvente para o Ácido Acetilsalicílico.

Fonte: Elaborada pelos autores.

A partir desses dados, criou-se um gráfico que mostra a retenção de Paracetamol nos bioadsorventes testados, Figura 4.

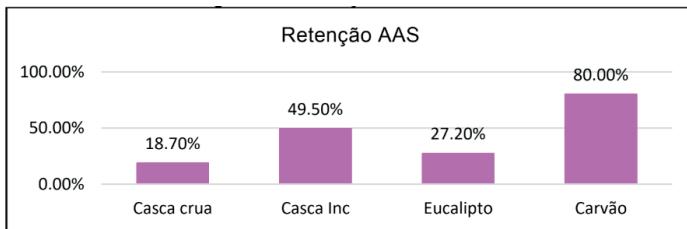


Figura 4 – Retenção Ácido Acetilsalicílico.

Fonte: Elaborado pelos autores.

4 | DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A princípio, ambos os fármacos (Paracetamol e AAS) seriam dissolvidos em água destilada para realização desse estudo. No entanto, observou-se que o ácido acetilsalicílico não se solubilizava no meio aquoso. Desta forma, observou-se que era necessário a agitação deste à quente (~ 80°C), por um certo tempo, até solubilizar totalmente.

Os valores das absorbâncias coletados nas amostras estão de acordo com os dados obtidos nas equações de reta das curvas de calibração de ambos fármacos, pois descaíram gradativamente acompanhando a concentração. Dessa forma, foi possível relacionar os dados de absorbância com suas respectivas concentrações e elaborar os gráficos. Os gráficos e as regressões lineares foram obtidos em software Excel, bem como os valores de seus coeficientes de determinação (R). Ambos os coeficientes dos fármacos foram próximos de 1,0 ($R^2 = 0,9999$) observando-se maior probabilidade de relação entre os eixos x e y . Sendo assim, a partir desses dados, será possível determinar a concentração dos fármacos após a passagem pelas colunas de bioadsorventes.

Para o cálculo de retenção dos fármacos, após a fase de extração, foi necessário substituir o valor da absorbância na equação de reta na curva de calibração, a fim de encontrar a concentração final, sendo assim, a quantidade retida pelo bioadsorvente. Subtraindo desta forma o valor final do inicial, onde obtém-se diferença de absorbância, correspondente à concentração final.

Em seguida, o valor foi substituído pela incógnita “y” (absorbância) na equação da reta y igual a $0,065x + 0,0537$, onde o valor encontrado é denominado “x”, que corresponde à concentração do fármaco que ainda restou na amostra. O valor encontrado foi de 9,82 mg.L⁻¹, ou seja, da concentração inicial que foi preparada de 21,62 mg.L⁻¹, restou 11,8 mg.L⁻¹ do Paracetamol.

A porcentagem de retenção pode ser calculada a partir da subtração entre 100 e a divisão da concentração final pela concentração inicial multiplicada por 100, conforme representa a Equação 1.

$$\text{Porcentagem de retenção} = 100 - \left(\frac{\text{Concentração Final}}{\text{Concentração Inicial}} \times 100 \right) \quad (1)$$

$$\text{Porcentagem de retenção} = 100 - \left(\frac{11,80}{21,62} \times 100 \right)$$

$$\text{Porcentagem de retenção} = 45,2\%$$

Ou seja, a partir da Equação 1 foi possível encontrar a porcentagem de retenção do Paracetamol através da casca de arroz calcinada. Todos os cálculos foram realizados dessa maneira, tanto para o Paracetamol quanto para o AAS.

Nos testes com Paracetamol, o carvão ativo reteve cerca de 92,30% do farmaco. O melhor resultado obtido foi para a casca de arroz calcinada que reteve cerca de 45,4% , ou seja cerca de 50,0% da capacidade de retenção do padrão carvão. A casca de eucalipto moida reteve cerca de 25,9%, que representa 28,0% da capacidade do carvão.

Nos testes com o AAS, o carvão reteve cerca de 80,0% do farmaco. A casca de arroz calcinada reteve 49,5%, mostrando uma eficiência de 57,0% em relação ao carvão ativo. Já a casca de eucalipto moida mostrou um fator de retenção de 27,2%, ou seja, 34% de eficiência quando comparado ao carvão ativo. A casca de arroz crua reteve 18,7%, ou seja, 23,3% de eficiência em relação ao carvão ativo.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo da remoção do Paracetamol e do Ácido Acetilsalicílico da água através dos bioadsorventes demonstrou resultados promissores e melhorias devem ser estudadas, pois foi quantificada a remoção dos fármacos no estudo. Casca de arroz mostrou uma eficiência considerável em relação ao carvão, o estimula novos e futuros estudos com esse material.

A casca de arroz após o tratamento térmico em mufla promoveu eficiência melhoria no processo de retenção em relação à casca crua nos testes com os fármacos em estudo, pois em comparação com à casca de arroz *in natura*, esta apresentou maior capacidade de bioadsorção.

A casca de arroz apresentou resultados estimulantes e promissores, quando comparados ao carvão ativo, em relação à retenção do Paracetamol e do Ácido Acetilsalicílico em meios simulados. O tratamento térmico da casca permite à sílica presente em sua estrutura se rearranjar, e desta forma promover uma maior eficiência de adsorção. Sendo assim, a casca de arroz calcinada é considerada um bioadsorvente alternativo e sustentável para esse fim, uma vez que adsorveu aproximadamente 45,4% do Paracetamol e 49,5% do Ácido Acetilsalicílico, valores estes que ficaram mais próximos à retenção do carvão ativo.

No caso do bioadsorvente à base de casca de eucalipto, para remoção do Paracetamol e Ácido Acetilsalicílico, obteve-se dados relativamente bons, onde foi possível encontrar uma retenção de quase 30%, sugerindo estudos futuros para uma possível melhora da retenção.

REFERÊNCIAS

- ALBERTINI, S. et al. Utilização de serragem e bagaço de cana-de-açúcar para adsorção de cádmio. Ciênc. Tecnol. Aliment., V.27(1), p.113-118, 2007.
- BATISTA, F. R. Estudo do uso de bioadsorventes para a retenção de cafeína. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências Exatas e Sociais Aplicadas da Universidade do Sagrado Coração, Engenharia Ambiental e Sanitária, 2018.
- BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. CONAMA. Resolução 358, de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial. Brasília, DF. Disponível em: www.mma.gov.br/port/conama/legislacao/CONAMA_RES_CONS_2005_358.pdf. Acesso em: 10 set. 2020.
- BILA, D. M.; DEZOTTI, M. Fármacos no meio ambiente. Quim. Nova, Vol. 26, No. 4, 523-530, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000400015>> Acesso em: 20 ago. 2020.
- COLLINS, C. H. ; BRAGA, G. L. ; BONATO, P. S. Introdução a métodos cromatográficos. 7. ed. São Paulo: Unicamp, 1997.
- CRESPILHO, L. G. Estudo da remoção de dipirona sódica e ibuprofeno da água utilizando bioadsorventes obtidos de resíduos. Monografia apresentada no XXV FÓRUM DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - PIBIC, devidamente registrado no livro RC-08, folha 109 sob código FIC/2018, realizado na Universidade do Sagrado Coração no período de 05/11/2018 a 09/11/2018.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. monografias. 5^a ed. Brasília, 2010. v.1 e 2.
- GOES JUNIOR, Enock José A. et al . Validação de método espectrofotométrico de análise para a quantificação de ácido acetilsalicílico em formulações farmacêuticas: uma proposta de aula experimental para análise instrumental. Quím. Nova, São Paulo , v. 42, n. 1, p. 99-104, Jan. 2019 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422019000100099&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 04 Dez. 2020.
- JONES, A. Chemistry: An Introduction for Medical and Health Sciences. [S.I.]: John Wiley & Sons. pp. 5–6. ISBN 9780470092903, 2015.
- LYKOS, P.; The Beer-Lambert law revisited ñ a development without calculus. J Chem. Educ., 1992 (69):730-2.
- LUCAS, ACS; COSTA, HTS; PARENTE, RCP; RODRIGUES, BM. Estoque domiciliar e consumo de medicamentos entre residentes no bairro de Aparecida, Manaus-Amazonas. Rev Bras Farm., 95(3):867-888, 2014.
- MIRANDA, S. I. M. Remoção de Fármacos de Águas Contaminadas: Avaliação de vários Substratos. Dissertação apresentada na Universidade de Évora para Obtenção do Grau de Mestre em Análises Químicas Ambientais, 168 p., 2014. Disponível em: <<https://dspace.uevora.pt/rdpc/bitstream/10174/10925/1/Remo%C3%A7%C3%A3o%C3%A3o%20de%20f%C3%A1rmacos%20de%20%C3%A1guas%20contaminadas.%20Avalia%C3%A7%C3%A3o%C3%A3o%20de%20v%C3%A1rios.pdf>>. Acesso em: 08 set.2020.

NAVES, JOS; CASTRO, LLC; CARVALHO, CMS; MERCCHÁN-HAMANN, E. Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. Ciência & saúde coletiva, 15(Suppl 1):1751-1762, jun. 2010.

RIGOBELLO, E. S. Avaliação da remoção de diclofenaco e formação de subprodutos em tratamento de água. Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo, 259 P., 2012.

SKOOG, et al. Fundamentals of analytical chemistry. Nelson Education, 2013.

SILVA, C. M. S.; FAY, E. F. Agrotóxicos e ambiente. Brasília: Embrapa Informação Tecnológica, 2004.

TARLEY, C. R. T.; ARRUDA, M. A. Z. Adsorventes naturais: Potencialidades e aplicações da esponja natural (*Luffa cylindrica*) na remoção de chumbo em efluentes de laboratório. Revista Analytica, vol. 4, p. 25-31, 2003.

ZAPPAROLI, I. D; CAMARA, M. R. G; BECK, C. Medidas mitigadoras para a indústria de fármacos Comarca de Londrina – PR, Brasil: impacto ambiental do despejo de resíduos em corpos hídricos. In 3. International Workshop Advanced in Cleaner Production. Cleaner Production Initiatives and Challenges for a Sustainable World. São Paulo, 2011. Disponível em:<http://www.advancesincleanerproduction.net/third/files/sessoes/6A/3/Zapparoli_ID%20-%20Paper%20-%206A3.pdf>. Acesso em: 08 set. 2020.

CAPÍTULO 6

ADULTERAÇÕES EM PRODUTOS DE ORIGEM VEGETAL E SÉU RISCO PARA A SAÚDE HUMANA

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 02/12/2020

Bárbara Fernandes da Silva

Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Ciências Biológicas,
Goiânia, Goiás, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5411719070020838>

Camila Aline Romano

Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública, Goiânia,
Goiás, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9426933645023752>

RESUMO: O uso de plantas medicinais é amplamente difundido na cultura de vários países, incluindo o Brasil, país no qual essa cultura teve início em comunidades indígenas e está presente no cotidiano atual. Ao longos dos anos a demanda crescente de métodos alternativos à medicina tradicional para tratamentos de doenças que sejam de fácil acesso, baixo custo e eficácia, ocasionaram um aumento no número de matérias primas adulteradas por erro de identificação botânica, por negligência às regras de cultivo e boas práticas de manejo pré e pós coleta, ou com o objetivo de aumentar as vendas dos produtos fitoterápicos, de forma a responder à demanda da população e aumentar o lucro comercial. Consequentemente, aumentaram os casos de intoxicação por plantas e danos à saúde da população, devido à falta de conhecimento acerca tanto da identificação de espécies quanto

dos efeitos adversos que plantas medicinais podem causar. Desta forma o presente estudo que visa realizar uma revisão bibliográfica com foco em adulterações de produtos de origem vegetal que causam riscos à saúde humana.

PALAVRAS - CHAVE: fitoterapia, plantas medicinais, adulteração.

ABSTRACT: The use of medicinal plants is widespread in the culture of several countries, including Brazil. In this country this culture started in indigenous communities and is present in the daily life. Over the years, the growing demand for alternative methods to traditional medicine to treat diseases that are easily accessible, low cost and effective, has led to an increase in the number of raw materials adulterated due to botanical misidentification, due to neglect of cultivation and good management practices before and after collection, or with the objective of increasing sales of herbal products, in order to respond to the population's demand and increase commercial profit. Consequently, cases of plant poisoning and damage to the population's health have increased, due to the lack of knowledge about both species identification and the adverse effects that medicinal plants can cause. Thus, the present study aims to carry out a bibliographic review focusing on adulterations of products of plant origin that cause risks to human health.

KEYWORDS: fitoterapy, medicinal plants, adulteration

1 | INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são conhecidas historicamente desde sociedades mais antigas, mas através do avanço dos tempos, o ser humano aprendeu a adaptar o uso dessas plantas para remédios, contribuindo para que essa cultura se espalhasse e perpetuasse como parte da cultura de diversos países (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006). No entanto, no Brasil, as pesquisas que avaliam o grau e confiabilidade de utilização das plantas como medicamentos e sua inserção na cultura popular passaram a ganhar espaço há pouco anos, apesar de existir grande tradição de seu uso em vários biomas, como na Amazônia, no Cerrado e na Mata Atlântica (DISTASI, 2007).

Ao longo dos anos foram registrados inúmeros procedimentos clínicos utilizando plantas medicinais e mesmo após anos de evolução da medicina alopática, ainda existem obstáculos na sua utilização pelas populações carentes, que vão desde o acesso aos centros de atendimento hospitalares e deficiências nos sistemas públicos de saúde até a obtenção de exames e medicamentos. Estes motivos, associados com a fácil obtenção, conhecimento popular e a grande tradição do uso de plantas medicinais, contribuem para sua utilização pelas populações dos países em desenvolvimento (Junior; Pinto; Maciel, 2005).

Em decorrência da eficácia do tratamento fitoterápico e das plantas medicinais com ação cientificamente comprovada; e considerando o seu baixo custo operacional, o uso destes torna-se de extrema importância nos Programas de Atenção Primária de Saúde (PAPS), pois dessa forma é possível substituir alguns medicamentos alopáticos, já que há a grande facilidade na aquisição das plantas medicinais encontradas em várias regiões do país, utilizadas como remédios caseiros no tratamento de inúmeras doenças (SANTOS et al. 2011).

Ademais, é importante ressaltar o quanto as pesquisas que envolvem etnobotânica com as comunidades tradicionais contribuem para o enriquecimento de um banco de dados para uso e medidas apropriadas e acessíveis, como exemplo, os trabalho de Oliveira (2010) e Silva (2020) e colaboradores, que apresentaram as principais plantas medicinais presentes na cultura das regiões norte e nordeste. Ferreira (2015), Bezerra (2020) e Senigalia (2020), e seus respectivos colaboradores, fizeram um levantamento acerca dos fitoterápicos utilizados na região centro-oeste por quilombolas e, também, pela comunidade urbana. Além de Pereira (2017), que mostrou as plantas medicinais mais usadas na comunidade quilombola na Amazônia.

De acordo com Paulo e colaboradores (2009) a pesquisa científica com plantas medicinais deu-se a partir do conhecimento botânico obtido após o estudo da sua composição e de sua ação farmacológica, buscando as informações sobre sua dosagem e posologia e inexistência ou controle de toxicidade. Um dos fatores que influenciaram no crescente aumento do interesse pela fitoterapia foi, além do fácil acesso e baixo custo,

a ascensão na área científica, que tornou possível e garantiu a manipulação correta de fitoterápicos comprovadamente seguros e eficazes (BRUNING; MOSEGÜI; VIANNA, 2012).

A sociedade possui incompreensão sobre possíveis toxicidades quando se diz em plantas medicinais, bem como a falta de conhecimento acerca da forma correta de cultivo, preparo, indicações e contraindicações levando a construção da crença de que por serem medicinais não causam problemas nem danos à saúde. Desta forma, a adulteração de plantas medicinais torna-se um problema que afeta diretamente a saúde pública, e faz-se necessário a criação de medidas como políticas públicas além de controle de qualidade rigoroso para que sejam testados corretamente para possível aplicação consciente. (BRUNING; MOSEGÜI; VIANNA, 2012).

Arunachalam e colaboradores (2019) enfatizaram em seu trabalho que problemas na identificação botânica são uma ameaça para a qualidade de fitoterápicos, mostram que erros podem acontecer accidentalmente ou propositalmente no intuito de suprir a alta demanda.

Com esta pesquisa, pretende-se realizar uma revisão sobre adulterações em produtos de origem vegetal que causam riscos à saúde humana, usando como base artigos e testes laboratoriais já publicados.

2 | MATERIAIS PRIMAS DE ORIGEM VEGETAL

2.1 Coleta, secagem e preparo de matéria prima vegetal com finalidade terapêutica

A cartilha divulgada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento denominada “Plantas Medicinais & Orientações gerais para o Cultivo” em 2006, estabelece padrões de coleta e procedimentos pós coleta, e garante que todo o esforço do cultivo pode ser perdido caso a colheita, o beneficiamento e a armazenagem não sejam feitos de forma adequada, já que o preço das plantas medicinais é diretamente relacionado à sua qualidade, que é dependente da forma como os processos descritos são realizados. (MAPA, 2006)

Em geral, a colheita deve ser realizada na fase reprodutiva das plantas, no período matutino, após a evaporação do orvalho, para plantas com óleo essencial; ou ao final do dia para plantas com heterosídeos, por exemplo. O processo de beneficiamento refere-se desde o processo de limpeza do material até o processo de secagem. Deve-se separar corretamente a parte da planta que será utilizada e secá-la de forma que seu percentual de umidade esteja entre 8% e 12%, evitando a fermentação de componentes e o surgimento de microrganismos (MAPA, 2006).

Esse processo é feito para que as preparações farmacêuticas que utilizam a droga vegetal, estejam em condições adequadas para os diferentes tipos de preparo, garantindo

a qualidade da formulação, Matos (1988) mostrou que a umidade da matéria prima pode provocar alterações desvantajosas nos espectros de substâncias e proliferação de microrganismos, além da importância da identificação botânica para que o isolamento dos extratos de interesse sejam eficazes e possuam a quantidade adequada da droga vegetal.

A Farmacopeia Brasileira, na seção de Métodos de Análise de Drogas Vegetais, estabelece o limite de 2% para quantidade de matéria estranha e descreve metodologias utilizadas para atestar a qualidade de drogas vegetais.

2.2 Controle de qualidade da matéria prima de origem vegetal

A Organização Mundial da Saúde requer que para uso farmacêutico deve-se identificar a planta, garantir coleta adequada, obter material confiável, atóxico e de qualidade (WHO, 1991; Matos 2001).

No Brasil, há a RDC de 2010 estabelecida pela ANVISA, determina que plantas medicinais devem apresentar metodologia, especificações e resultados de testes específicos responsáveis por assegurar a qualidades de drogas vegetais. Os testes citados são descritos pela Farmacopeia Brasileira (2019) e reconhecidos como procedimento padrão pela ANVISA. Os testes exigidos após a descrição da droga vegetal, são a Cromatografia em Camada Delgada, o de características organolépticas, granulometria (grau de divisão) da droga, teor de cinzas totais, teor de umidade/perda por dessecção, contaminantes macroscópicos, teste limite para metais pesados e contaminantes microbiológicos (RDC Nº 10, 2010).

2.3 Adulterações e os riscos para a saúde

Almeida (2019) trouxe evidências que equívocos advindos do uso irracional, da preparação inadequada, da identificação farmacobotânica; tem causado um alto índice de reações adversas e intoxicações, principalmente devido às interações medicamentosas e à toxicidade de algumas espécies vegetais. Cohen e colaboradores (2010) relataram produtos comercializados com medicinais que continham substâncias como: sibutramina, fluoxetina, furosemida, bumetanida, sildenafil, tadalafil, vardenafila, e outros medicamentos.

Dados retirados do Sistema Nacional de informações Tóxico-farmacológicas da Fiocruz mostraram que entre 2010 e 2017, nos registros acerca de Casos Registrados de Intoxicação Humana, de Intoxicação Animal e de Solicitação de Informação por Agente Tóxico, há índices significativos de intoxicação humana por plantas, em média elas são responsáveis por 1,32% das intoxicações registradas (SINITOX). Vale que ressaltar que a plataforma do SINITOX sinaliza para uma baixa notificação nos últimos anos por parte dos centros de informação e assistência toxicológica (CIATs), dessa forma a baixa de registros não significa a diminuição nos casos de intoxicação.

Dentre os produtos vegetais frequentemente adulterados estão a espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* - Celastraceae), e sua análise morfológica que é limitada, devido à

existência espécies do mesmo gênero *Maytenus* com morfofisiologia semelhante. A espinheira santa verdadeira, *Anemopaegma arvense*, também conhecida por alecrim-do-campo, catuabinha, caramuru, piratançara, pau-de-resposta; é popularmente utilizada pela sua atividade afrodisíaca e como tônico poderoso e estimulante do SNC (Sistema Nervoso Central), que se tornou escassa devido a constante utilização, sem incentivos ao cultivo (STORION, GONÇALVES, MARCUSI; 2020).

Na busca por alternativas, para que a demanda fosse atendida, outras espécies vegetais passaram a ser comercializadas como catuaba, como as pertencentes às famílias Burseraceae, Euphorbiaceae, Erythroxylaceae, Bignoniaceae, Apocynaceae, Sapotaceae, Myrtaceae, Meliaceae. Estudos recentes confirmaram que a planta mais utilizada como catuaba é da espécie *Trichilia catigua*, da família Meliaceae (STORION, GONÇALVES, MARCUSI; 2020).

Vários autores apresentam em seus trabalhos dados que demonstram adulterações em várias plantas consideradas medicinais, como Zahid e colaboradores (2020) encontraram adulterações em escamônea-asiática por resinas e outras raízes, e Shahrajabian e colaboradores (2020) afirmaram que o anis estrelado chinês é frequentemente adulterado com anis estrelado japonês, que é tóxico. Oliveira e colaboradores (2020) mostraram adulterações em pálpica feitas com batata, goma de acácia e urucum,

Malgaonkar e colaboradores (2020) demonstraram várias classes de possíveis substitutos e adulterantes de drogas vegetais, detalharam uma vasta lista de formas de substituição e adulterações encontradas em seu trabalho. Foi descrito desde adulterações por variedades comerciais da espécie até por metais pesados, e substituições por outras partes da planta ou por outras do mesmo gênero, além de outras drogas completamente diferentes (Malgaonkar, 2020).

Surge, então, a necessidade de protocolar e colocar em prática métodos analíticos eficazes, precisos e confiáveis dentro dos laboratórios de estudo farmacognóstico, principalmente quando o intuito é investigar plantas com características morfológicas e etnofarmacológicas parecidas. Essas aplicações tendem a aprimorar e agilizar os processos de caracterização e diminuir as extenuantes etapas de fracionamento, isolamento e elucidação de metabólitos secundários presentes nos indivíduos (STORION, GONÇALVES, MARCUSI; 2020).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do levantamento de dados pode-se entender que há relações entre os índices de intoxicação por plantas e o conhecimento popular de suas propriedades medicinais, dessa forma entende-se que é necessária uma maior vigilância a respeito do uso popular de plantas como fármacos.

Além disso, é essencial que o processo de triagem e produção de preparações

farmacológicas sejam feitos de forma correta e adequada, garantindo a segurança dos usuários.

REFERÊNCIAS

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC Nº 18, DE 3 DE ABRIL DE 2013.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RESOLUÇÃO - RDC Nº 10, DE 9 DE MARÇO DE 2010.

ALMEIDA, A; CARAMONA, M. Papel do farmacêutico na deteção/informação das interações entre plantas e medicamentos. *Revista Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 8, n. 2, p. 82-90, 2019. Disponível em: <http://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/194>. Acesso em 30 de outubro de 2020.

Arunchalam, C., ET AL.; A Pharmacognosy Approach to the Botanical Source of a Cinnamon Fruit Traded as Nágakeśara and Sirunagappu in Raw Drug Markets. *Revista Pharmacognosy Journal*, Vol 11, Issue 1, Jan-Feb, 2019.

BEZERRA, D. G.; ARRUDA, N. A.; BORGES, P. P.; FERREIRA, R. B.; D'ABADIA, P.; L.; NETO, C. M. S.; SOUZA, M. M. O. Percepção Sobre o Uso de Plantas Medicinais e Impactos no Cerrado na Região da Cidade de Goiás (GO). *Revbea*, São Paulo, V. 15, No 5: 391-408, 2020.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira – 6^a ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019.

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. 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*, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012.

Cohen, P. A.; Ernst, E. Safety of Herbal Supplements: A Guide for Cardiologists. *Cardiovascular Therapeutics* 28 246–253, 2010.

DISTASI; L.C. Plantas medicinais: verdades e mentiras, o que os usuários e os profissionais de saúde precisam saber. São Paulo: UNESP, 133p, 2007. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 2. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da Universidade.

FERREIA, A. L. S.; BATISTA, C. A. S.; PASA, M. C. Uso de Plantas Medicinais na Comunidade Quilombola Mata Cavalo em Nossa Senhor do Livramento – MT, Brasil. *Biodiversidade* - V.14, N1, 2015 - pág. 151, 2015.

JUNIOR, V.F.V; PINTO, A.C; MACIEL, M.A.M. Plantas Medicinais: Cura Segura? *Quim. Nova*, Vol. 28, No. 3, 519-528, 2005.

MALGAONKAR, M.; SHIROLKAR, A.; MURTHY, S. N.; MANGAL, A. K.; PAWAR, S.D. DNA Based Molecular Markers: A Tool for Differentiation of Ayurvedic Raw Drugs and their Adulterants. *Pharmacognosy Reviews*, Vol 14, 27, 2020.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Plantas medicinais & Orientações Gerais Para o Cultivo I. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. Brasília, 2006.

OLIVEIRA, F.C.S., BARROS, R.F.M., MOITA NETO, J.M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. *Rev. Bras. Pl. Med.*, Botucatu, v.12, n.3, p.282-301, 2010.

OLIVEIRA, M. M.; CRUZ-TIRADO, J. P.; ROQUEB, J. V.; TEÓFILO, R. F.; BARBINA, D. F. Portable near-infrared spectroscopy for rapid authentication of adulterated paprika powder. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2020.

PAULO, P. T. C.; Diniz, M. F. F. M.; Medeiros, I. A.; Morais, L. C. S. L.; Andrade, F. B.; Santos, H.B. Ensaios clínicos toxicológicos, fase I, de um fitoterápico composto. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, n. 1, p. 68-76, 2009.

PEREIRA, M. G. S.; Coelho-Ferreira, M. Uso e diversidade de plantas medicinais em uma comunidade quilombola na Amazônia Oriental, Abaetetuba, Pará. *Biota Amazônia*. Macapá, v. 7, n. 3, p. 57-68, 2017.

RATES, S.M.K. Plants as source of drougs. *Toxicon*, n.39, p.603-613, 2001.

SANTOS, R. L.; GUIMARAES, G. P.; NOBRE, M. S. C.; PORTELA, A. S. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. *Revista brasileira de plantas medicinais*, Botucatu, v.13, n.4, p.486-491, 2011.

SENIGALIA, R. L. C.; FERREIRA, A. L. S.; KRATZ, D.; COELHO, M. F. B.; SANTOS, A. S. R. M.; CASTRO, D. A. Toxicidade de extratos vegetais de plantas do cerrado de uso medicinal. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n. 8, p. 55308-55317. 2020.

SHAHRAJABIAN, M. H.; SUN, W.; CHENG, Q. Chinese star anise (*Illicium verum*) and pyrethrum (*Chrysanthemum cinerariifolium*) as natural alternatives for organic farming and health care- A review. *AJCS* 14(03):517-523, 2020.

SILVA, E. A. B.; CONCEIÇÃO, M. D. S.; GOIS, M. A. F.; LUCAS, F. C. A. Plantas medicinais, usos e memória na Aldeia do Cajueiro, Pará. *Gaia Scientia*, v.14(3): 31-50, 2020.

SILVA, M.V.; RITTER.. Plantas medicinais e tóxicas da reserva biológica do Lami, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. *Iheringia, Rev Bot*, v.57, p.61-73, 2002.

SILVEIRA, P.F.; BANDEIRA, M.A.M.; ARRAIS, P.S.D.. Farmacovigilância e reações adversas a plantas e fitoterápicos: uma realidade. *Rev Bras Farmacogn*, v.18, n.4, p.618-626, 2008.

TACHJIAN, A.; MARIA, V.; JAHANGIR, A. Use of herbal products and potential interactions in pacients with cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010, 55(6), 515-525.

TAVALVES, J.P.; MARTINS, I.L.; VIEIRA, A.S.; LIMA, F.A.V.; BEZERRA, F.A.F.; MORAES, M.O.; MORAES, M.E.A.. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis. *Revista Brasileira de Farmacognosia* v.16, p.350-356, 2006.

SPINELLA, M.. Herbal Medicine and epilepsy: The potential for benefit and adverse effects. *Epilepsy Behav*, v.2, p.524-532, 2001.

Storion, A. C.; Gonçalves, C. P.; Marcucci, M. C. Técnicas Analíticas Hifenadas na Identificação de Marcadores Químicos e Adulterações em Produtos Naturais; Rev. Virtual Quim., 2020, 12 (4), 1038-1055. Data de publicação na Web: 7 de Julho de 2020 <http://rvq.sbj.org.br>

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia Popular: a Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica. Texto Contexto Enfermagem, v. 15, n. 1, Florianópolis, p. 115-121, 2006.

WHO 1991. Conselho executivo. Medicina Tradicional y asistencia sanitaria moderna. Foro Mundial de la Salud. Revista internacional de Desarrollo Sanitario 12:120.

ZAHID, U.; KAZMI, M. H.; SIDDIQUI, J. I.; AHMAD, I. Saqmonia (*Convolvulus scammonia* Linn), An Important Medicinal Plant of Unani Medicine: A Comprehensive Review. International Journal of Scientific Development and Research. V. 5(10), 2020.

CAPÍTULO 7

CONTROLE DE QUALIDADE EM FARMÁCIAS DE MANIPULAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMATIZADA

Data de aceite: 04/02/2021

Angélica Gomes Coêlho

<http://lattes.cnpq.br/0229591405430101>

Francisco Valmor Macedo Cunha

<http://lattes.cnpq.br/5706192684700504>

Carolina Pereira Tavares

<http://lattes.cnpq.br/2656631549156094>

Aline Martins Diolindo Meneses

<http://lattes.cnpq.br/3288396174273416>

Samuel Guerra Torres

<http://lattes.cnpq.br/0536288600569787>

Adrielly Caroline Oliveira

<http://lattes.cnpq.br/4997270830036547>

Michely Laiany Vieira Moura

<http://lattes.cnpq.br/9451857245464653>

Conceição de Maria Aguiar Carvalho

<http://lattes.cnpq.br/3460045411348685>

Daniel Dias Rufino Arcanjo

<http://lattes.cnpq.br/0537823822525075>

Lívio César Cunha Nunes

<http://lattes.cnpq.br/4572828528333734>

RESUMO: **Introdução:** O número de farmácias de manipulação cresce a cada ano e proporcionalmente a preocupação no que concerne ao controle de qualidade dos processos e nos medicamentos manipulados.

Objetivo: analisar os principais estudos de investigação aplicada ao controle de qualidade de produtos manipulados. Material e métodos: Foram utilizados os esquemas de pesquisa: “Compounded drugs”, “quality control”, “Compounding Pharmacy”, “medicamento manipulado”, “farmácia de manipulação”, “controle de qualidade” para pesquisa de artigos nas bases Scielo, Lilacs, PubMed e Periódicos Capes. Foram inclusos artigos de qualquer idioma e sem corte temporal que versassem sobre controle de qualidade e farmácia magistral.

Resultados: Foram encontrados 133 artigos dos quais 118 foram excluídos e apenas 15 analisados na íntegra. Dos artigos analisados 10 realizaram controle físico-químico e 4 controle microbiológico. Quatro artigos eram do tipo relato de caso e relatam sobre acidentes provocados por desvios de qualidade de farmácias magistrais. **Conclusão:** O controle de qualidade em farmácias de manipulação é fundamental devido sua utilidade para a sociedade e os riscos inerentes a comercialização de medicamentos cujas matérias primas e processos apresentem desvio de qualidade.

PALAVRAS - CHAVE: Controle de qualidade. Farmácia magistral. Medicamento manipulado.

QUALITY CONTROL IN HANDLING PHARMACIES: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: **Introduction:** The number of manipulation pharmacies grows every year and proportionally the concern regarding the quality control of the processes and the medications handled. **Objective:** to analyze the main research studies applied to the quality control

of handled products. Material and methods: Research schemes were used: "Compounded drugs", "quality control", "Compounding Pharmacy", "manipulated medicine", "manipulation pharmacy", "quality control" for searching articles in Scielo databases, Lilacs, PubMed and Capes Periodicals. Articles of any language were included, with no cut in time, dealing with quality control and masterful pharmacy. **Results:** 133 articles were found, of which 118 were excluded and only 15 were fully analyzed. Of the analyzed articles, 10 performed physical-chemical control and 4 microbiological control. Four articles were of the case report type and report on accidents caused by deviations from the quality control of magistral pharmacies. **Conclusion:** Quality control in compounding pharmacies is essential due to its usefulness to society and the risks inherent in the sale of medicines whose raw materials and processes have a quality deviation.

KEYWORDS: Quality control. Magisterial pharmacy. Compounded drugs.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, medicamento magistral é todo medicamento cuja prescrição pormenoriza a composição, a forma farmacêutica e a posologia, sendo preparado na farmácia, por um profissional farmacêutico habilitado ou sob sua supervisão direta. (BRASIL, 2019).

Assim, as preparações magistrais são uma importante ferramenta na terapêutica medicamentosa visto que atendem à uma necessidade particular do paciente. Dada à flexibilidade inerente à manipulação de produtos farmacêuticos, estes podem proporcionar maior adesão ao tratamento farmacológico, por permitirem a associação de vários fármacos em uma mesma unidade farmacotécnica, além de permitirem a veiculação de doses adequadas à idade e ao peso dos pacientes, modificando-se as concentrações, podendo ser incluídos ou retirados excipientes, entre outros fatores, com a finalidade de atender às necessidades dos indivíduos em tratamento (FERNANDES, 2015).

Nesta perspectiva, a qualidade do medicamento manipulado é condição obrigatória e imprescindível ao sucesso terapêutico e depende fundamentalmente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas. Por meio de análises específicas, o controle de qualidade avalia aspectos relativos à qualidade das matérias-primas, materiais de embalagem, vidrarias e fórmulas manipuladas, além de avaliar as boas práticas de manipulação, conservação e armazenamento das matérias-primas, embalagens e preparações através do controle do processo (BUSANELLO et al., 2017).

Para assegurar a qualidade dos medicamentos produzidos e consumidos, é de fundamental importância que os métodos analíticos utilizados sejam seguros, de modo que se possam obter resultados confiáveis para a sua avaliação, tanto de matérias-primas como de produtos acabados, visto que dados analíticos não confiáveis podem conduzir a erros irreparáveis (RIBANI et al., 2014).

Assim, considerando-se que são inúmeras as vantagens que o medicamento manipulado oferece em relação ao industrializado, especialmente no tocante à facilidade posológica, adequabilidade terapêutica ou, quiçá, menor preço de mercado, é salutar a produção de medicamentos manipulados dotados de qualidade integral e da credibilidade necessária para o uso com segurança pelo paciente. Para tanto, é condição obrigatória o seguimento por parte das farmácias magistrais das condutas relativas às Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos, como estratégia para prevenir eventuais desvios de qualidade que venham a comprometer o sucesso da terapia medicamentosa (Brasil, 2007).

Além disso, as farmácias de manipulação no Brasil recebem destaque global por seus produtos e processos e apresentarem desempenho positivo em 2019. Segundo o Panorama Setorial Anfarmag 2020, o setor magistral somou R\$ 6,96 bilhões de faturamento, com margem de crescimento relativo acima da inflação do país, de 2017 para 2019, de 5,8%, enquanto a evolução do PIB do Brasil foi de apenas 2,2% no mesmo período. Segundo dados do IBGE, na comparação com a série histórica, enquanto o PIB do país caiu 4,2% de 2014 a 2019 em valores corrigidos pela inflação, o faturamento das farmácias de manipulação cresceu 10,8% (ANFARMAG, 2020).

Tendo em vista o crescimento do mercado magistral brasileiro e suas potencialidades no âmbito farmacêutico, bem como a necessidade de confiabilidade nos produtos manipulados, tanto pela classe médica quanto pela população em geral, a presente revisão de literatura propõe-se a analisar os principais estudos de investigação aplicada da qualidade de produtos manipulados.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática no qual foi realizada análise de artigos científicos publicados em periódicos científicos indexados e sem corte temporal. Para tanto, foram realizadas buscas nas bases de dados Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Portal de Periódicos CAPES e PubMed utilizando as palavras chaves em português e provenientes do DECS (descritores de ciências da saúde): “medicamento manipulado”, “farmácia de manipulação”, “controle de qualidade” e as palavras chaves em inglês provenientes do MESH (*Medical Subject Headings*): “*Compounded drugs*”, “*Compounding Pharmacy*” and “*quality control*”.

Para a realização da pesquisa por artigos nas bases de dados Pubmed foram utilizados exclusivamente as palavras chave provenientes do MESH associadas pelo operador booleano “and”. Desta forma foram utilizadas as seguintes estratégias de pesquisa: “*Compounded drugs*” and “*quality control*”, “*Quality Control*” and “*Compounding Pharmacy*”. Para as demais bases de dados foram utilizados tanto os esquemas em inglês anteriormente mencionados quanto a associação das palavras chaves em português

associadas através do operador booleano “e”. Assim, foram feitas as seguintes buscas em português: “farmácia de manipulação” e “controle de qualidade” e “medicamento manipulado” e “controle de qualidade”.

Foram inclusos todos os artigos que versassem sobre o tema da pesquisa, com texto disponível em qualquer idioma, sem corte temporal e de qualquer design metodológico. Foram exclusos os artigos que não se encaixaram nos critérios de inclusão, que não fossem artigos publicados em periódicos indexados (teses, dissertações, monografias...) e revisões de literatura.

Para seleção dos artigos, após a busca com os esquemas anteriormente citados os artigos foram triados inicialmente pela leitura do título e resumo. Aqueles que não se encaixaram foram automaticamente excluídos. Os artigos sobressalentes foram lidos na íntegra sendo excluídos aqueles que, após leitura, observou-se fuga dos critérios de inclusão e artigos duplicados (encontrados em mais de uma base de dados). Para os estudos selecionados, foi realizada análise comparativa de conteúdo e registradas as principais conclusões, potenciais limitações, bem como oportunidades para investigações futuras. Os dados da busca bem como os resultados foram expressos em gráficos e tabelas através do software *Microsoft Excel*.

RESULTADOS

Os resultados referentes ao quantitativo de artigos encontrados de acordo com o esquema de pesquisa estão representados na figura 1.



Figura 1 – Esquemas de busca e quantitativos parciais e total de artigos pesquisados nas bases de dados Scielo, Lilacs, Periódicos Capes e Pubmed sobre controle de qualidade em farmácias de manipulação.

Após as buscas foi encontrado um total de 133 artigos versando sobre farmácias de manipulação, medicamentos manipulados e controle de qualidade. Dos 133 artigos iniciais, 109 (cento e nove) foram excluídos após a leitura de título e resumo, restando 24 para leitura na íntegra dos quais 9 foram excluídos por serem duplicados. O quantitativo e os motivos de exclusão estão apresentados na **figura 2**.



Figura 2 – Quantitativo de artigos encontrados, total incluído na pesquisa e motivos para exclusão de artigos sobre controle de qualidade em farmácias de manipulação.

Quanto ao tipo de controle de qualidade realizado, dez dos artigos analisados avaliaram o controle de qualidade físico químico, quatro avaliaram o controle de qualidade microbiológico e apenas um avaliou ambos os perfis. Os valores em percentuais estão representados na figura 3.

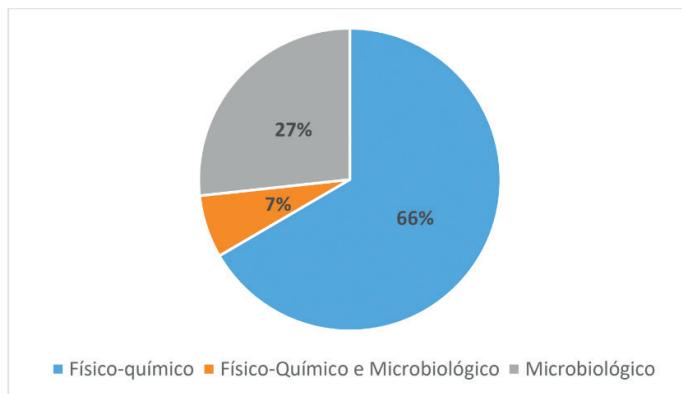


Figura 3 – Tipos de controle de qualidade realizados nos medicamentos manipulados dos estudos analisados.

No tocante aos testes realizados para controle de qualidade físico-químico dos

artigos em análise, os testes mais realizados foram doseamento, uniformidade de doses unitárias, peso médio e perfil de dissolução como representado na figura 4.

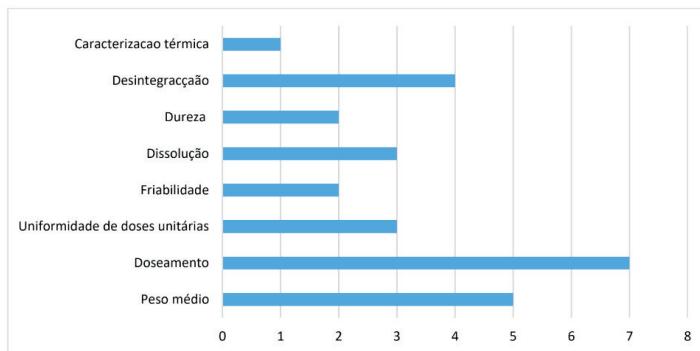


Figura 4 – Quantitativo dos testes utilizados para avaliação da qualidade físico-química de artigos farmacêuticos em farmácias de manipulação por artigos científicos.

No tocante ao local de origem, dentre os 15 artigos incluídos nesta revisão, apenas Brasil, com 10 artigos, e Estados Unidos, com cinco artigos, foram representados tendo estudos realizados em seus territórios nacionais.

Os dados dos artigos incluídos nesta pesquisa estão descritos no **Quadro 1**.

DISCUSSÃO

A fim de melhor organizar a discussão desta revisão literária, a mesma foi dividida em três tópicos: 1) envolvendo os artigos que realizaram a avaliação do controle físico-químico; 2) englobando os artigos que realizaram o controle microbiológico; e 3) apanhando aqueles que relataram casos ou série de casos em que a falta do controle físico-químico ou microbiológico gerou problemas à sociedade.

Avaliação de qualidade por Controle Físico-Químico

Medicamentos industrializados e manipulados devem ser analisados por um processo de controle de qualidade que compreende um conjunto de operações (programação, coordenação e execução), os quais tem por finalidade averiguar a conformidade das preparações, objetivando a garantia das características do produto de tal forma que os mesmos estejam de acordo com as especificações vigentes na legislação (Brasil, 2001; Peixoto et al., 2005).

A RDC 67/2007 traz em sua seção de definições como conceito para controle de qualidade o conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e produto

acabado, com as especificações estabelecidas. De acordo com esta normativa, para o controle de qualidade de todas as preparações magistrais e oficinais manipuladas, devem ser realizados, no mínimo, os ensaios de descrição, aspecto, caracteres organolépticos e peso médio para formulações sólidas; de descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável) e peso para formulações semissólidas, além de descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH, peso ou volume antes do envase, para preparações líquidas.

Para além dos ensaios preconizados pela legislação e a fim de avaliar a qualidade físico-química de medicamentos, diversos estudos são desenvolvidos de modo a garantir sua segurança e eficácia. Assim, grupos de estudo independentes e, no geral, associados a universidades realizam testes em amostras adquiridas de farmácias magistrais uma vez que os riscos inerentes as más práticas de produção de medicamentos podem resultar em efeitos danosos à saúde pública.

Neste contexto, Barancelli e Ferreira (2007) avaliaram aspectos relacionados à biodisponibilidade de cápsulas de prednisolona adquiridas em farmácias magistrais distintas e as comparou a uma amostra de comprimidos genéricos que, pela legislação vigente no Brasil necessitam de estudos de biodisponibilidade e bioequivalência junto à apresentação de referência para comercialização. Os autores avaliaram o peso médio, identificação e pureza do ativo, doseamento e perfil de dissolução. Todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios nos testes de peso médio, dureza, friabilidade, desintegração e doseamento, quando aplicável a cada forma farmacêutica em específico. No tocante ao perfil de dissolução, apenas o medicamento genérico apresentou liberação superior a 80% após 30 minutos.

Estudo semelhante foi realizado por Marteleto et al (2010) onde os autores adquiriram um lote de cápsulas de captoperil de cinco farmácias magistrais distintas do município de Barbacena. As amostras foram submetidas a ensaios de identificação, determinação de peso médio e doseamento do princípio ativo. Neste estudo, todas as amostras avaliadas cumpriram as especificações dos testes. Os autores concluíram a necessidade de constante avaliação da qualidade dos medicamentos manipulados, bem como apontam a segurança no uso destes produtos.

Laporta et al (2013), à semelhança dos estudos anteriores realizou validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de metformina manipuladas em sete farmácias magistrais do município de Santa Maria (RS). Para tanto, as amostras foram submetidas aos ensaios de identificação do ativo, peso médio, desintegração, uniformidade de doses unitárias, dissolução e doseamento. Como resultado, os autores observaram que as cápsulas oriundas de duas farmácias apresentaram desvios de qualidade nos testes de doseamento e uniformidade de doses unitárias.

Muito embora os medicamentos manipulados possuam diversas vantagens como o baixo custo e a personalização de doses e formulação, algumas limitações tecnológicas e de controle de qualidade inerentes ao processo de produção personalizada acabam por se

sobressair, comparativamente aos processos desenvolvidos nas indústrias (Külkamp, 2003; Silva, 2010; Storpirts & Consiglieri, 1995). A exemplo disto, a produção por nivelamento de superfície é o método mais utilizado para o preparo de cápsulas em farmácias magistrais, sendo a destreza na execução da técnica do operador determinante para a homogeneidade na distribuição dos pós (Pissatto et al., 2006).

A exemplo disto, um estudo realizado avaliando cápsulas de fluconazol manipuladas da cidade de Araraquara, investigou as formulações quanto ao conteúdo, peso médio, desintegração, uniformidade de doses unitárias, dissolução e potência antifúngica. Dentre as amostras analisadas, uma foi reprovada nos testes de peso médio, conteúdo, uniformidade de doses unitárias, dissolução e potência antifúngica. Segundo os autores, variação ampla no peso médio e na uniformidade de doses únicas estão associadas a uma má homogeneização e pode levar, dentro de um mesmo lote, a cápsulas com subdoses ou overdoses (Corrêa et al., 2014).

A fim de atestar a qualidade e a equivalência dos medicamentos manipulados, por vezes são realizados estudos comparando-os a medicamentos de referência ou aos seus genéricos. Neste sentido, Oliveira, Yoshida e Silva (2014) avaliaram a qualidade de cápsulas adquiridas em farmácias magistrais contendo hidroclorotiazida e as comparou ao medicamento referência, genérico e similar através do perfil de dissolução e caracterização térmica das drogas. O estudo demonstrou que as cápsulas manipuladas apresentaram dissolução insatisfatória. Os autores creditam este resultado a dois fatores: a formulação e a escolha dos excipientes que contribuem tanto positivamente quanto negativamente para o processo de dissolução bem como a não exigência pela ANVISA da realização dos testes de dissolução como rotina nas farmácias magistrais.

Outro problema relatado na literatura, diz respeito à higienização dos equipamentos e utensílios em farmácias magistrais, fator este que pode gerar contaminação por ativos farmacêuticos de medicações que estejam sendo manipuladas (Gudeman et al., 2013). Neste sentido, Prioste et al (2015) avaliaram a recuperação de três resíduos após os procedimentos de lavagem: captoril, ácido acetilsalicílico e hidroclorotiazida. Para tanto, após a manipulação de capsulas de 100 mg de cada um dos ativos farmacêuticos citados anteriormente, foi realizado procedimento padrão de limpeza executado em 3 farmácias magistrais de Maringá (PR). Após a higienização, foi realizado o processo de recuperação dos resíduos nos equipamentos e utensílios e avaliados através de espectrofotometria. Os autores concluíram que mesmo após a higienização utilizada ainda foi possível recuperar quantidade significativa dos ativos e que tais montantes seriam o suficiente para contaminar outras formulações.

Sanguinete et al. (2015) avaliaram a qualidade de cápsulas de sibutramina manipulada em três farmácias de Belo Horizonte (MG). As amostras foram avaliadas quanto ao peso médio, desintegração, doseamento, uniformidade de doses unitárias e perfil de dissolução. Os autores concluíram que apenas uma amostra apresentou teor de

sibutramina satisfatório.

Oliveira et al (2017) desenvolveram métodos analítico e avaliaram cremes e cápsulas contendo 8-metoxipsolarenol de três farmácias de manipulação do Rio de Janeiro. Os comprimidos foram avaliados quanto ao peso médio, uniformidade de doses unitárias e os cremes avaliados quanto ao conteúdo. Os autores concluíram que duas das farmácias avaliadas apresentaram algum tipo de desvio de qualidade.

Magnusson et al (2018), avaliou a qualidade de isotônico intravenoso para cavalos preparada de forma manual utilizando água encanada e outra adquirida em farmácia magistral e as comparou com o isotônico referência do mercado. Os autores não observaram diferença na quantidade de íons entre os diferentes produtos, sugerindo então características satisfatórias da água purificada produzida no ambiente magistral.

Outros artigos (Yano; Auricchio, 2005; Schwam, 2011) também fizeram avaliações físico-químicas da qualidade, mas seus resultados estão apresentados na seção sobre falhas no controle de qualidade pois relatam casos em que tais desvios resultaram em problemas de saúde aos usuários.

Avaliação do Controle Microbiológico

Quanto ao controle de qualidade microbiológico, a análise dos artigos encontrados nessa revisão demonstrou que os perigos inerentes a este tipo de desvio de qualidade relacionam-se a manipulação de medicamento injetáveis das mais diferentes classes. Tais dados podem ser enaltecidos pelo fato de três dos artigos sobre controle de qualidade microbiológico estarem associados a problemas de saúde pública mais extensos e estão descritos de forma detalhada no tópico seguinte desta revisão que trata sobre as falhas no controle de qualidade (Sunenshine et al., 2007; Maragakis et al., 2009; Larone Walsh, 2013).

O único artigo que avaliou o controle de qualidade microbiológico de formas farmacêuticas para uso oral, foi o realizado por Gindri, Laporta e Santos (2012) que avaliou a quantidade de microrganismos viáveis e pesquisa e identificação de patógenos em amostras de 40 matérias primas fitoterápicas adquiridas em farmácias de manipulação da região central do Rio Grande do Sul. As amostras analisadas foram escolhidas pela popularidade de uso e incluíram: Agar agar pó- *Gellidium cartilagineum* (Linné) Gaillon (Gelidiaceae), *Gracilaria confervoides* (Linné) Greville (Sphaerococcaceae) - 2 lotes; Alcachofra Extrato seco *Cynara scolymus* (Asteraceae) - 4 lotes; Aloína pó - *Aloe vera* (Liliaceae) - 1 lote; Boldo extrato seco - *Peumus boldus* (Monimiaceae) - 1 lote; Carqueja extrato seco - *Baccharis trimera* (Less.) DC. (Asteraceae) - 1 lote; Cáscara Sagrada extrato seco- *Rhamnus purshiana* (Rhamnaceae) - 1 lote; Castanha da Índia extrato seco - *Aesculus hippocastanum* (Hipocastanaceae) - 3 lotes; *Caraluma* extrato seco - *Caraluma fimbriata* (Asclepiadácea) - 1 lote; Catuaba pó - *Anemopaegma mirandum* (Bignoniaceae) - 1 lote; Cavalinha extrato seco - *Equisetum sp* (Equisetaceae) - 1 lote; Centella-asiática

pó - Hydrocolite asiatica L. (*Centella asiatica* Urban) (H. hebecarpa A.) (Umbilíferas) - 1 lote; Chá Branco Extrato seco - *Camellia sinensis* (Theaceae) - 1 lote; Espinheira-santa extrato seco- *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) - 1 lote; *Fucusvesiculosos* extrato seco - *Fucus vesiculosus* L. (Fucaceae) - 1 lote; Garcinia pó - Garcinia cambogia (Gutiféraceas ou Clusiáceas) - 1 lote; *Ginkgo-biloba* extrato seco - *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoácea) - 3 lotes; Ginseng-coreano extrato seco - *Panax ginseng* C.A. Mey (Araliaceae) - 1 lote; Guaraná pó – *Paullinia cupana* Kunth (Sapindaceae) - 1 lote; *Hipérico* extrato seco - *Hypericum perforatum* (Hipericaceae) - 2 lotes; Isoflavona pó - *Glycine max* (L.) Merr. (Fabaceae) – 2 lotes; Maracujá extrato seco - *Passiflora alata Dryand* (Passifloraceae) - 2 lotes; Panax-ginseng extrato seco - *Panax ginseng* C.A. Mey (Araliaceae) - 1 lote; Pata-de-vaca pó - *Bauhinia forficata* Link. (Fabaceae) - 1 lote; Quebra-pedra extrato seco – *Phyllanthus urinaria* L (Euphorbiaceae) - 1 lote; Rutina pó – *Ruta graveolens* L. (Rutaceae) - 2 lotes; Sene extrato seco - *Cássia senna* e *Cássia angustifolia* (Leguminosae) - 1 lote; Unha-de-gato extrato seco – *Uncaria tomentosa* (Wild) DC. (Rubiaceae) - 1 lote; Valeriana extrato seco - *Valeriana officinalis* L. (Valerianaceae) - 1 lote. Os autores não identificaram microrganismos em quantidade superior ao permitido pela Farmacopeia Britânica.

Falhas no controle de qualidade – relatos de casos

Dentre as medicações com maior risco para manipulação, estão aquelas com faixa terapêutica estreita, pois pequenos desvios de qualidade podem levar a uma dose tóxica ou a uma dose subterapêutica. Um relato destes foi realizado por Yano e Auricchio (2005) envolvendo a digitoxina. O relato demonstra a seriedade da consequência do desvio de qualidade de medicamentos desta natureza quando manipulados em farmácias magistrais. No caso em específico, após investigações, as autoridades competentes identificaram quantidade 565% maior que a declarada no rótulo.

Evento semelhante envolvendo erro na manufatura de cápsulas de 4-aminopiridina foi relatado por Schwan (2009). Segundo o autor, a manipulação com desvio de qualidade pode advir de fatores diversos como a dose errada, utilização de ativos com prazo de validade vencido, utilização do componente errado, interação entre os componentes da formulação além de contaminação química e microbiológica. Todos estes fatores podem gerar problemas severos de saúde em seus usuários. Em estudo feito no EUA pela FDA com medicações adquiridas em farmácias de manipulação, 33% das farmácias magistrais falharam nos testes analíticos para identificação dos compostos ativos e o mesmo variou entre 67,5% e 268,4% da quantidade de ativo esperado (FDA, 2006).

Esses desvios podem estar associados à dificuldade das farmácias magistrais para promover diluição e homogeneização de pós e uniformidade de dosagem em fármacos com índice terapêutico estreito, os quais são deveras potentes e, portanto, prescritos em doses muito pequenas.

Sunenshine et al. (2007), chama atenção para outro risco importante no processo de

produção de medicamentos manipulados, a contaminação por microrganismos. Os autores alertam para a não obrigatoriedade dos testes de esterilidade de fármacos injetáveis nos EUA por parte das farmácias de manipulação. Isso, segundo os autores, é um importante desvio de qualidade e com potencial para gerar problemas mais sérios como o relatado pelos autores envolvendo o microrganismo *Serratia marcescens* que contaminou todo um lote de MgSO₄ (sulfato de magnésio) injetável levando 6 sujeitos a septicemia por este agente.

Relato semelhante foi realizado por Maragakis et al (2009) os quais relataram casos de septicemia por *Sphingomonas paucimobilis* associada com contaminação de fentanil intravenoso manipulado o que resultou em 8 pacientes infectados, culminando em 1 morte. Segundo os autores, nos EUA (local do episódio), a FDA tem autuado as farmácias de magistrais envolvidas em tais episódios devido a manipulação e distribuição em larga escala de tais medicamentos injetáveis o que, segundo a legislação vigente no país, descaracteriza a função das farmácias magistrais.

Outro incidente grave foi relatado por Larone e Walsh (2013) envolvendo diversos casos de meningite fúngica provocada por *Exserohilum rostratum*. Os casos, após extensa investigação foram possíveis graças a contaminação de um lote de metilprednisolona peridural produzida em farmácia magistral. No total, foram 749 casos e 63 mortes. Relatório posterior produzido e disponibilizado pela FDA, revelou a presença de produtos contaminados, falta de documentação de que a autoclave usada para esterilização de suspensões feitas com materiais não estéreis foi eficaz, não haviam registros de investigação da fonte de contaminação ou identificação de isolados microbianos, má manutenção das autoclaves, resíduo esverdeado e amarelo nas superfícies da “sala limpa” e superfícies de piso úmido que pareciam sujas com detritos grossos granulares brancos e pretos (FDA, 2012).

Título	Autor, ano	Fármaco em análise	País	Método	Resultados	Tipo de Controle
Digitoxin: overdose in pharmaceutical compounded preparation	Yano; Auricchio, 2005	Digitoxina	Brasil	Trata-se de relato de caso de intoxicação por digitálico através de cápsulas adquiridas em Farmácia de manipulação.	As cápsulas continham 565% a mais de digitoxina que o descrito no rótulo da medicação.	físico-químico

<p>Avaliação físico-química de cápsulas manipuladas de prednisona no município de Erechim, RS</p>	<p>Barancelli; Ferreira, 2007</p>	<p>Prednisona</p>	<p>Brasil</p>	<p>Quatro amostras de prednisona foram adquiridas em farmácias de manipulação de Erechim-RS (3 cápsulas e 1 comprimido). Foram realizados os testes de identificação, determinação de peso médio, dureza, friabilidade, teste de desintegração, doseamento e perfil de dissolução.</p>	<p>Todas as amostras apresentaram conformidade, entretanto, apenas a amostra D apresentou perfil de dissolução dentro do preconizado pela farmacopeia (80% em 30 minutos).</p>	<p>físico-químico</p>
<p>A multistate outbreak of <i>Serratia marcescens</i> bloodstream infection associated with contaminated intravenous magnesium sulfate from a compounding pharmacy.</p>	<p>Sunenshine et al, 2007</p>	<p>Sulfato de magnésio (IV)</p>	<p>EUA</p>	<p>Estudo de caso-controle desenvolvido para investigar a causa de casos de infecção por <i>S. marcescens</i> em pacientes de pós cirúrgico cardíaco.</p>	<p>Lote de MgSo4 de magnésio (50 mL) produzidos por uma farmácia de manipulação foi identificado com a origem da infecção.</p>	<p>microbiológico</p>
<p>Sphingomonas paucimobilis Bloodstream Infections Associated with Contaminated Intravenous Fentanyl</p>	<p>Maragakis, 2009</p>	<p>Fentanil (injetável)</p>	<p>EUA</p>	<p>Trata-se de relato de casos de sepse provocada por Sphingomonas paucimobilis em 8 pacientes nos EUA.</p>	<p>Após culturas realizadas em lotes de fentanil manipulados, foi detectado Sphingomonas paucimobilis em lotes de fentanil intravenoso.</p>	<p>microbiológico</p>
<p>Analysis of captopril capsules proceedings from manipulation pharmacies in the town of Barbacena</p>	<p>Marteleto et al, 2010</p>	<p>Captopril</p>	<p>Brasil</p>	<p>Cinco lotes de comprimidos provenientes de 5 farmácias de manipulação de Barbacena (MG) foram submetidos a testes de doseamento do princípio ativo e determinação do peso médio.</p>	<p>Todas as amostras estavam em conformidade.</p>	<p>físico-químico</p>
<p>Severe accidental overdose of 4-aminopyridine due to a compounding pharmacy error.</p>	<p>Schwam, 2011</p>	<p>4-aminopiridina</p>	<p>EUA</p>	<p>Relato de caso de overdose de 4-aminopiridina provocada por erro de manipulação em sua produção.</p>	<p>Análises laboratoriais revelaram que as cápsulas de 4-aminopiridina continham 10X mais fármaco que o prescrito.</p>	<p>físico-químico</p>

<p>Controle microbiológico de drogas vegetais comercializadas na região central do Rio Grande do Sul</p>	<p>Gindri; Laporta; Santos, 2012</p> <p>Matérias primas fitoterápicas</p>	<p>Brasil</p> <p>Foi realizado controle microbiológico através da contagem de microrganismos viáveis em 40 amostras de matérias primas fitoterápicas adquiridas em farmácias de manipulação do Rio Grande do Sul. Foram realizadas pesquisas para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Salmonella</i> sp., e <i>Escherichia coli</i>.</p>	<p>Foram encontrados microrganismos nas amostras, entretanto, em nenhum dos casos houve ultrapassagem da quantidade limite estabelecida para fitoterápicos na Farmacopéia Britânica.</p> <p>microbiológico</p>
<p>Validation of analytical method for quality control of compounded metformin hydrochloride capsules</p>	<p>Laporta et al, 2013</p> <p>Cloridrato de Metformina</p>	<p>Brasil</p> <p>Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para cloridrato de metformina. O estudo ainda avaliou a qualidade de cápsulas de metformina adquiridas em 7 farmácias da cidade de Santa Maria (RS). As cápsulas foram avaliadas quanto a determinação da variação do peso, teste de desintegração, uniformidade de doses unitárias, doseamento.</p>	<p>As cápsulas produzidas por 5 farmácias de manipulação foram aprovadas em todos os testes enquanto as produzidas nas outras duas farmácias foram reprovadas nos testes de doseamento e uniformidade de doses únicas</p> <p>físico-químico</p>
<p>Exserohilum rostratum: Anatomy of a National Outbreak of Fungal Meningitis</p>	<p>Larone; Walsh, 2013</p> <p>Metilprednisolona (injetável)</p>	<p>EUA</p> <p>Trata-se de relato de série de casos de meningite provocada predominantemente por <i>Exserohilum rostratum</i> que contaminou a matéria prima metilprednisolona.</p>	<p>Três lotes de metilprednisolona manipulados pelo Centro de Manipulação da Nova Inglaterra estavam contaminadas com <i>Exserohilum rostratum</i> o que gerou meningite em cerca de 749 pessoas e 63 óbitos.</p> <p>microbiológico</p>
<p>Assessment of the quality of compounded fluconazole capsules marketed in the region of Araraquara (SP, Brazil)</p>	<p>Corrêa et al., 2014</p> <p>Fluconazol</p>	<p>Brasil</p> <p>Amostras de cápsulas de fluconazol 150 mg foram adquiridas em 4 diferentes farmácias de manipulação e submetidas aos testes de pesagem, desintegração, uniformidade de dose única, conteúdo, dissolução e atividade antifúngica.</p>	<p>A amostra D apresentou desvio de qualidade nos quesitos dissolução, conteúdo, uniformidade de doses únicas, peso e apresentou baixa atividade antifúngica.</p> <p>físico-químico</p>

<p>Quality evaluation of pharmaceutical formulations containing hydrochlorothiazide.</p>	<p>Oliveira; Yoshida; Silva, 2014</p>	<p>Hidroclorotiazida</p>	<p>Brasil</p>	<p>Estudo comparou formulações de hidroclorotiazida de referência, genéricos, similares e manipulados. Foram realizados testes de dissolução, caracterização térmica das drogas, dureza, desintegração, peso médio, friabilidade e uniformidade de doses únicas.</p>	<p>As amostras manipuladas apresentaram perfil de dissolução insatisfatórios.</p>	<p>físico-químico</p>
<p>Recovery of drug residues in equipment and utensils used by compounding pharmacies after standard cleaning procedure</p>	<p>Prioste et al., 2015</p>	<p>Captopril, ácido acetilsalicílico, hidroclorotiazida</p>	<p>Brasil</p>	<p>Equipamentos para manipulação de capsulas em 3 diferentes farmácias de manipulação foram utilizados a fim de produzir capsulas de captopril, ácido acetilsalicílico e hidroclorotiazida seguido de higienização padrão dos utensílios. Posteriormente a higienização, os utensílios foram acessados a fim de procurar por vestígios dos fármacos previamente manipulados.</p>	<p>As quantidades de resíduos encontradas nos equipamentos após a limpeza foram $181,0 \pm 91,8$, $1208 \pm 483,8$ e $431,7 \pm 71,3$ ppm para ácido acetilsalicílico, Captopril e Hidroclorotiazida, respectivamente.</p>	<p>físico-químico</p>
<p>Qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, MG, Brasil</p>	<p>Sanguinete et al., 2015</p>	<p>Sibutramina</p>	<p>Brasil</p>	<p>Três amostras de sibutramina foram adquiridas em farmácias de manipulação de Belo Horizonte e foram submetidas aos testes de determinação de peso, teste de desintegração, doseamento, uniformidade de doses únicas e perfil de dissolução.</p>	<p>Apenas 1 das amostras apresentou quantitativo de sibutramina satisfatório.</p>	<p>físico-químico</p>

<p>Implementation of a Spectrofluorimetric Method to the Determination of 8-Methoxysoralen in Capsules and Creams Used in Treatment of Psoriasis and Vitiligo: an Evaluation of the Quality of Compounding Pharmacies in Rio de Janeiro</p>	<p>Oliveira et al, 2017.</p> <p>Psoraleno</p> <p>Brasil</p>	<p>Método espectrofluorimétrico para detecção e quantificação do Psoraleno manipulado em farmácias do Rio de Janeiro. Avaliou em 3 amostras de cremes e 3 amostras de capsulas adquiridas em 3 diferentes farmácias de manipulação.</p>	<p>Duas das três farmácias de manipulação apresentaram desvios na quantificação do 8-Methoxysoralen em cremes e cápsulas.</p>	<p>físico-químico</p>
<p>Quality Control of Compounded Crystallloid Fluids for Intravenous Delivery to Horses.</p>	<p>Magnusson et al, 2018.</p> <p>Isotônico cristalóide (IV)</p> <p>EUA</p>	<p>Comparação de uma preparação comercial com duas preparações manipuladas: uma feita com água corrente e misturada a mão e outra preparada com matérias adquiridas em uma farmácia de manipulação. Foram avaliadas a esterilidade, determinação da concentração de endotoxina e avaliação da concentração de eletrólitos.</p> <p>Não houve diferenças na concentração de íons entre as formulações avaliadas. A formulação preparada com água corrente apresentou maior quantidade de bactérias e apresentou endotoxina detectável.</p>	<p>Físico-químico e microbiológico</p>	

Quadro 1 – Principais achados dos artigos incluídos na revisão.

CONCLUSÃO

Centros de pesquisa no Brasil e Estados Unidos empenham-se em investigar as características de qualidade de diferentes formulações manipuladas. Os achados apontam para uma necessidade ainda maior de rigor técnico no preparo de formulações magistrais de modo a garantir a credibilidade destas mediante a sociedade. Além disso, pode-se sugerir a maior divulgação na literatura científica das experiências positivas atingidas diariamente pela farmácia magistral, tanto no que concerne às características de qualidade quanto no tocante ao sucesso terapêutico.

REFERÊNCIAS

ANFARMAG. Panorama Setorial 2020 - Dados socioeconômicos das farmácias de manipulação, 2020.

BARANCELLI, R.; FERREIRA, J. R. N. Avaliação físico-química de cápsulas manipuladas de prednisona no município de Erechim. Evidência, Joaçaba, v. 7, n. 1, p. 51-62, jan./jun. 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparos magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília – DF, 09 out. 2007.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 33, de 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília, 08 jan. 2001.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2019.

BUSANELLO et al. Guia da profissão farmacêutica – Farmácia com manipulação. Conselho Regional do Estado do Paraná – CRE-PR. Curitiba. 2017.

CORRÊA, J. C. R; VANZELA, N. M; SILVA, T. D; VIANNA-SOARES, C. D; SALGADO, H. R. N. Assessment of the quality of compounded fluconazole capsules marketed in the region of Araraquara (SP, Brazil) Rev. ciênc. farm. básica apl ; v. 35, n. 2, pp. 257-261, 2014.

FERNANDES, C. K. C. Análise do perfil de utilização de medicamentos manipulados no município de Goiânia/GO. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento Regional) – Faculdade Alves Farias, Goiânia, 2015.

Food and Drug Administration. 2012. Report of observations made during inspection of NECC. <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperations andPolicy/ORA/ORAElectronicReadingRoom/UCM325980.pdf>.

GINDRI, A. L.; LAPORTA, L. V.; SANTOS, M. R. Controle microbiológico de drogas vegetais comercializadas na região central do Rio Grande do Sul. Rev. bras. plantas med., Botucatu , v. 14, n. 3, p. 563-570, 2012 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151605722012000300020&lng=es&nrm=iso>. accedido en 29 oct. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722012000300020>.

Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina; 2003.

GUDEMAN, J.; JOZWIAKOWSKI, M.; CHOLLET, J.; RANDELL, M. Potential risks of pharmacy compounding. Drugs, v.13, p.1-8, 2013.

KÜLKAMP, I. C. Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de antihipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica [Dissertação]. Florianópolis: Curso de Pós-

LAPORTA, L. V.; BRUM, T. F.; PONS JÚNIOR, F. R.; SANTOS, M. R.; GONÇALVES, C. A. Validation of analytical method for quality control of compounded metformin hydrochloride capsule. Rev. ciênc. farm. básica apl ; v. 34, n. 2, 2013.

LARONE, D. H.; WALSH, T. J. Exserohilum rostratum: Anatomy of a national outbreak of fungal meningitis. Clinical Microbiology Newsletter, v. 35, n. 23, pp. 185-193, 2013.

MAGNUSSON, C. B.; POULSEN, K. P.; BUDDE, J. A.; HARTMANN, F. A.; AULIK, N. A.; RAABIS, S. M.; MOREIRA, A. S. D.; DARIEN, B. J.; PEEK, S. F. Quality Control of Compounded Crystalloid Fluids for Intravenous Delivery to Horses. *Vet Intern Med* .v. 32, n. 1, pp. 469-473. 2015. doi: 10.1111/jvim.14864.

MARAGAKIS, L. L.; CHAIWARITH, R.; SRINIVASAN, A.; TORRIANI, F. J.; AVDIC, E., LEE, A.; ROSS, T. R.; CARRROLL, K. C.; PERL, T. M. *Sphingomonas paucimobilis* Bloodstream Infections Associated with Contaminated Intravenous Fentanyl. *Emerg Infect Dis*. v. 15, n. 1, pp. 12–18, 2009. doi: 10.3201/eid1501.081054

MARTELETO, B. S.; VICENTINO, R. S.; GOMES, S. F. O. Analysis of captopril capsules proceedings from manipulation pharmacis in the town of Barbacena. *Rev. méd. Minas Gerais*. v. 20, n. 3, supl.4, pp. 31-35, 2010.

OLIVEIRA, C. A. et al. Implementation of a Spectrofluorimetric Method to the Determination of 8-Methoxysoralen in Capsules and Creams Used in Treatment of Psoriasis and Vitiligo: an Evaluation of the Quality of Compounding Pharmacies in Rio de Janeiro. *J. Braz. Chem. Soc. [online]*, v. 28, n.8, pp.1517-1527, 2017.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; SILVA, D. C. G. M. Quality Evaluation of Pharmaceutical Formulations Containing Hydrochlorothiazide. *Molecules*. v. 19, n. 10, pp. 16824–16836, 2014.doi: 10.3390/molecules191016824

PEIXOTO, M. M.; FREITAS JR, A. S.; SANTOS, C. A. A.; CAETITTÉ JR, E. Avaliação da qualidade de comprimidos de captopril dispensados em Feira de Santana-BA. *Infarma*. v. 40, n. 13-14, pp. 69-73, 2005.

PISSATO, S.; PRADO, J. N.; MORAIS, E. C.; FOPPA, T.; MURAKAMI, F. S.; SILVA, M. A. S. Avaliação da qualidade de cápsulas de fluoxetina. *Acta Farm. Bonaerense*. v. 25, n.4, pp. 550-4, 2006.

PRIETSCH, R.F. Índice de aceitação de medicamentos manipulados no município de Pelotas, RS. *Revista Eletronica de Farmácia*, vI.XI , n. 4, pp. 63–71, 2014.

PRIOSTE, T. et al . Recovery of drug residues in equipment and utensils used by compounding pharmacies after standard cleaning procedure. *Braz. J. Pharm. Sci.*, São Paulo , v. 51, n. 2, p. 317-322, June 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198482502015000200317&lng=en&nrm=iso>. access on 29 Oct. 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502015000200008>.

RIBANI M. et al. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Quimica Nova*. 2014. 771 – 780 p.

SANGUINETE, G. H.; CAMPOS NETO, I. P.; GONÇALVES, I. A. R.; MARQUES, M. B. F. Qualidade de cápsulas de sibutramina manipuladas em três farmácias de Belo Horizonte, MG, Brasil. *Infarma*. v. 27, n. 4, 2015.

SCHWAM, E. Severe accidental overdose of 4-aminopyridine due to a compounding pharmacy error. *J Emerg Med.*, v. 41, n. 1, pp. 51-4, 2011. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.04.037.

SILVA, A. C. P.; OLIVEIRA, C. V. S.; CAVALHEIROS, M. V. S.; MIRANDA, M. C. C. Desafios para a rede nacional de laboratórios de vigilância sanitária: o caso dos medicamentos manipulados. Ciênc Saúde Coletiva. v. 15, n. 3, 2010. DOI: 10.1590/S1413-81232010000900012

STORPIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos, aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. Rev Farm Bioquim Univ. v. 31, n. 2, pp. 63-70, 1995.

SUNENSHINE, R. H.; TAN, E. T.; TERASHITA, D. M.; JENSEN, B. T. et al. A multistate outbreak of *Serratia marcescens* bloodstream infection associated with contaminated intravenous magnesium sulfate from a compounding pharmacy. Clin Infect Dis. v. 45, n. 5, pp. 527-33, 2007. doi: 10.1086/520664.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2006 Limited FDA survey of compounded drug products. Available at:http://www.fda.gov/cder/pharmcomp/survey_2006.htm.

YANO, Helena Miyoco; AURICCHIO, Mariangela Tirico. Digitoxina: superdosagem em medicamento manipulado. Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.), São Paulo, v. 64, n. 2, 2005. Available from <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S007398552005000200021&lng=en&nrm=iso>. access on 29 Oct. 2020

CAPÍTULO 8

ESTUDO COMPARATIVO DE DIFERENTES MÉTODOS DE HOMOGENEIZAÇÃO DE PÓS PARA PREPARO DE CÁPSULAS EM FARMÁCIA MAGISTRAL

Data de aceite: 04/02/2021

Angélica Gomes Coêlho

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí.

Mariana Ferreira Soares Chaves

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí

Ana Clara Duarte dos Santos

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí.

Camila Cristina da Silva Miranda

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí.

Helena Rayssa Sousa Lima

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí.

Alice Lima Rosa Mendes

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí.

Luísa Vitoria De Sa Carneiro Souza

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí.

Victor Alexandre Cardoso Salazar

Centro Universitário UniFacid,
Teresina-Piauí.

Andressa Amorim dos Santos

Universidade Federal do Piauí,
Teresina-Piauí

Francisco Valmor Macedo Cunha

Universidade Federal do Piauí,
Teresina-Piauí

RESUMO: **Objetivo:** Comparar os principais métodos de homogeneização de pós para preparo de cápsulas em âmbito magistral.

Métodos: Trata-se de um estudo descritivo de natureza quantitativa e qualitativa do tipo experimental. Foram avaliados os três principais métodos de mistura empregados em escala magistral os parâmetros de fluxo e avaliação da qualidade, de modo a investigar a eficiência das metodologias empregadas: misturador automático, saco plástico e gral e pistilo.

Resultados: Quando avaliadas em relação às propriedades de fluxo, peso médio, desvio padrão, coeficiente de variação percentual e avaliação microbiológica, os resultados foram satisfatórios, muito embora as análises de fluidez da mistura tenham apontado para o fluxo muito pobre das formulações obtidas pelos diferentes métodos. Além disso, as amostras obtidas através do processo de mistura em saco plástico e misturador automático apresentarem teor dentro do preconizado, o mesmo não ocorreu com a amostra homogeneizada em gral e pistilo.

Conclusão: Desse modo, o método de mistura escolhido pode afetar diretamente a qualidade final das formulações, levando a uma falta de homogeneização e consequente perda do teor, o que pode desencadear a ineficácia terapêutica ou sobredose. Os parâmetros de qualidade investigados para as amostras obtidas pelos três métodos de mistura encontraram-se dentro dos

limites aceitáveis.

PALAVRAS - CHAVE: Controle de qualidade, Boas práticas de manipulação, Cápsulas.

COMPARATIVE STUDY OF DIFFERENT POWDER HOMOGENIZATION METHODS FOR PREPARING CAPSULES IN A MASTER PHARMACY

ABSTRACT: **Objective:** To compare the main methods of homogenization of powders for the preparation of capsules in a magistral scope. **Methods:** This is a descriptive study of a quantitative and qualitative nature of the experimental type. the three main mixing methods employed on a master scale were the flow parameters and quality assessment, in order to evaluate the efficiency of the methodologies employed: automatic mixer, plastic bag and gral and pistil. **Results:** When evaluated in relation to flow properties, mean weight, standard deviation, percentage variation coefficient and microbiological evaluation, the results were satisfactory, although the fluidity analysis of the mixture pointed to the very poor flow of the formulations obtained by the different methods. In addition, the samples obtained through the mixing process in plastic bag and automatic mixer have a content within the recommended, the same did not happen with the sample homogenized in gral and pistil. **Conclusion:** Thus, the chosen mixing method can directly affect the final quality of the formulations, leading to a lack of homogenization and consequent loss of content, which can trigger therapeutic inefficiency or overdose. The quality parameters investigated for the samples obtained by the three mixing methods were within acceptable limits.

KEYWORDS: Control of quality, Practical handling boas, Capsules.

ESTUDIO COMPARATIVO DE DIFERENTES MÉTODOS DE HOMOGENEIZACIÓN DE POLVOS PARA PREPARAR DE CÁPSULAS EN UNA FARMACIA MAESTRA

RESUMEN: **Objetivo:** Comparar los principales métodos de homogeneización de polvos para la preparación de cápsulas en un ámbito magistral. **Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo de carácter cuantitativo y cualitativo de tipo experimental. Los tres principales métodos de mezcla empleados a escala maestra fueron los parámetros de flujo y la evaluación de la calidad, con el fin de evaluar la eficiencia de las metodologías empleadas: mezclador automático, bolsa plástica y gral y pistilo. **Resultados:** Al evaluarse en relación a las propiedades de flujo, peso medio, desviación estándar, coeficiente de variación porcentual y evaluación microbólica, los resultados fueron satisfactorios, aunque el análisis de fluidez de la mezcla señaló el muy pobre flujo de las formulaciones obtenidas por los diferentes métodos. Además, las muestras obtenidas mediante el proceso de mezclado en bolsa plástica y mezclador automático tienen un contenido dentro del recomendado, no sucedió lo mismo con la muestra homogeneizada en gral y pistilo. **Conclusión:** Así, el método de mezcla elegido puede afectar directamente a la calidad final de las formulaciones, provocando una falta de homogeneización y la consiguiente pérdida de contenido, lo que puede desencadenar una ineficacia terapéutica o una sobredosis. Los parámetros de calidad investigados para las muestras obtenidas mediante los tres métodos de mezcla estaban dentro de límites aceptables.

PALABRAS CLAVE: Control de calidad, Buenas prácticas de manipulación, Cápsulas.

1 | INTRODUÇÃO

Obter produtos farmacêuticos em farmácias de manipulação é uma prática farmacêutica crescente e constante nos últimos anos, sendo que o menor custo quando comparado a medicamentos industrializados e especialmente a possibilidade de uma terapia individualizada estão entre os motivos pelos quais se pode justificar tal consumo (OLIVEIRA A, et al., 2014).

No âmbito da farmácia, os pós são formas farmacêuticas sólidas constituídas por um ou mais princípios ativos, adicionados ou não de adjuvantes, pulverizados e misturados homogeneamente. Apresentam vantagens como à viabilidade de obtenção de outras formas farmacêuticas, como comprimidos, drágeas e cápsulas (LIMA B, 2015). Além disso, a mistura de pós pode ser definida como uma operação unitária que tem por objetivo trabalhar dois ou mais componentes, a princípio segregados ou parcialmente misturados, de modo que cada partícula de cada um dos compostos passe a entrar em contato o mais próximo possível das unidades de um outro componente ou de cada um dos outros componentes (BULHÕES GP, 2012).

Assim, sabe-se que a qualidade do medicamento manipulado depende fundamentalmente do processo de produção, uma vez que em função das especificidades dos itens preparados, as inspeções sobre o produto final se tornam limitadas. Por meio de análises específicas, o controle de qualidade avalia aspectos relativos à qualidade das matérias-primas, materiais de embalagem, vidrarias e fórmulas manipuladas, além de avaliar as boas práticas de manipulação, conservação e armazenamento das matérias-primas, embalagens e preparações através do controle do processo (BUSANELLO et al., 2017).

De modo geral, o conceito de qualidade está baseado como um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto. Como fatores determinantes desse conceito, têm-se a satisfação das expectativas do cliente e o cumprimento das normas técnicas e de desempenho legalmente exigidos. No caso dos medicamentos, falhas nesses aspectos implicam em risco de morte, erros de medicação e insucesso terapêutico (BRITO, 2018).

Para assegurar a qualidade dos medicamentos produzidos e consumidos, é de fundamental importância que os métodos analíticos utilizados sejam seguros, de modo que se possam obter resultados confiáveis para a sua avaliação, tanto de matérias-primas como de produtos acabados, visto que dados analíticos não confiáveis podem conduzir erros irreparáveis (FARIAS et al., 2018).

Em virtude da necessidade de padronização das etapas que envolvem a preparação magistral de cápsulas, especialmente a etapa de escolha do método de mistura a ser empregado para a adequada homogeneização dos pós, este trabalho objetivou comparar os principais métodos de homogeneização de pós para preparação de cápsulas destacando a influência do processo na preparação de cápsulas em escala magistral.

2 | MÉTODOS

A matéria-prima em grau farmacêutico para manipulação das cápsulas de cianocobalamina foi adquirida comercialmente. Os dados foram organizados em forma de tabelas e gráficos, obtidos através do *Microsoft Excel* 2016, por meio de estatística descritiva. As análises foram realizadas em triplicata e de acordo com os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira 5^a ed. de 2010, Farmacopeia Americana, 2006 e Farmacopeia Europeia, 3^a ed. de 1997.

Inicialmente foi realizado o preparo de uma diluição na proporção de 1:100, onde foram pesados 400 mg de cianocobalamina e adicionado o talco farmacêutico em quantidade suficiente para 40 g. A partir da diluição, foram calculadas as quantidades da diluição inicial e de excipiente para preparação de 3 formulações de 60 cápsulas de cianocobalamina 100 ug, posteriormente, os pós de cada formulação foram rigorosamente pesados e levados para homogeneização (EMERYE, 1997).

2.1 Homogeneização dos pós

2.1.1 Misturador automático

O pó foi levado ao misturador Mixer Plus Tepron® e submetido à mistura por 5 minutos na velocidade de 56 rpm (SOUZA CB, 2011). Após o tempo de mistura, removeu-se o pó do frasco plástico e foi levado em seguida para encapsulação.

2.1.2 Saco plástico

O pó foi transferido para o saco plástico, e após fechado realizaram-se movimentos leves em todas as direções por 5 minutos. Após o tempo de mistura, removeu-se o pó do saco plástico e foi em seguida para encapsulação.

2.1.3 Gral e pistilo

O pó foi transferido para um gral de porcelana e com o auxílio de um pistilo realizou-se movimentos leves do centro para a periferia e vice-versa por um período de 5 minutos (PRISTA LN, et al., 2005). Após o tempo de mistura, removeu-se o pó do gral e foi levado em seguida para encapsulação.

2.2 Caracterização das misturas de pós e suas propriedades de fluxo

2.2.1 Determinação da densidade aparente e compactada das misturas de pós

Pesou-se 10 g da amostra de cada método homogeneizado, transferiu-se o pó pesado para uma proveta graduada e apropriada para a quantidade de amostra, em seguida

mediu-se o volume que o pó ocupou na proveta e calculou-se a densidade aparente a partir da seguinte fórmula:

$$D = \text{massa/volume}$$

Em seguida, em uma superfície macia e plana, procederam-se 100 batidas na proveta contra a superfície até a substância encontrar-se totalmente compactada. Mediu-se o volume compactado do pó utilizando-se a fórmula anterior para o cálculo da densidade compactada (USP, 2007).

2.2.2 Índice de Carr (%IC)

Trata-se de um método simples para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós através da comparação da densidade aparente (pa) e da densidade compactada (pc) do pó, sendo IC calculado por:

$$IC = (pc - pa / pc) \times 100$$

Valores de $IC < 10\%$ indicam excelente fluxo; IC de 11 a 15% fluxo bom; IC de 16 a 20% fluxo fraco; IC de 21 a 31% fluxo pobre, $IC > 32\%$ fluxo muito pobre (WELSS J, 2005; USP, 2006).

2.2.3 Proporção de Hausner (PH)

Também usada para avaliar indiretamente as propriedades de fluxo de pós através da comparação de densidade aparente (pa) e da densidade compactada (pc) do pó, calculada por:

$$PH = pc / pa$$

Valores de PH entre 1,00 a 1,11 indicam excelente fluxo; PH entre 1,12 a 1,18 fluxo bom; PH entre 1,19 a 1,25 fluxo fraco; PH entre 1,26 a 1,45 fluxo pobre; PH $> 1,50$ fluxo muito pobre. Valores entre 1,25 e 1,5 podem ser melhorados pela adição de dióxido de silício coloidal, a 0,2% (WELSS J, 2005; USP, 2006).

2.2.4 Avaliação do ângulo de repouso (AR)

Para avaliação do ângulo de repouso utilizou-se o método proposto por Prista LN, et al., (2005), onde pesou-se cerca de 100g da amostra, e esta foi transferida para interior de um funil de 250 mL, com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base fixa. O resultado do ângulo de repouso foi obtido a partir da tangente determinada pela altura e raio formado pelo cone da amostra, conforme apresentado na Figura 1, através da seguinte fórmula:

$$\tan\theta = \text{altura/raio}$$

De acordo com os resultados obtidos, os pós foram classificados em termos de propriedades de escoamento como se segue: ângulo de repouso 25-30° fluxo aceitável; de 31-35° fluxo bom; de 36-40° fluxo aceitável; de 41-45° fluxo passível; de 46-55° fluxo pobre; de 56-65° fluxo muito pobre; de 65° fluxo extremamente pobre (WELSS J, 2005; USP, 2006).

2.2.5 Determinação da velocidade de escoamento

Para avaliação da velocidade de escoamento, separaram-se alíquotas de 10g, 30g e 50g das amostras de cada método de homogeneização e foram transferidas para o interior do funil de 250 mL, com abertura de 11,3 mm, altura de 14 cm e base fixa, determinando-se a seguir a velocidade de escoamento (USP, 2006).

2.2.6 Cálculo das perdas do processo

As perdas foram calculadas tomando-se os pesos dos frascos antes da homogeneização (frascos limpos) e subtraído ao peso depois da homogeneização (frascos com resíduos de pó).

2.2.7 Determinação do tamanho das partículas

A determinação do tamanho médio das partículas foi realizada através do método de tamisação, onde alíquotas de 50 g de cada amostra foram submetidas à passagem forçada por vibração utilizando jogo de tamises de número 40, 60 e 80 que correspondem as aberturas de 0,42 mm, 0,25 mm e 0,18 mm respectivamente. Após a tamisação, a frações retidas em cada tamis foram pesadas e as porcentagens do material retido foram calculadas (BRASIL, 2010).

3 | PRODUÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE DAS CÁPSULAS

Empregando-se encapsuladora manual as 60 cápsulas resultantes de cada método de homogeneização foram enchidas, lustradas, fechadas e devidamente acondicionadas.

3.1 Peso médio

Pesaram-se individualmente 20 cápsulas de cada formulação, retiradas ao acaso. Anotou-se o peso de cada uma e determinou-se a média dos pesos das cápsulas cheias, dividindo-se o somatório por 20. Esvaziaram-se 20 cápsulas e extraiu-se o seu conteúdo tão completamente possível. As cápsulas vazias foram pesadas e seus pesos anotados para se determinar a média do peso das cápsulas vazias.

O peso médio de conteúdo foi determinado subtraindo-se o peso médio das cápsulas vazias do peso médio das cápsulas cheias. Não mais do que 2 das 20 unidades podem

diferir na massa média encontrada em +/- 10% (limites internos) e em nenhum caso a diferença pode exceder o dobro dessa porcentagem, acima ou abaixo, ou seja, +/- 20% (limites extremos). Calculou-se o coeficiente de variação de peso médio em porcentagem (BRASIL, 2010).

3.2 Doseamento espectrofotométrico

Pesou-se e homogeneizou-se o conteúdo de 20 cápsulas produzidas a partir de cada método de mistura de pós, em seguida diluiu-se esta alíquota em água destilada, preparou-se então uma solução a 25 ug/mL. A absorbância foi medida no máximo de 361 nm. Calculou-se o teor de cianocobalamina, considerando 207 o valor da absorbância específica. O teor especificado deve estar entre 90% e 110% do valor rotulado (EMERYE, 1997).

Com todos os valores de absorbância obtidos, determinou-se o teor do princípio ativo pela Lei de Lambert-Beer, onde a absorbância é diretamente proporcional ao caminho percorrido e à concentração da substância em solução. A concentração foi obtida através da seguinte fórmula:

$$\text{Conc. da amostra} = \text{Abs. da amostra} \times \text{Conc. Padrão} / \text{Absorbância padrão}$$

4 | CONTROLE DE QUALIDADE MICROBIOLÓGICO DAS MISTURAS DE PÓS

Foram preparadas placas de Agar Caseína-Soja (TSA) e Ágar Sabouraud-dextrose. Para semejar as placas, transferiu-se uma alçada da amostra diluída para placa de petri estéril e em seguida realizou-se as estrias com a alça bacteriológica fazendo movimentos suaves de uma lateral a outra. Cada amostra foi semeada em triplicata, e por fim incubou-se em estufa a $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ por 5 dias para bactérias e $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ por 7 dias para fungos, assim como preconiza a Farmacopéia Brasileira 5^a edição. Após o período de incubação as placas foram transferidas para a bancada para observação inicial macroscópica, onde pode-se visualizar o crescimento ou não de colônias de bactérias e fungos.

5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Independente da escala de produção, para que se obtenha um produto final cuja dose seja precisa e exata, a avaliação dos componentes da formulação é fundamental. Os princípios ativos e excipientes devem ser totalmente misturados de modo que resulte em uma mistura homogênea. Para que haja uma distribuição adequada do fármaco em toda a mistura dos pós, o ideal é que a densidade e o tamanho das partículas sejam similares (SOUZA CB, 2011).

Sabendo-se que são três os principais métodos de mistura empregados em escala

magistral, a análise das propriedades de fluxo obtidas após cada método permite avaliar sua eficiência em distribuir corretamente componentes chave da formulação, especialmente aqueles com propriedades lubrificantes e deslizantes (LABASTIE M, 2005). Neste estudo, foram avaliados os parâmetros de fluxo e qualidade, de modo a avaliar a eficiência dos diferentes métodos de mistura (misturador automático, saco plástico e gral e pistilo), conforme mostra a tabela 1.

	Misturador automático	Saco Plástico	Gral e Pistilo
Densidade aparente (g/cm³)	0,83	0,86	0,86
Densidade compactada (g/cm³)	0,46	0,50	0,47
Índice de compressibilidade (%)	44,19	42,49	45,24
Proporção de Hausner	1,79	1,73	1,82
Ângulo de repouso (°)	26,0	25,0	27,0

Tabela 1 – Densidade e Propriedades de fluxo das formulações obtidas em cada método de homogeneização

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Os valores de densidade aparente e compactada dependem do tamanho, da morfologia e da natureza coesiva das partículas (ALLEN JR. et al., 2009). Em um pó de fluxo livre, as interações entre as partículas são menores e os valores de densidade aparente e compactada são próximos. Os pós de fluxo pobre apresentam interações mais fortes entre as partículas e a densidade aparente e compactada apresentam valores distintos (QUI Y, et al, 2009). A partir dos valores da densidade aparente e compactada, é possível realizar o cálculo do índice de compressibilidade, que exprime a capacidade de compactação e compressão de um pó, e da proporção de Hausner, que se relaciona com as forças de adesão e coesão entre as partículas.

A determinação do ângulo de repouso consiste em outro parâmetro com finalidade de avaliar diretamente a capacidade de um pó em fluir livremente através de um orifício para uma superfície livre (SCHULZE D, 2010).

De acordo com a Tabela 1, pode-se observar que as amostras apresentaram valores de densidade aparente e compactada próximos entre si, entretanto em comparação com os demais métodos a amostra homogeneizada em misturador automático apresentou uma menor densidade aparente, que pode ser explicada pelo maior volume ocupado pelo pó, sugerindo que o mesmo esteja mais fino (CASTRO D, et al., 2003), a amostra por ser mais fina, tem a tendência a se compactar com mais facilidade, apresentando também uma menor densidade compactada.

Pós cujo atrito entre as partículas é pequeno e demonstra boas propriedades de

fluxo, apresentam valores de proporção de Hausner até 1,2; enquanto pós que apresentam fluxo restrito, maior coesão entre as partículas apresenta valores de proporção de Hausner superiores a 1,6 (HAUSNER H, 1967). Desta forma todas as formulações apresentaram características de fluxo muito pobre, representados pelos seus valores de PH $>1,7$ passível de correção pela adição de agentes deslizantes. Muito embora as misturas de excipientes tenham recebido talco como agente deslizante e lubrificante, além de ter sido o excipiente empregado como diluente do princípio ativo cianocobalamina, os valores ainda apresentaram-se como característicos de um fluxo ruim.

Valores de IC superiores a 25, apresentam baixa fluidez e má compressibilidade, já os valores próximos ou inferiores a 15 representam excelentes características de fluidez e compressão (WELLS J, 2005). Desta forma todos os métodos apresentam características de fluxo muito pobre, representados pelos seus valores de IC >42 , conforme apresentado na Tabela 1.

Quanto ao ângulo de repouso, de maneira geral, pode-se inferir que pós que apresentam valores de AR superiores a 50° possuem propriedades não satisfatórias de fluxo, enquanto pós com ângulos inferiores a 30° caracterizam-se por possuírem propriedades de fluxo aceitáveis (GOHEL MC, et al., 2000). As amostras quando avaliadas em relação ao ângulo de repouso (Tabela 1), apresentaram valores semelhantes entre si, estando entre 25-27°, características de fluxo excelente, o que reafirma a importância do uso de mais de uma técnica para avaliação da fluidez.

Uma das propriedades que caracteriza a resistência ao movimento de partículas é a velocidade de escoamento, sendo este quase sempre significativamente afetado por alterações do tamanho das partículas, densidade, forma, carga eletrostática e umidade (EMERY et al., 2009). O monitoramento através da velocidade de escoamento tem sido proposto como uma melhor medida de fluidez de pó (USP, 2007), entretanto, diferente dos outros métodos, para este, não há nenhuma escala geral de avaliação disponível, pois a taxa de fluxo é altamente dependente do método e da amostra, o que dificulta a comparação dos resultados.

A Tabela 2 apresenta a velocidade de escoamento das formulações (em segundos) para diferentes cargas de pós (em gramas), os baixos valores obtidos indicariam boas características de fluidez às formulações homogeneizadas, onde a amostra homogeneizada em saco plástico apresentou um tempo de escoamento maior nas três análises quando em comparação com os demais métodos.

	Misturador automático	Saco Plástico	Gral e Pistilo
10 g	01,86	01,38	01,12
30 g	03,55	04,12	02,96
50 g	05,93	06,87	04,78

Tabela 2 - Velocidade de escoamento das formulações (em segundos) para diferentes cargas de pós (em grama)

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

A uniformidade satisfatória do conteúdo em formas farmacêuticas sólidas depende em grande parte do tamanho das partículas e da distribuição da substância ativa em toda a formulação, determinando assim suas propriedades de fluxo. O estudo da granulometria de partículas sólidas é fundamental no desenvolvimento de formas farmacêuticas e na produção farmacêutica em alta escala. Para determinação do tamanho de partícula de um material podem ser utilizadas diversas técnicas, dentre elas o ensaio de tamisação, que consiste em analisar a distribuição granulométrica através da passagem ou não da amostra em tamises de diferentes aberturas. Os tamises são organizados e escolhidos de acordo com a abertura do diâmetro da malha (do maior para o menor). Após a pesagem da amostra, a sequência de tamises é colocada em um equipamento que realiza movimentos vibratórios promovendo a separação do material por tamanho de partícula (BRASIL, 2010).

Uma mistura com partículas de tamanhos diferentes tende a apresentar um escoamento deficiente e prejudicar o enchimento das cápsulas, o que também pode contribuir para uma baixa uniformidade de conteúdo nas formulações (CORDEIRO MP, et al., 2009).

Número do tamis (ABNT/ASTM)	Misturador automático	Saco Plástico	Gral e Pistilo
ABNT 40 = 425 μm (%)	0,03	0,05	0,02
ABNT 60 = 250 μm (%)	0,04	0,02	0,06
ABNT 80 = 180 μm (%)	31,91	33,88	16,94
Coletor = <180 μm (%)	68,02	66,05	82, 98

Tabela 3 - Distribuição do tamanho das partículas através do processo tamisação

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Em geral, as partículas cujo tamanho varia entre 250-2000 μm fluem livremente se a forma for propícia, já as partículas cujo tamanho varia entre 75-250 μm podem fluir livremente ou causar problemas, dependendo da forma e de outros fatores, como a umidade

do pó, por exemplo. Em partículas menores que 100 μm , o fluxo torna-se um problema para a maioria das substâncias (ALLEN JR, et al., 2007). Partículas maiores são menos coesivas que partículas maiores, sendo que partículas muito finas não fluem livremente como as grandes, pois estas podem se dispersar facilmente (STANIFORTH J, 2005).

Os resultados obtidos através do estudo do tamanho das partículas (Tabela 3) demonstram uma variação na distribuição, onde a amostra homogeneizada em misturador automático e saco plástico apresentam valores semelhantes quando comparados entre si, em divergência com os valores da amostra homogeneizada em gral e pistilo, que apresentou maior quantidade de pó retida no coletor, indicando que mais de 80% das partículas da mistura eram de tamanho inferior a 180 μm .

A redução do tamanho das partículas homogeneizadas em gral e pistilo pode ser explicada pela execução do método, em que devido ao atrito e os movimentos giratórios de mistura, pode acabar por reduzir o tamanho das partículas da mesma.

No tocante à qualidade de cápsulas, a perda de pó durante o processo de mistura e/ou aderência do pó as paredes são consideradas possíveis causas para um teor de princípio ativo inferior ao exigido, o que ocasiona uma baixa porcentagem de liberação de um determinado princípio ativo (ANDRIOLI A et al., 2014). Neste estudo as perdas de pó detectadas foram de 0,08g, 0,09g e 0,48g, respectivamente para os métodos de homogeneização por Misturador automático, Saco Plástico e Gral e Pistilo. Embora não haja parâmetro quantitativo em compêndios oficiais para esta análise, pode-se observar que o processo de mistura em gral e pistilo apresentou desvantagem em relação à perda de material quando comparado aos demais métodos, uma vez que o pó ficou em grande parte aderido às paredes do gral, caracterizando uma perda em média 6 vezes maior, quando comparado ao resultado da amostra homogeneizada em misturador automático, o que poderá ocasionar um aumento na variação da quantidade de substâncias ativas nas cápsulas, resultando na reprovação do produto acabado.

Outro parâmetro que reflete a eficiência do processo de mistura empregado na produção de formas farmacêuticas sólidas é o peso médio das unidades farmacotécnicas. Este parâmetro está diretamente relacionado ao teor de substância ativa contida nas cápsulas, uma vez que observada a diferença de peso entre as mesmas, não se pode garantir que todas contenham o mesmo teor de princípio ativo, principalmente aqueles de baixa dosagem, como hormônios ou a própria cianocobalamina empregada neste estudo (STORPIRTIS S, et al., 2004).

Verificou-se que todas as amostras cumprem as especificações farmacopeicas para peso médio, e que somente a amostra homogeneizada em misturador automático apresentou uma unidade acima do limite superior de 10% (201,2 mg), sem, no entanto, superar o dobro deste percentual, condição de reprovação determinada pelo compêndio oficia (Tabela 4; Gráfico 1)

	Misturador Automático	Saco Plástico	Gral e Pistilo
Peso Médio	174,8	179, 9	173,2
Limite mín. e máx. de variação permitida (mg)	157,32	161,91	155,88
	192,28	197,89	190,52
Desvio padrão relativo (%)	1,64	1,30	2,28

Tabela 4 - Peso médio do conteúdo das cápsulas e variação percentual em relação ao peso médio

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2^a edição Revisão 02 (2012), desvio padrão é relativo e é dado em porcentagem, não podendo ultrapassar 4%, esse valor torna-se ainda mais significativo quando aplicado a fármacos de baixo índice terapêutico, em que flutuação de dose terapêuticas pode acarretar sérias consequências ao usuário. Os valores obtidos de desvio padrão e coeficiente de variação percentual (Tabela 4) nos diferentes processos de mistura foram adequados o que sugere a uniformidade das doses, visto que quanto menor o valor do desvio padrão menor a variação dos pesos individuais, com isto, pode-se observar que as cápsulas homogeneizadas em gral e pistilo apresentaram um desvio padrão maior quando em comparação com os demais métodos.

Segundo o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2^a edição Revisão 02 (2012), desvio padrão é relativo e é dado em porcentagem, não podendo ultrapassar 4%, esse valor torna-se ainda mais significativo quando aplicado a fármacos de baixo índice terapêutico, em que flutuação de dose terapêuticas pode acarretar sérias consequências ao usuário.

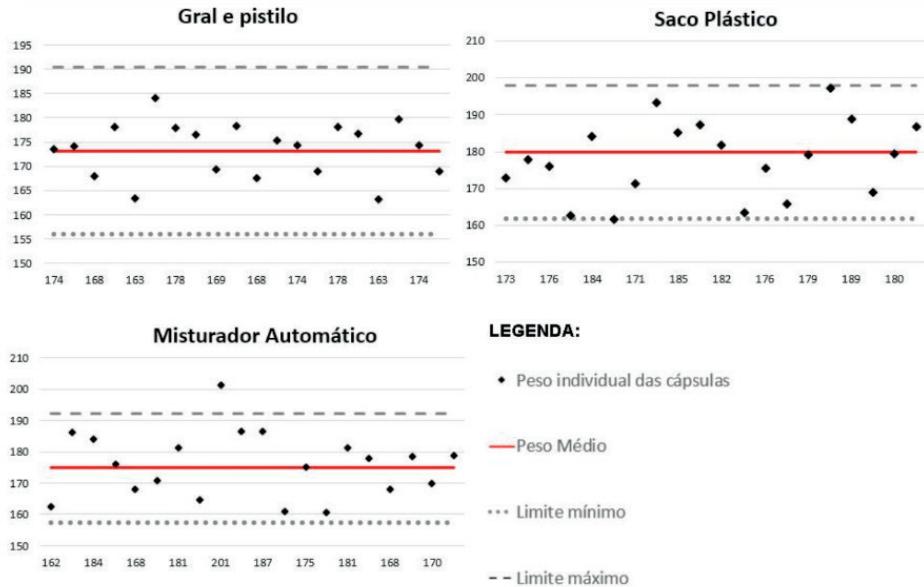


Gráfico 1 - Limites máximos e mínimos de variação de peso em relação ao peso médio. (n=20)*

(*) = Número de unidades analisadas.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

O gráfico 2 ilustra valores referentes ao doseamento da cianocobalamina obtidas através dos métodos de homogeneização, analisadas na concentração de 10 $\mu\text{g/mL}$ em espectrofotômetro UV-Vis. Os resultados obtidos demonstram que as amostras homogeneizadas em misturador automático e saco plástico cumprem as especificações de teor (97,70% e 96,28% respectivamente), diferente da amostra homogeneizada em gral e pistilo, que apresentou resultado inferior ao preconizado (93,75%), isso pode estar relacionado aos valores obtidos através da análise das perdas durante o processo, onde o gral e pistilo apresentou a maior perda.

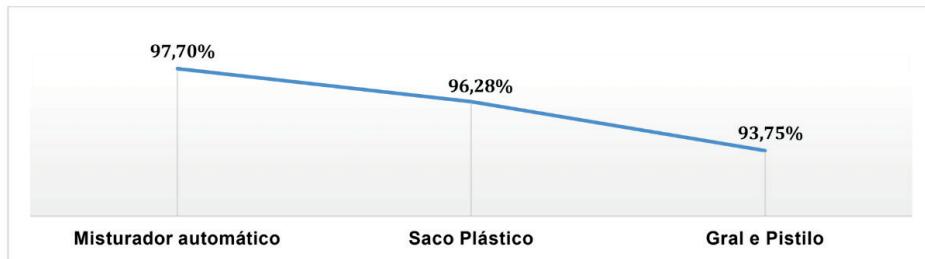


Gráfico 2 - Concentração (%) em relação a identificação e doseamento espectrofotométrico, Teresina-PI, 2018.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Segundo a Farmacopeia Europeia (1997), o teor de cianocobalamina deve estar compreendido entre 96% e 102%. Em comparação ao estudo de avaliação do misturador automático de pós realizado por Amorim et al., (2003) o teor de cianocobalamina apresentou-se variando entre 98,7% a 99,2%, indicando que os parâmetros de qualidade exigidos são cumpridos, o que aumenta a credibilidade dos métodos avaliados.

Em relação ao controle de qualidade microbiológico de produtos não estéreis, nos quais se admite a presença de carga microbiana limitada, o objetivo imediato é comprovar a ausência de microorganismos patogênicos e determinar o número de organismos viáveis, em função da utilização do produto (PINTO TJA, et al., 2000). Os resultados das análises microbiológicas para avaliação da qualidade das amostras em relação à contaminação de microorganismos patogênicos estão contidas na Tabela 6, onde segundo Farmacopeia Brasileira os limites de contaminação são de até 100 UFC/mL para fungos e bactérias.

Meio de cultura	Misturador automático	Saco Plástico	Gral e Pistilo
TSA (UFC/mL) (n=3)*	Ausente	Ausente	Ausente
Ágar Sabouraud (UFC/mL) (n=3)*	Ausente	Ausente	Ausente

Tabela 5 - Análise microbiológica de alíquotas dos métodos de homogeneização, Teresina-PI, 2018.

(*) = Número de vezes que a amostra foi analisada.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

6 | CONCLUSÃO

Quando avaliadas em relação às propriedades de fluxo, peso médio, desvio padrão, coeficiente de variação percentual e avaliação microbiológica, os resultados foram satisfatórios, muito embora as análises de fluidez da mistura tenham apontado para o fluxo muito pobre das formulações obtidas pelos diferentes métodos. Além disso, as amostras obtidas através do processo de mistura em saco plástico e misturador automático apresentarem teor dentro do preconizado, o mesmo não ocorreu com a amostra homogeneizada em gral e pistilo, o que pode ser justificado por perdas de pó durante o processo de mistura e aderência do pó as paredes do gral. Desse modo, admite-se que o método de mistura escolhido pode afetar diretamente a qualidade final das formulações, levando a uma falta de homogeneização e consequente perda do teor, o que pode desencadear a ineficácia terapêutica ou sobredose.

REFERÊNCIAS

ALLEN JR., L. V. POPOVICH N. G., ANSEL H. C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007, 776p.

ALVES, A. P. et al. Avaliação das boas práticas de manipulação nas farmácias com manipulação de Cuibá e Várzea Grande, estado de Mato Grosso. Revista Brasileira de Farmácia, 2009; 90(1): 75-80.

AMORIM, J. M. et al. Avaliação do misturador de pós Mixer Plus. OrtoFarma Controle de qualidade. Juiz de Fora – MG. 2003.

ANDRIOLI, A. et al. Caracterização do insumo ibuprofeno e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2014; 35 (3).

Brasil. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2 ed. Brasília, 2012.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 5.ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.

Brasil. Farmacopeia Brasileira. 6.ed. Volume 2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2019. p.611-614.

BRITO S. Serviço pós-venda e fidelização de clientes: estudo de caso numa Farmácia

MagistralRevista de Economia, Empresas e Empreendedores na CPLP, 2018, 4(1).

BULHÕES GP, ANDENA MB, DIAS IL. T. Desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas de ácido mafenâmico. Revista Intebio, 2012; 06 (1).

BUSANELLO C, GOMES E, GALINA KJ, GAMARRA JUNIOR JS, PROVASI M, HASHIMOTO MSM, HOFFMANN RAG. Guia da profissão farmacêutica - farmácia com manipulação, São Paulo, 2017.

CASARIN, T. V. Validação de Métodos Analíticos por Espectrofotometria no Ultravioleta para Doseamento de Piroxicam nas Formas Farmacêuticas Comprimido e Cápsula. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.

CASTRO D, et al. Comparação de métodos de espectrofotometria derivativa e cromatografia líquida para a determinação de omeprazol em soluções aquosas durante estudos de estabilidade. Revista de Análise Farmacêutica e Biomédica, 2003; 21 (2): 291-298.

CASTRO D, MORENO MA, TORRADO S, LASTRES JL. Comparação de métodos de espectrofotometria derivativa e cromatografia líquida para a determinação de omeprazol em soluções aquosas durante estudos de estabilidade. Revista de Análise Farmacêutica e Biomédica, 2003; 21, (2): 291-298.

COMUNE, A. P. Desenvolvimento de formulações de comprimidos de liberação convencional contendo piroxicam: avaliação das interações, estabilidade e da cinética de dissolução. Universidade de São Paulo, 2009. 200 p.

CORDEIRO M. P. et al. O uso do alendronato de sódio na osteoporose. ConScientiae Saúde, 2009;8(2):309-315.

EMERYE et al. Fluxo de pós farmacêuticos úmidos. nº 189, 2009. 409-415 p. European Pharmacopoeia. 3^a.ed. European Department for Qualily of Medicines. 1997.

FARIAS FF, YANO HM, YUDICE EDC, GUILHERME MP, MARTINS VAP, TRUJILLO LM, BÁRBARA MCS, MARKMAN BEO. Detecção de desvios de qualidade nos medicamentos manipulados: solução de ácido acético, xarope de cetoconazol e cápsulas de hormônio tireoidiano T4. Vigil. sanit. debate 2018; 6(3):22-27

GOHEL MC, PRANAV DJ. Uma investigação sobre as características de compressão direta da lactose coprocessada: celulose microcristalina por meio de um modelo estatístico. Ed. Bras, 2000; 4 (1): 12-18 p.

HAUSNER, Henry H. Novos Métodos para a Consolidação de Pós Metálicos. Springer, Boston, MA, 1967. 221-238 p.

LABASTIE, M. Considerações sobre misturas de pós farmacêuticos. Revista Brasileira de Farmácia. 2005; 82-88.

LIMA, B. Avaliação físico-química de carbamazepina manipulada. Teresina, 2015.

OLIVEIRA A. et al. Análise e validação do procedimento de manipulação de cápsulas por encapsulamento manual por nivelamento. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 2014; 35(1):59-65

PINHEIRO G M, et al. Indicadores para controle de qualidade de manipulação de cápsulas em farmácias. Ver. Bras. Farm. 2008. 28-31 p.

PINTO TJA, KANEKO TM, OHARA MT. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. São Paulo: Atheneu, 2000. 75-96 p.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. *Tecnologia Farmacêutica*. 5 ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005. 226-228 p.

QIU, Y, LIU L, CHEN Y, ZHANG GGZ. *Desenvolvimento de formas sólidas de dosagem oral: Teoria e prática farmacêutica*. Burlington: Elsevier; 2009.

SCHULZE, D. *Armazenamento de pós e granéis sólidos*. Dietmar Schulze.com. Rio Grande do Sul. 2010. 517 p.

SOUZA CB. *Avaliação da capacidade de homogeneização do misturador Mixer Plus com a utilização de cianocobalamina e amido*. Porto Alegre: PUC – RS, 2011.

STANIFORTH J. *Fluxo de Pós*. In: Aulton ME. *Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed, Cap. 14, 2005. 208-221 p.

STORPIRTIS, S. et al. *A equivalência farmacêutica no contexto da intercambialidade entre medicamentos genéricos e de referência: bases técnicas e científicas*. São Paulo. 2004.

USP 30 – NF 25, *United States Pharmacopeia & National Formulary*, 30th ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2007.

WELLS J. *Pré-formulação farmacêutica*. In: Aulton ME. *Delineamento de formas farmacêuticas*. Porto Alegre: Artmed, Cap. 8, 2005. 124-148 p.

ZARBIELLI MG, MACEDO SMD, MENDEZ, ASL. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim-RS. *Rev. Bras. Farm*, 2006; 87 (2): 55-59 p.

CAPÍTULO 9

O USO DO MULUNGU (*ERYTHRINA MULUNGU*) COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Data de aceite: 04/02/2021

Mônica Carla Silva Tavares

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
(UNIFAVIP/WYDEN)
Caruaru – PE

<http://lattes.cnpq.br/2751510478291004>

Lidiany da Paixão Siqueira

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
(UNIFAVIP/WYDEN)
Caruaru – PE

<http://lattes.cnpq.br/5278145794151805>

RESUMO: Introdução: A *Erythrina mulungu* (EM) é uma planta medicinal nativa do Brasil, e está presente do Nordeste ao Sul do país. É conhecida popularmente como: mulungu, árvore-de-coral, bico-de-papagaio, canivete, amansa-senhor, etc. É um potente tranquilizante, empregado na medicina tradicional como terapia para a ansiedade, insônia, agitação psicomotora e tosse nervosa. A depressão é um distúrbio mental. Esse transtorno acomete principalmente mulheres, e em estágios avançados, pode levar ao suicídio. O tratamento pode ser medicamentoso e psicoterápico. O presente trabalho tem como objetivo analisar a ação do mulungu, e verificar se o *E. mulungu* poderia realmente ser visto como uma alternativa ao tratamento da depressão. Metodologia: Trata-se de pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura integrativa. A qual utilizou como base de dados, plataformas como: ScienceDirect;

EBSCO; Google Acadêmico e SCIELO; e sites oficiais como OPAS/OMS. Foram considerados como critérios de inclusão materiais publicados entre os anos 2010 a 2020. Resultados e discussões: Tendo como finalidade ofertar uma maior variedade de opções terapêuticas, assegurando o acesso a plantas medicinais e aos fitoterápicos. Foram criadas no Brasil, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Plantas pertencentes ao gênero *Erythrina*, apresentam flavonoides, alcalóides e terpenos na sua constituição, sendo popularmente utilizadas devido aos seus efeitos tranquilizantes. O uso contínuo do mulungu apresentou resultado semelhante ao de antidepressivos como fluoxetina, imipramina e Diazepam. Conclusão: O transtorno depressivo ultimamente tem-se tornado cada vez mais comum na população, acometendo pessoas de todas as idades e classes sociais. O mulungu exibe atividade antidepressiva, anticonvulsivante, analgésica, hipnótica, sedativa, panicolítica, ansiolítica, e atividade de bloqueio neuromuscular. A *Erythrina mulungu* vem demonstrando um efeito satisfatório, quando comparada a medicamentos como Diazepam, Fluoxetina e Imipramina.

PALAVRAS - CHAVE: *Erythrina mulungu*, *E. mulungu*, mulungu, Depressão.

THE USE OF MULUNGU (*ERYTHRINA MULUNGU*) AS AN ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION

ABSTRACT: Introduction: *Erythrina mulungu*

(EM) is a medicinal plant native to Brazil, and is present from the Northeast to the South of the country. It is popularly known as: mulungu, coral-tree, parrot's beak, pocket knife, amansamister, etc. It is a potent tranquilizer, used in traditional medicine as a therapy for anxiety, insomnia, psychomotor agitation and nervous cough. Depression is a mental disorder. This disorder mainly affects women, and in advanced stages, it can lead to suicide. Treatment can be medication and psychotherapeutic. The present work aims to analyze the action of mulungu, and to verify if *E. mulungu* could really be seen as an alternative to the treatment of depression. Methodology: This is a literature review of the type of integrative literature review. Which used as database, platforms such as: ScienceDirect; EBSCO; Google Scholar and SCIELO; and official websites like PAHO / WHO. Materials published between the years 2010 to 2020 were considered as inclusion criteria. Results and discussions: With the purpose of offering a greater variety of therapeutic options, ensuring access to medicinal plants and herbal medicines. In Brazil, the National Policy for Integrative and Complementary Practices (PNPIC), and the National Policy for Medicinal and Phytotherapeutic Plants (PNPMF) were created. Plants belonging to the genus *Erythrina*, have flavonoids, alkaloids and terpenes in their constitution, being popularly used due to their tranquilizing effects. The continuous use of mulungu showed a result similar to that of antidepressants such as fluoxetine, imipramine and Diazepam. Conclusion: Depressive disorder has lately become more and more common in the population, affecting people of all ages and social classes. Mulungu exhibits antidepressant, anticonvulsant, analgesic, hypnotic, sedative, pannicolytic, anxiolytic, and neuromuscular blocking activity. *Erythrina mulungu* has been showing a satisfactory effect when compared to drugs such as Diazepam, Fluoxetine and Imipramine.

KEYWORDS: *Erythrina mulungu*, *E. mulungu*, mulungu, Depression.

1 | INTRODUÇÃO

O Mulungu (*Erythrina mulungu*) é uma planta medicinal nativa do Brasil, que é utilizada na medicina popular para diversos fins, dentre os quais, vem sendo utilizada no tratamento de distúrbios como ansiedade e depressão. Por esse motivo, o presente projeto tem como objetivo analisar a ação do mulungu, e verificar se o *Erythrina mulungu* poderia realmente ser visto como uma alternativa ao tratamento da depressão.

A depressão é um distúrbio mental, que acomete mais de 300 milhões de pessoas no mundo inteiro, segundo a OPAS/OMS. Sendo apontada como o principal motivo que leva a incapacidade do indivíduo, além de contribuir para o volume global de doenças. Esse transtorno atinge principalmente mulheres, e no estágio mais avançado, pode levar ao suicídio. A depressão pode ser ocasionada por fatores biológicos, sociais e psicológicos; e pela interação entre esses fatores. Os principais sintomas apresentados por pessoas depressivas são: Ansiedade; alteração do sono e do apetite; sentimentos de culpa e autoestima baixa; ausência de concentração; dentre outros. O tratamento pode ser do tipo medicamentoso (com antidepressivos) e psicoterápico (BRAGA, L. L.; DELL'AGLIO, D. D., 2013; BRASIL, 2018; SILVA, E. L. et al., 2020; PARADELA, E. M. P., 2011).

A *Erythrina mulungu* (EM) é uma árvore nativa do Brasil, de médio-porte e bastante

ramificada, estando presente do Sul ao Nordeste do país. É utilizado pela medicina popular, por apresentar ação no SNC (antidepressiva, anticonvulsivante, analgésica, hipnótica e sedativa). Há relatos na medicina popular do uso centenário de *E. mulungu*, com finalidade sedativa, por populações indígenas. A casca e as folhas do mulungu são utilizadas tradicionalmente para fins terapêuticos. Porém, também existem relatos de uso popular das flores (AMORIM, J., 2017; BRASIL., 2015; FAGGION, S. A. et al., 2011; OLIVEIRA, M. S. G. et al., 2012; VASCONCELOS, S. M. M. et al., 2011).

A *E. mulungu* (família Fabaceae Lindl.), é conhecida popularmente como: mulungu, bico-de-papagaio, árvore-de-coral, canivete, amansa-senhor, flor-de-coral, corticeira, capa-homem, suína-suínã, suína, tiriceiro, mulungu-ceral, mulungu-coral, suiná-suíná, murunguí, sananduva, sapatinho de judeu, eritrina, chilicote, tzompanquahuitl e colorines. É um portentoso tranquilizante, utilizado na medicina tradicional como terapia para a ansiedade, agitação psicomotora, insônia e tosse nervosa. Empregadas na medicina popular brasileira devido ao seu efeito levemente sedativo, as folhas e as cascas do mulungu, são utilizadas na forma de tinturas e decocções para o tratamento da depressão e da insônia (BRASIL., 2015; FLAUSINO, O. A. et al., 2007; GILBERT, B.; FAVORETO, R., 2012; OLIVEIRA, M. S. G. et al., 2012; PALUMBO, C. F. G.; GARDIN, N. E.; NAKAMURA, M. U., 2016; SCHLEIER, R.; QUIRINO, C. S.; RAHME, S., 2016; SETTI-PERDIGÃO, P. et al., 2013; VASCONCELOS, S. M. M. et al., 2003).

2 | METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura integrativa, e tem como tema: O uso do mulungu (*Erythrina mulungu*) como alternativa para o tratamento da depressão. A pesquisa respaldou-se em bases de dados como: ScienceDirect; Google Acadêmico; EBSCO e SCIELO; além de sites oficiais como OPAS/OMS. Os dados foram coletados a partir de artigos, periódicos, livros, textos, documentos, tabelas, gráficos, e também de materiais disponíveis na internet em sites oficiais. Foram utilizados como critérios de inclusão, artigos, livros, periódicos, entre outros, que continham as seguintes palavras-chave: *Erythrina mulungu*, E., mulungu, Depressão. E como critério de exclusão, enquadram-se, artigos que não estavam relacionados ao tema, que apresentaram fuga da temática central, e que não eram relevantes para o estudo em questão. Foram considerados como base dessa revisão de literatura, materiais publicados entre os anos 2010 a 2020.

Por consistir em uma revisão do tipo integrativa, que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre o tema de modo abrangente. Oferecendo informações mais amplas sobre a problemática, voltadas para a definição de conceitos, bem como para a revisão de teorias e realização de análises metodológicas dos estudos observados. O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura, deste modo, não se

fez necessária a ocorrência de sua submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

3 | RESULTADOS E DISCURSSÕES

A depressão encontra-se distribuída na população de forma desigual, sendo mais comum entre as mulheres, os jovens, os que vivem sem companheiro/a, e os mais desprivilegiados economicamente. Pessoas com depressão normalmente apresentam incapacidade para o trabalho, gastos elevados em saúde, maior risco de mortalidade pós-cirurgia cardíaca, e uma menor aderência a tratamentos médicos prescritos. De acordo com o DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais, 4^a Edição), um episódio depressivo maior, apresenta como característica primordial um período mínimo de duas semanas nas quais o indivíduo apresenta, na maior parte do dia, quase todos os dias, um humor deprimido ou demonstra falta de interesse e perda do prazer por praticamente todos os tipos de atividades (BARBOSA, F. O.; MACEDO, P. C. M.; SILVEIRA, R. M. C., 2011; BOING, A. F. et al., 2012; PARADELA, E. M. P., 2011).

É importante que o indivíduo também apresente pelo menos mais quatro sintomas, sendo eles: diminuição da energia; dificuldades para pensar, concentrar-se ou tomar decisões; alterações no apetite ou peso, sono e atividade psicomotora; sentimentos de desvalia ou culpa; pensamentos recorrentes sobre morte ou ideação suicida, planos ou tentativas de suicídio. A depressão pode ser classificada de acordo com os critérios: leve, moderada e grave. E está relacionada à existência de doenças crônicas. Pois, pessoas com depressão possuem um potencial maior de desenvolver doenças crônicas, devido a presença de alterações biológicas (hormonais e fisiológicas) no organismo. E também, doentes crônicos tendem a ser mais susceptíveis ao desenvolvimento da depressão, tendo em vista as limitações encontradas em seu dia-a-dia (BARBOSA, F. O.; MACEDO, P. C. M.; SILVEIRA, R. M. C., 2011; BOING, A. F. et al., 2012).

A depressão interfere na capacidade funcional de indivíduos idosos, principalmente na mobilidade, o que pode levar ao desenvolvimento de uma síndrome conhecida como “medo de cair”. Já Crianças e adolescentes podem apresentar humor irritável no lugar de triste. O tempo mínimo de duração do tratamento com antidepressivos em doses terapêuticas deve ser entre seis e nove meses (no primeiro episódio de depressão), dois a quatro anos (no segundo episódio), e em casos de segundo episódio grave ou para os casos de terceira ou mais recorrências (recaídas), deve ser levado em consideração a possibilidade de tratamento contínuo (BARBOSA, F. O.; MACEDO, P. C. M.; SILVEIRA, R. M. C., 2011; PARADELA, E. M. P., 2011).

Existe atualmente no mercado, uma grande diversidade de fármacos, de classes terapêuticas diversas, que demonstram efetividade no tratamento da depressão e da ansiedade. Porém, essas substâncias podem causar reações indesejáveis ao indivíduo, como síndrome de abstinência e dependência, o que contribui para a não adesão do tratamento

farmacológico. O Brasil é um dos países mais abundantes em potenciais terapêuticos, devido a sua vasta diversidade vegetal. Atualmente a fitoterapia é considerada pela OMS (Organização Mundial da Saúde), como uma alternativa importante e viável, devido ao fato de ser economicamente acessível, sendo de grande relevância para populações e países pobres (SILVA, E. L. P. et al., 2020; RAMOS, R. M. et al., 2020).

Com o objetivo de ofertar uma maior variedade de opções terapêuticas farmacológicas aos usuários do SUS (Sistema único de Saúde), bem como assegurar o acesso a plantas medicinais e aos fitoterápicos, garantindo a segurança, qualidade e eficácia do tratamento, promovendo o uso racional e o uso sustentável da biodiversidade brasileira, auxiliando no desenvolvimento da indústria nacional e de sua cadeia produtiva. Foram criadas no Brasil: A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), instituída pela Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 971, de 03 de maio de 2006. E A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), instituída pelo Ministério da Saúde, por meio do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006 (BADKE, M. R. et al., 2011; CASTRO, M. R.; FIGUEIREDO, F. F., 2019; SILVA, E. L. P. et al., 2020).

A PNPMF é importante, pois atua na ampliação de alternativas terapêuticas aos usuários, garantindo acesso a plantas medicinais e fitoterápicos, e a serviços relacionados à fitoterapia, demonstrando segurança, eficácia e qualidade, além de levar em consideração o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais. Pode ser considerada como um marco regulatório para produção e distribuição de plantas medicinais e fitoterápicos, atuando na promoção de pesquisa, inovações, desenvolvimento de tecnologias e desenvolvimento sustentável das cadeias de produção, fortalecendo a indústria farmacêutica brasileira. Difundindo o uso sustentável da biodiversidade e informações sobre os benefícios obtidos com o uso de plantas medicinais, unindo a isso o conhecimento popular. O uso de plantas (que tiveram sua segurança e eficácia comprovadas por meio de pesquisas) possibilita a diminuição de filas em unidades de atenção primária a saúde (CASTRO, M. R.; FIGUEIREDO, F. F., 2019).

3.1 *Erythrina mulungu*

A *E. mulungu* Mart. ex Benth (Nomenclatura Botânica: *Erythrina verna* Vell), pertence a família Fabaceae Lindl. E é uma árvore que apresenta entre 15 e 20 metros de altura, e possui espinhos triangulares por toda a extensão dos troncos. Possui folhas compostas, longamente pecioladas, trifoliadas, medindo até 12 cm de comprimento. Na época da floração, apresenta perda total das folhas, ficando coberta de inflorescências cuja coloração varia entre laranja e vermelho. Produz frutos pequenos (vagem), discentes, que medem de 6 – 12 cm de comprimento e apresentam coloração marrom. As vagens normalmente possuem de 1 a 3 sementes (podendo chegar até 6), com coloração marrom clara e medindo 1 cm de comprimento aproximadamente (BRASIL., 2015; SCHLEIER, R.;



Figura 1: Pode ser observada na fotografia, a Árvore de *Erythrina mulungu*. Imagem disponível em: <<https://www.plantaseraizes.com.br/cha-de-mulungu-facilita-o-sono/>>.

Plantas pertencentes ao gênero *Erythrina*, tem como característica a presença de flavonoides, alcalóides e terpenos na sua constituição, sendo muito utilizadas popularmente devido aos seus efeitos tranquilizantes. A *Erythrina* apresentou ações analgésicas, hipnóticas e anticonvulsivantes, bem como uma diminuição no comportamento agressivo, podendo ser comparado ao resultado obtido como o uso de benzodiazepina (BZD), mais especificamente diazepam (BZP), podendo essa atividade estar relacionada à presença de alcalóides na sua composição (OLIVEIRA, M. S. G. et al., 2012; RIBEIRO, M. D. et al., 2006; VASCONCELOS, S. M. M. et al., 2011; RIBEIRO, M. D. et al., 2006; SETTI-PERDIGÃO, P. et al., 2013).

3.2 Principais ações farmacológicas

Além de apresentar ação anticonvulsivante, sedativa e ansiolítica, o mulungu também demonstra uma atividade de bloqueio neuromuscular, que acontece devido à liberação de acetilcolina, ativação de receptores GABA (Ácido gama-aminobutírico), liberação de cálcio intramuscular e ativação de receptores muscarínicos (SILVA, E. L. P. et al., 2020).

Apresenta também, devido aos componentes que estão presentes em sua constituição, atividade anti-inflamatória, antimicrobiana, inibição da tirosinase, inibição da enzima ciclocigenase (cox) e inibição da fosfolipase A2. Além disso, tem seu uso descrito contra insônia, febre intermitente, hepatite, bronquite, asma, gengivite e inflamações

esplênicas, sendo principalmente utilizado como tranquilizante e anti-inflamatório, em crises convulsivas e na menopausa (AMORIM, J., 2017).

O *E. mulungu*, pode ser utilizado na forma de chá, preparado a partir do caule, cascas e flores, por meio do processo de decocção. Devendo ser usado de 4 a 6 g para cada 150 mL de água, podendo fazer uso duas ou três vezes ao dia. E também tem sido utilizado na forma de fitoterápico, associado a outras plantas (SILVA, E. L. P. et al., 2020).

3.2.1 Mecanismo de Ação proposto

O *E. mulungu*, quando em uso inveterado, apresentou resultado similar ao verificado com antidepressivos como fluoxetina e imipramina, que são aplicados em circunstâncias clínicas no tratamento do transtorno do pânico, indicando que o mulungu apresenta atividade panicolítica e ansiolítica, quando empregado repetidamente. De acordo com estudo que tinha como objetivo investigar o potencial ansiolítico do EM, observou-se como resultado uma ação semelhante à exercida pelo medicamento Diazepam® (ONUSIC, G. M. et al., 2003; RIBEIRO, M. D. et al., 2006).

Os alcalóides de *Erythrina* (principalmente: (+) – 11- α – hidroxi-eritrevina e (+) - eritrevina), atuam no SNC (Sistema Nervoso Central), e são responsáveis por alterar a neurotransmissão GABAérgica e monoaminérgica. Esses alcalóides também são capazes desempenhar ação ansiolítica, através da inibição de receptores nicotínicos de acetilcolina (subtipo alfa 4 beta). (BRASIL., 2015; FAGGION, S. A. et al., 2011; ONUSIC, G. M. et al., 2003).

Foi observado em estudos da área de fitomedicina, que o mulungu apresenta atividade ansiolítica, sedativa, bloqueadora neuromuscular e anticonvulsivante, que acontece devido a ativação de receptores GABAA, ativação de receptores muscarínicos, liberação de cálcio intracelular e liberação de acetilcolina. Sugere-se ainda que os alcalóides eritrínicos, provavelmente, atuam sobre os receptores serotonérgicos (5-HT1A, 5-HT2 ou 5-HT3), assim como sobre os receptores GABA/Benzodiazepínicos (FLAUSINO Jr, O. A., 2006; SCHLEIER, R.; QUIRINO, C. S.; RAHME, S., 2016).

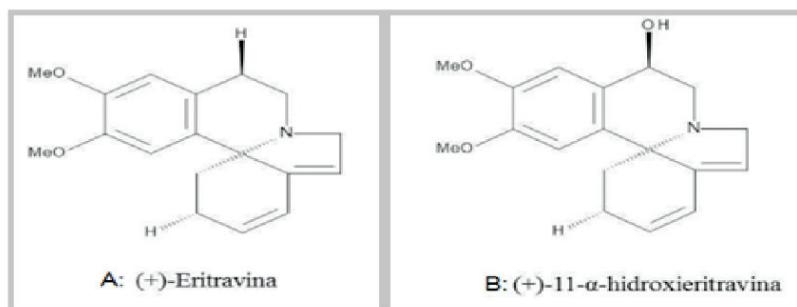


Figura 2: Principais alcalóides eritrínicos, A: (+) – eritrevina e B: (+) - 11α-hidroxieritrevina.

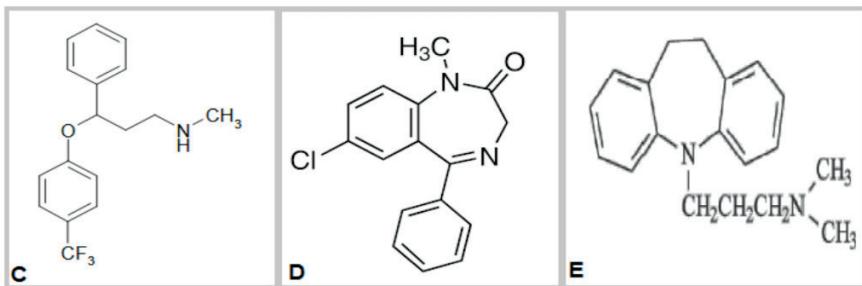


Figura 3: Estrutura química, dos fármacos: C – Fluoxetina; D – Diazepam e E – Imipramina.

3.3 Principais metabolitos secundários

Apresenta em sua composição alcalóides como a (+) - eritrevina e (+) - 11 α -hidroxi-eritrevina, que possuem uma efetiva atividade ansiolítica. Esses alcalóides também apresentaram uma considerável atividade anticonvulsivante em convulsões quimicamente induzidas em ratos. Foram identificados no extrato etanólico de flor de *E. mulungu*, os alcaloides erisotrina, N-oxido erisotrina, hipaforina, (+)-11 α -hidroxi-eritrevina, (+)-eritrevina e (+)- α -hidroxierisotrina, eritartrina e eritristemina. Os alcalóides (+) - eritrevina e (+) - 11 α -hidroxi-eritrevina, quando testados para bloquear crises tônico-clônicas generalizadas ocasionadas por antagonistas GABAérgicos (PTZ e bicuculina) e agonistas glutamatérgicos (Ácido cainico e NMDA), observou-se uma divergência nos resultados, o que sugere que esses alcalóides podem apresentar preferência por vias excitatórias ou inibitórias (AMORIM, J., 2017; FAGGION, S. A. et al., 2011).

Em extratos hidroalcoólicos produzidos a partir de folhas e inflorescências de *E. mulungu*, foram observados: Fenóis, açúcares redutores, taninos, proteínas, aminoácidos, alcalóides, flavonoides, depsídeos, depsidonas, esteroides, triterpenóides e derivados de cumarina. Presente apenas nas folhas (Saponina espumídica, triterpenóides e esteróides), e encontrados unicamente nas inflorescências (Glicosídeos cardiotônicos, alcaloídes [ácido pícrico] e glicosídeos antraquinônicos). Encontraram-se flavonoides tanto nas folhas (flavonas, catequinas, xantonas e flavonóis) como nas inflorescências (auronas, antocianinas, antociandininas, chalconas, flavanonas, flavanonóis e leucoantociandininas). Já na casca do caule, detectou-se a presença de xantonas, leucoantociandininas e flavanonas (DE BONA, A. P. et al., 2012).

3.4 Toxicidade

As folhas de *E. mulungu*, utilizadas em ensaio de toxicidade aguda (DL50) realizado em camundongos, não apresentou toxicidade aguda, pois não ocorreu nenhum óbito após 48 horas de exposição. Já o extrato hidroalcóolico da inflorescência, utilizado no ensaio, apresentou como resultado uma DL50 igual a 1,37 g kg⁻¹, sendo considerado como um

agente de toxicidade moderada (DE BONA, A. P. et al., 2012).

De acordo com estudo sobre teste de micronúcleo, obteve-se como resultado um aumento da incidência de micronúcleos em animais tratados com o extrato hidroalcólico das folhas de *E. mulungu*, que comparado ao grupo controle, observou-se que esse aumento acontece de forma dose-dependente. Os resultados obtidos foram inferiores aos resultados do controle positivo, mesmo sendo capaz de levar a alterações do DNA, apresenta ação genotóxica inferior à da ciclofosfamida. Entretanto, apesar de demonstrarem resposta diferenciada relacionada à DL50, é retratada a ausência de citotoxicidade tanto da folha quanto da inflorescência, na medula óssea de roedores (DE BONA, A. P. et al., 2012).

4 | CONCLUSÃO

O transtorno depressivo nos últimos anos vem se tornando cada vez mais comum na população, levando ao acometimento de pessoas de todas as idades e classes sociais. As pessoas com depressão costumam apresentar sintomas como ansiedade e perda do sono, sendo na maioria dos casos recomendado o uso de medicamentos antidepressivos, os quais acabam causando dependência e também alguns efeitos colaterais.

A *Erythrina mulungu* (família Fabaceae), é uma planta nativa do Brasil, conhecida popularmente como mulungu, árvore-de-coral, corticeira, bico-de-papagaio, etc. E que vem sendo utilizada na medicina popular devido ao seu efeito tranquilizante, para tratamento de depressão, ansiedade, insônia, agitação psicomotora, entre outras. Apresenta atividade antidepressiva, anticonvulsivante, analgésica, hipnótica, sedativa, panicolítica, ansiolítica, e atividade de bloqueio neuromuscular. O mulungu é constituído quimicamente por fenóis, taninos, terpenos, açúcares redutores, alcalóides, flavonoides, derivados de cumarina, etc. Os alcalóides (+) – eritrevina e (+) - 11a – hidroxi-eritrevina demonstram uma efetiva atividade ansiolítica e anticonvulsivante. E podem também, apresentar preferência por vias excitatórias ou inibitórias.

Em ensaio de toxicidade aguda de *E. mulungu* (DL50), não observou-se toxicidade aguda quando utilizado o extrato hidroalcólico da folhas, pois não foi observado nenhum óbito após 48 horas de exposição. O extrato hidroalcólico da inflorescência apresentou uma DL50 igual a 1,37 g kg⁻¹, podendo ser considerado um agente de toxicidade moderada. Já em teste de micronúcleo, obteve-se um aumento da incidência de micronúcleos em animais tratados com o extrato hidroalcólico das folhas de mulungu, e observou-se que esse aumento acontece de forma dose-dependente. No entanto os resultados encontrados foram inferiores aos do controle positivo, e apresenta ação genotóxica inferior à da ciclofosfamida. E embora apresentem resultados diferentes em relação a DL50, ambos os extratos (da folha e da inflorescência), demonstram ausência de citotoxicidade na medula óssea de roedores.

Conclui-se que a *Erythrina mulungu* vem demonstrando um efeito satisfatório, sendo

comparada a medicamentos como Diazepam, Fluoxetina e Imipramina.

REFERÊNCIAS

AMORIM, J. AVALIAÇÃO DO EXTRATO ETANÓLICO DAS FLORES DE *ERYTHRINA MULUNGU* Benth. NO TRATAMENTO DA ASMA EM UM MODELO ANIMAL. 2017. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP – Ribeirão Preto, 2017.

BADKE, M. R. et al. **PLANTAS MEDICINAIS: O SABER SUSTENTADO NA PRÁTICA DO COTIDIANO POPULAR.** Esc. Anna Nery, v. 15, n. 1, p. 132-139, 2011.

BARBOSA, F. O.; MACEDO, P. C. M.; SILVEIRA, R. M. C. **Depressão e o Suicídio.** Revista da SBPH (Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar), v. 14, n. 1, p. 233-243, 2011.

BOING, A. F. et al. **Associação entre depressão e doenças crônicas: estudo populacional.** Revista de Saúde Pública, v. 46, n. 4, p. 617-623, 2012.

BRAGA, L. L.; DELL'AGLIO, D. D. **Suicídio na adolescência: fatores de risco, depressão e gênero.** Contextos Clínicos, v. 6, n. 1, p. 2-14, 2013.

BRASIL. **Monografia da Espécie *Erythrina mulungu* (mulungu).** Ministério da Saúde, Brasília, 2015.

BRASIL. **Folha informativa – Depressão.** OPAS/OMS, março de 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=822>. Acesso em: 23/03/2020.

CASTRO, M. R.; FIGUEIREDO, F. F. **SABERES TRADICIONAIS, BIODIVERSIDADE, PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES: O USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO SUS.** Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde, v. 15, n. 31, p. 56-70, 2019.

DE BONA, A. P. et al. **Estudo fitoquímico e análise mutagênica das folhas e inflorescências de *Erythrina mulungu* (Mart. ex Benth.) através do Teste de Micronúcleo em roedores.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 14, n. 2, p. 344-351, 2012.

FAGGION, S. A. et al. **Anticonvulsant profile of the alkaloids (+) – erythrvine and (+) – 11- α - hydroxy – erythrvine isolated from the flowers of *Erythrina mulungu* Mart ex Benth (Leguminosae – Papilionaceae).** Epilepsy & Behavior, v. 20, p. 441-446, 2011.

FLAUSINO Jr, O. A. **Análise fitoquímica e estudo biomonitorado da atividade ansiolítica de *Erythrina mulungu* (Leguminosae – Papilionaceae) em camundongos submetidos a diferentes modelos animais de ansiedade.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Ribeirão Preto, 2006.

FLAUSINO, O. A. et al. **Effects of Erythrinian Alkaloids Isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in Mice Submitted to Animal Models of Anxiety.** Biological and Pharmaceutical Bulletin, v. 30, n. 2, p. 375-378, 2007.

GILBERT, B.; FAVORETO, R. ***Erythrina* sp. Fabaceae (Leguminosae, Faboideae).** Revista Fitos, v. 7, n. 03, p. 185-197, 2012.

OLIVEIRA, M. S. G. et al. **Antinociceptive and anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts and fractions from *Erythrina mulungu*.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 22, n. 1, p. 157-161, 2012.

ONUSIC, G. M. et al. **Effects of Chronic Treatment with a Water-Alcohol Extract from *Erythrina mulungu* on Anxiety-Related Responses in Rats.** Pharmaceutical Society of Japan, v. 26, n. 11, p. 1538-1542, 2003.

PALUMBO, C. F. G.; GARDIN, N. E.; NAKAMURA, M. U. ***Erythrina mulungu* Mart. ex Benth e *Erythrina velutina* Willd. – Aspectos farmacológicos e perspectiva antroposófica de plantas brasileiras.** Arte Médica Ampliada, v. 36, n. 4, p. 152-161, 2016.

PARADELA, E. M. P. **DEPRESSÃO EM IDOSOS.** Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, p. 32-40, 2011.

RAMOS, R. M. et al. **Estudo comparativo da composição fitoquímica, citotoxicidade e potenciais antioxidante e fotoprotetor da casca e folha de *Erythrina velutina*.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 6, p. 33140-33158, 2020.

RIBEIRO, M. D. et al. **Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v. 39, n. 2, p. 263-270, 2006.

SCHLEIER, R.; QUIRINO, C. S.; RAHME, S. ***Erythrina mulungu* – descrição botânica e indicações clínicas a partir da antroposofia.** Arte Médica Ampliada, v. 36, n. 4, p. 162-167, 2016.

SETTI-PERDIGÃO, P. et al. ***Erythrina mulungu* Alkaloids Are Potent Inhibitors of Neuronal Nicotinic Receptor Currents in Mammalian Cells.** PLOS ONE, v. 8, n. 12, p. 1-6, 2013.

SILVA, E. L. P. et al. **Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras.** Brazilian Jornal of Development, v. 6, n. 1, p. 3119-3135, 2020.

VASCONCELOS, S. M. M. et al. **Anti-inflammatory activities of the hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *E. mulungu* in mice.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 21, n. 6, p. 1155-1158, 2011.

VASCONCELOS, S. M. M. et al. **Antinociceptive Activities of the Hydroalcoholic Extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in Mice.** Biological and Pharmaceutical Bulletin, v. 26, n. 7, p. 946-949, 2003.

CAPÍTULO 10

O USO DE FITOTERÁPICOS E PLANTAS MEDICINAIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE-SUS

Data de aceite: 04/02/2021

Roberto Leal Cordeiro

Centro Universitário UNIFAVIPI Wyden – Curso de Farmácia
Caruaru-Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/6673327775242575>

João Paulo de Melo Guedes

Universidade Federal da Paraíba
-Departamento de Ciências Farmacêuticas
Caruaru-Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4100570909591475>

RESUMO: Não é de hoje que as plantas medicinais são utilizadas para cura e/ou tratamentos de doenças, apesar do declínio do uso dessas ervas com advento dos medicamentos sintéticos a procura começou a crescer novamente à algumas décadas. No Brasil o uso de plantas medicinais data muito antes da colonização do país, essa prática já era bem comum entre os índios que habitavam a América do Sul e se intensificou na colonização com o ofício dos Boticários. Atualmente a terapia utilizando plantas medicinais está presente no Sistema Público de Saúde Brasileiro, baseado assim na Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos onde tem por objetivo estimular o estudo e a prática terapêutica dentro do SUS. Outro marco também para as plantas medicinais no Sistema Único de Saúde é a criação da “Renisus” que é a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao

SUS que atualmente contabiliza cerca de 72 espécies vegetais. É notório à relevância do uso das plantas medicinais e dos fitoterápicos e sua ampla utilização na medicina em especial no sistema público de saúde do Brasil.

PALAVRAS - CHAVE: Plantas Medicinais; Sus; Fitoterápicos

THE USE OF PHYTOTHERAPIES AND MEDICINE PLANTS IN THE UNIQUE HEALTH SYSTEM

ABSTRACT: It is not new that medicinal plants are used for the cure and / or treatment of diseases, despite the decline in the use of these herbs with the advent of synthetic medicines, the demand began to grow again a few decades ago. In Brazil, the use of medicinal plants dates much before the country's colonization, this practice was already very common among the Indians who inhabited South America and intensified in colonization with the trade of Boticários. Currently the therapy using medicinal plants is present in the Brazilian Public Health System, based on the National Policy and Program of Medicinal Plants and Herbal Medicines, where it aims to stimulate study and a therapeutic practice within SUS. Another milestone also for medicinal plants in the Unified Health System is the creation of “Renisus”, which is the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS, which currently contains about 72 plant species. There is a notorious offer of the use of medicinal plants and herbal medicines and their wide use within medicine, especially in the public health system in Brazil.

KEYWORDS: Medicinal Plants; Sus;

INTRODUÇÃO

Não é de hoje que as plantas medicinais são utilizadas para cura e/ou tratamentos de doenças, apesar do declínio do uso dessas ervas com advento dos medicamentos sintéticos a procura começou a crescer novamente à algumas décadas. Esse aumento se dar pelo fato de as plantas medicinais conterem ativos eficazes para a terapêutica de vários males e uma toxicidade relativamente muito baixa se compararmos com os medicamentos allopáticos (FIRMO et al., 2011).

No Brasil o uso de plantas medicinais data muito antes da colonização do país, essa prática já era bem comum entre os índios que habitavam a América do Sul e se intensificou na colonização com o ofício dos Boticários. Atualmente a terapia utilizando plantas medicinais está presente no Sistema Público de Saúde Brasileiro, baseado assim na Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos onde tem por objetivo estimular o estudo e a prática terapêutica dentro do SUS utilizando as plantas medicinais e fitoterápicos como insumo principal visando uma melhor atenção básica à saúde para a população. (BRASIL, 2006).

IMPLEMENTAÇÃO DAS PLANTAS MEDICINAIS NO SUS

Com a criação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC) está incluso diversas práticas terapêuticas que auxiliam na atenção básica. A PNPIC tem por objetivo implementar ações inovadoras onde possa diminuir os agravos à saúde ou melhorar o tratamento e assim aumentar a resolução do número de doenças além de humanizar a política de saúde melhorando o atendimento no SUS. Está também inserido nesse grupo a Fitoterapia que como uma prática integrativa e complementar proporciona a promoção e prevenção da saúde utilizando insumos farmacêuticos bem menos tóxicos. (LORENZI e MATOS, 2002).

Outro marco também para as plantas medicinais no Sistema Único de Saúde é a criação da “Renisus” que é a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS que atualmente contempla cerca de 72 espécies vegetais listadas onde tem suas funções farmacológicas comprovadas e já praticadas clinicamente na medicina. Esta relação estar baseadas em estudos realizado pela comunidade científica do Brasil como as Universidades federais e a Fio Cruz por exemplo. (BRASIL, 2013).

Cidades do nordeste brasileiro no início do programa Farmácia Viva tiveram grande adesão ao uso de plantas medicinais dentro do SUS. Exemplo disso é a farmácia fitoterápica do município Brejo da Madre de Deus em Pernambuco, que há décadas vem trazendo diversas opções de insumos vegetais com finalidade terapêutica. Ainda nesse mesmo

exemplo verificou-se grande aceitação por parte da população a esse meio terapêutico. (GUERRA e NODARI, 2003).

A IMPORTÂNCIA DAS PLANTAS MEDICINAIS NO SUS

A partir da Renisus os médicos do Sistema Único de Saúde conseguem dar uma opção terapêutica eficaz e menos prejudicial à saúde do seu paciente substituindo um medicamento alopático por um insumo vegetal que tem sua ação terapêutica atestada ou diminuir a concentração dos princípios ativos sintéticos e complementar com o medicamento fitoterápico ou a planta medicinal o que acarreta em uma economia milionária aos cofres públicos já que os insumos vegetais são muito mais baratos e uma melhor qualidade de vida para os pacientes que estão em uma terapia bem menos agressiva. (BRUNING, 2012)

É notório a relevância do uso de plantas medicinais e fitoterápicos e sua ampla utilização dentro da medicina em especial no Sistema público de saúde do Brasil. Sua importância se dar pelos diversos benefícios que podem ser observados como a melhoria na qualidade de vida dos usuários do SUS, a economia com gastos na assistência farmacêutica, afinal o Brasil possui uma biodiversidade extraordinária o que é uma ferramenta poderosa na mão da medicina. (IBIAPINA et al., 2014)

A utilização de plantas medicinais é tão relevante que a declaração de Alma Ata da Organização Mundial de Saúde em 1978 atestou o valor das plantas medicinais afirmando que mais de 80% da população mundial utiliza alguma espécie vegetal para auxílio a promoção de saúde e que já é comprovada cientificamente as ações farmacológicas. (BRASIL, 2015)

CONCLUSÃO

Podemos concluir que a utilização de plantas dentro da saúde pública trouxe muitos benefícios tanto no aspecto econômico como o de saúde propriamente dito. Quando falasse em aspectos econômicos trata-se de milhões de reais economizado na aquisição de medicamentos, já nos aspectos sanitários falamos de diminuição de dependência de medicamentos psicotrópicos e diminuição de reações adversas e alérgicas o que é ideal para uma boa adesão ao tratamento (RAMIREZ, 2003).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Governo Federal. Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – Renisus. 2013. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos-ppnppmf/politica-e-programa-nacional-de-plantas-medicinais-e-fitoterapicos/plantas-medicinais-de-interesse-ao-sus-renisus>. Acesso em: 22 abr. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Governo Federal. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Editora Saúde, 2006. 189 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 22 abr. 2020.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 95 p.

BRUNING, Maria Cecilia Ribeiro. 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, Foz de Iguaçu, v. 10, n. 17, p. 2675-2685, maio 2012. Anual.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo et al. CONTEXTO HISTÓRICO, USO POPULAR E CONCEPÇÃO CIENTÍFICA SOBRE PLANTAS MEDICINAIS*. Cad. Pesq, São Luis, v. 18, n. 1, p. 90-95, dez. 2011. Anual. Disponível em: [http://www.pppg.ufma.br/cadernosdepesquisa/uploads/files/Artigo%2010\(9\).pdf](http://www.pppg.ufma.br/cadernosdepesquisa/uploads/files/Artigo%2010(9).pdf). Acesso em: 22 abr. 2020.

IBIAPINA, Waléria Viana et al. NSERÇÃO DA FITOTERAPIA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA AOS USUÁRIOS DO SUS. **Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança**, João Pessoa, v. 1, n. 12, p. 58-68, jun. 2014. Anual.

MATTOS, Gerson. Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Centro de Ciências da Saúde**, Blumenau, v. 11, n. 23, p. 3735-3744, jan. 2018.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa-SP: Instituto Plantarum, 2002. 544 p.

GUERRA, P. M.; NODARI, O. R. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C. M. O. (Org.) et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. rev. ampl. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 1, p. 14-28.

RAMIREZ, R. O.; ROA, C. C. The gastroprotective effect of tannins extracted from duhat (*Syzygium cumini* Skeels) bark on HCl/ethanol induced gastric mucosal injury in Sprague-Dawley rats. **Clin Hemorheol Microcirc**, [S.I.], v. 29, p. 253-261, 2003.

CAPÍTULO 11

AVALIAÇÃO DA GESTÃO DE ESTOQUE EM FARMÁCIA DE MANIPULAÇÃO PARA PRODUÇÃO DE DERMOCOSMÉTICOS

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 18/11/2020

Glauciely Aparecida Torres Silva

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
UNIFAVIP I WYDEN
Caruaru - PE

<http://lattes.cnpq.br/7901031691543407>

Lavinia Adelina da Silva

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
UNIFAVIP I WYDEN
Caruaru - PE

<http://lattes.cnpq.br/0127663942026109>

Rhuann Pontes Ivo

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
UNIFAVIP I WYDEN
Caruaru - PE

<http://lattes.cnpq.br/5971352254107948>

Flávia Rafaela Bezerra Monteiro

Centro Universitário do Vale do Ipojuca
UNIFAVIP I WYDEN
Caruaru – PE

<http://lattes.cnpq.br/8356909336781756>

Tibério César Lima Vasconcelos

Centro Universitário do Vale do Ipojuca –
UNIFAVIP
Caruaru – PE.

<http://lattes.cnpq.br/5935237427393091>

traçar uma análise de perfil de gerenciamento de estoque torna-se algo fundamental para o desenvolvimento de uma empresa. A gestão de estoque de matérias primas está voltado para o controle e planejamento do estoque com foco em uma previsão de possíveis compras e acondicionamento, a fim de não haver falta e nem acumulo desnecessário de insumos, o que produz perda de matéria prima. A falta de domínio sobre o estoque pode acarretar em sérios problemas, principalmente a cerca da economia da empresa. É mais presumível que uma empresa que busca planejar e controlar seus estoques gozem de uma economia mais estável e/ou crescente. Este estudo é do tipo exploratória, por meio tanto de abordagem qualitativa quanto quantitativa, os dados foram coletados através de formulários retirados do software empregado pela empresa, o Fórmula Certa, foram eles: Curva ABC, registro de receituário e planilhas de controle. O presente estudo visa relacionar a gestão de estoque em uma farmácia de manipulação, com algumas substâncias utilizadas em dermocosméticos, no intuito de analisar como está sendo realizado este processo e quais os seus benefícios.

PALAVRAS - CHAVE: Gestão de estoque, planejamento de estoque, gestão de matéria prima, dermocosméticos.

EVALUATION OF STOCK MANAGEMENT IN COMPOUNDING PHARMACY FOR DERMOCOSMETICS MANUFACTURING

ABSTRACT: Considering that stock management in the pharmaceutical field is a little discussed subject, however, it is essential to draw up a

RESUMO: Considerando o gerenciamento de estoque no ramo farmacêutico um assunto pouco discutido, no entanto imprescindível,

profile analysis of stock management becomes something fundamental for the development of a company. The stock management of raw materials is focused on the control and planning of stock with a focus on a forecast of possible purchases and packaging, in order to not have lack or unnecessary accumulation of inputs, which produces loss of raw material. The lack of control over the stock can lead to serious problems, especially around the company's economy. It is more likely that a company that seeks to plan and control its stocks enjoy a more stable and/or growing economy. This study is of the exploratory type, through both a qualitative and quantitative approach, the data were collected through forms taken from the software used by the company, the Right Formula: ABC curve, prescription record and control spreadsheets. This study aims to relate stock management in a handling pharmacy, with some substances used in dermocosmetics, in order to analyze how this process is being performed and what are its benefits.

KEYWORDS: Stock management, stock planning, raw material management, dermocosmetics.

1 | INTRODUÇÃO

É notório o crescimento do setor farmacêutico de manipulação, responsável por uma percentagem considerável do mercado brasileiro de medicamentos. Diante deste fato, uma grande preocupação surge, o gerenciamento de suas matérias primas que pela má administração pode provocar perda de vendas e lucratividade. Saber avaliar o estoque, a forma de gerenciamento e pontuar problemas deste, são tópicos essenciais para se conseguir uma administração de recursos eficaz. A partir desses pontos é necessário desenvolver um modelo de gestão de estoque e metodologias para harmonizar e manter o bom funcionamento da farmácia de manipulação (RESENDE, et al., 2014; FERREIRA, pág. 117, 2016)

O gerenciamento de estoque em uma farmácia de manipulação é algo crucial para obter-se uma ordem de produção organizada e contínua, podendo assim aumentar a demanda e a produtividade, evitando contratemplos que possam impedir a manufatura, além de minimizar perdas por vencimento e deterioração das matérias. Manter um estoque organizado e em monitoramento contínuo, está diretamente ligado com a economia de custo da empresa, e ainda mais aos serviços ofertados aos clientes. (RIBEIRO, p.86. 2010; OLIVEIRA, et al., 2005).

Dentre as variantes as quais dificultam o controle de estoque a falta de inventários regular, em que a não é realizada a checagem periódica dos insumos, pode acarretar em descontrole do fluxo de produção. Há necessidade de confrontar o sistema informatizado e o estoque físico, a demanda, a sazonalidade e processos internos. A aquisição perante os fornecedores pode ser variada, observando-se um intervalo entre a solicitação da compra até o recebimento. Para alguns itens esse tempo é linear, enquanto pra outros uma variação que se faz necessário saber avaliar pontos que podem tornarem-se gargalos no processo de manipulação (ALCIONE et al., 2011; VIANA, 2006).

Há diversos fatores em comunhão com a gestão de estoque, os mesmos determinam o quanto importante é um planejamento e uma boa gestão. Os fatores que afetam a gestão de estoque vão desde os métodos escolhidos para gerenciá-lo até a classificação e análise da curva ABC, ponto de pedido (PP), estoque máximo e mínimo e demanda, atuando como guia onde os gestores devem observar juntamente com seus objetivos e propósitos. A utilização de alguma metodologia para dar assistência no controle de estoque é algo importante e que auxilia a gestão, entretanto a avaliação manual e rotineira não deve ser negligenciada, são elementos essências que possuem uma conexão entre si (VIANA, 2006; PIRES et al, 2013, pág. 29-43).

A previsão de demanda carece de maior precisão possível, tornando assim o controle de estoque maleável e transparente. Os estoques se inserem no intuito de minimizar os efeitos causados pela sazonalidade e sobre a oferta e demanda, visto que há dificuldade de manter essas previsões exatas (BALLOU, 2006).

Este trabalho tem como finalidade mostrar métodos utilizados para realizar uma gestão de estoque para empresa e para o mercado magistral, além de demonstrar a importância de gerenciar o estoque de matérias primas frente a demanda, garantindo uma alta produtividade e satisfação, tanto do cliente quanto da empresa.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Tipo de estudo e local da pesquisa

É uma pesquisa de campo do tipo exploratória por meio tanto de abordagem qualitativa e quantitativa, através de formulários fornecidos pela empresa para serem avaliados. O presente estudo será realizado na DWG Farmácia de Manipulação LTDA – EPP - Farmácia de Manipulação Roval, na cidade de Caruaru-PE, localizado na Rua Major Manuel de Freitas, nº 48, Maurício de Nassau, 55012300.

2.2 Documentos envolvidos no estudo e coleta de dados

A coleta de dados irá ocorrer a partir da observação e triagem, de acordo com os formulários cedidos pela empresa como: Curva ABC, livro de registo de receituários, planilhas de gestão de estoque contendo, consumo trimestral (CT), consumo médio diário (CMD), estoque de segurança (ES), estoque mínimo (EM), e ponto de pedido (PP), além de exposição das farmacêuticas e técnicos, sobre os insumos usados nas formulações dermocosméticas e gestão de estoque. O roteiro de instrumento para a coleta de dados foi a observação sistemática.

2.3 Análise dos dados

A análise foi realizada através de observação e seleção a partir dos formulários retirados do software utilizado pela empresa, Fórmula Certa, no arquivo da curva ABC

de acordo com as vinte matérias primas utilizadas na preparação de dermocosméticos selecionadas aleatoriamente. Enquadrou-se na curva A os itens com maior demanda, os intermediários e menos usados, localizados na curva B e C.

Foram utilizados registros de receituários dos meses em análise e selecionadas matérias primas, de forma aleatória, usadas nas formulações dermocosméticas e as quantidades utilizadas no mês, trimestre e/ou ano, além do levantamento de matérias primas, em que podem ser observado quais substâncias precisam ser adicionadas aos pedidos e assim prever uma possível compra de acordo com planilhas de gestão de estoque.

2.4 Métodos para gestão o estoque

2.4.1 Curva ABC

A curva ABC pode ser usada em diversos seguimentos de unidades de medida, para o controle de estoque. Pode-se fazer essa escala por peso, por período de reposição, volume, por valor unitário etc. E, a partir dessa classificação obteria uma resolução específica para cada unidade (RIBEIRO, 2010, p. 89).

2.4.2 Ponto de pedido (PP)

É designada a quantidade de produto provável com a expectativa de suportar um tempo de ressuprimento superior ao idealizado ou um consumo desconforme. O nível do PP contribui para o controle de quantidade complementar de estoque, essencial como suporte contra variações de demanda e no lead time (Pozo, 2017).

A fórmula de calcular o ponto de pedido:

Ponto de pedido = consumo médio diário (CMD) x tempo de reposição (TR) + estoque de segurança.

2.4.3 Estoque Mínimo (EM) e Estoque Máximo (EMX)

Segundo Viana, (2006), A quantidade máxima de material no estoque permitida é considerada como estoque máximo, e possui o intuito de apontar a fração de ressuprimento, tendo em conta o espaço de tempo de cobertura. Enquanto o estoque mínimo, também chamado de estoque de segurança ou estoque reserva, está voltado para a quantia mínima necessária e capaz de segurar um tempo de fornecimento maior que o programado ou uma demanda imprevisível, amparando as possíveis variações do sistema, bem como: atrasos de fornecedores e crescimento na demanda dos produtos.

O EM se dar da seguinte forma:

Estoque mínimo = consumo médio diário (CMD) x tempo de reposição (TR)

O LR é dado da seguinte maneira:

Lote de ressuprimento = consumo médio mensal (CMM) / frequência de compra (FC)

Tendo esses dois dados, podemos então chegar ao valor de Estoque Máximo, que pode ser calculado da seguinte forma:

Estoque máximo (EMX) = estoque mínimo (EM) + lote de reposição (LR)

2.5 Processamento dos dados

Os resultados foram tabulados com o auxílio do Microsoft® Excel® 2016 MSO.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 A aplicação da curva ABC no estoque

A curva ABC para na gestão de estoque, torna mais fácil o manejo e o controle. Nesta modalidade são cadastradas substâncias em uma das categorias a, b ou c, no entanto essa classificação pode mudar de acordo com a avaliação do sistema, depois de um determinado período, levando em consideração a ordem financeira por frequência de saída da matéria prima.

Na tabela 1 da curva ABC, na qual está descrito as 20 substâncias selecionadas aleatoriamente para serem analisadas, além da periodicidade que as devidas substâncias saíram no ano de 2019, ano selecionado para análise, e seu peso médio por frequência, valor de cada princípio ativo e sua classificação cadastrada e real da na curva ABC, além do quantitativo total de dermocosméticos que saíram no ano de 2019. A partir desses dados é possível calcular uma previsão de compra.

Na tabela 1 podemos observar a posição das substâncias na curva ABC. O ácido retinóico como uma das substâncias utilizadas nas formulações dermocosméticas, a mesma é classificada como A devido ao seu valor econômico alto em relação a frequência de saída, porém sua quantidade (g) utilizadas nas formulações são baixas, no entanto seu valor aquisitivo é alto, comparando-o com o ácido salicílico, em que sua frequência de saída é alta, entretanto seu valor de aquisição para compra é baixo quando comparada as duas substâncias, assim categorizando-a como classe B na curva. Pode-se ainda inserir a também a vitamina E oleosa na curva de classe C, visto que o valor econômico é bem menor quando comparada as substâncias citadas anteriormente. Contudo possui uma frequência de saída alta, tornando-se de controle mais flexível, além de poder ter maiores prazos de abastecimento.

Saber a frequência de saída de cada insumo é algo imprescindível, visto que a previsão de compra deve ser baseada no consumo médio diário, mensal e/ou anual, de acordo com a frequência de saída da matéria prima.

DESCRIÇÃO	UNID.	FREQ.	P.MED P/FREQ	VALOR TOTAL	CAD	REAL
ACIDO RETINOICO 1:100	G	327	84,00	29.483,59	C	A
THALASPHERES DE VIT C	ML	209	23,10	7.440,61	A	A
ACIDO TRANEXAMICO	G	165	5,98	3.159,44	B	B
ACIDO GLICOLICO 70%	ML	223	12,38	2.761,17	A	B
ACIDO SALICILICO	G	319	2,90	1.876,72	B	B
ALPHA-ARBUTIN	G	98	17,10	1.549,45	B	B
HIDROQUINONA	G	564	2,60	1.629,54	B	B
ACIDO KOJICO	G	210	6,66	1.399,82	B	C
VITAMINA A OLEOSA PALMITATO	ML	296	2,47	1.202,16	C	C
ACIDO MANDELICO	G	97	10,69	1.037,05	C	C
ACIDO FITICO 50%	ML	83	11,88	986,20	B	C
ACIDO FERULICO	G	56	19,06	731,78	A	C
ACIDO AZELAICO	G	16	53,4	542,45	C	C
ACIDO HIALURONICO 1% LÍQUIDO	ML	99	3,53	529,05	C	C
DL-PANTENOL	G	138	2,39	330,01	C	C
VITAMINA E OLEOSA	ML	376	0,26	315,24	C	C
ACIDO GLICIRRIZICO	G	199	1,50	300,36	B	C
ACIDO TIOGLICOLICO	ML	42	5,90	248,03	C	C
ACIDO LACTICO 85%	ML	66	0,72	25,10	C	C
NICOTINAMIDA	G	238	2,36	355,71	C	C
TOTAL		3.821	268,88	55.903,52		

Tabela 1: Classificação ABC das matérias primas em estudo no ano de 2019.

UNI = unidade de medida de cada insumo; FREQ = se refere a frequência de vezes que cada matéria prima saiu no ano; P/MED P/FREQ = Preço médio por frequência, menciona o valor econômico médio dos insumos por mês; VALOR TOTAL= informa o custo econômico de compra de cada insumo; CAD = indica a classificação cadastrada; REAL = a classificação real de cada substância.

Fonte: Autores

Tanto Pinheiro (2005) como Loprete (2009), mostram que aderir o método da classificação ABC, possibilita uma visualização melhor para os gestores, dos elementos que necessitam de um monitoramento mais moldado, tanto com relação a sua expressão financeira quanto em relação a quantidade, aprimorando, assim, a distribuição no estoque. O método da curva ABC, vem sendo uma das ferramentas determinantes para administrar os estoques, para identificar e planejar a distribuição, além de estabelecer organização de vendas. Refere-se a uma ferramenta que possibilita verificar quais insumos e assim ter uma

atenção e abordagem adequada quanto a importância relacionada.

A tabela 2 apresenta a classificação ABC em percentagem, dos insumos selecionados, e seus valores económico em estoque. A percentagem do valor corresponde ao valor económico das matérias primas, no qual 66% representa o valor económico no estoque enquadrados na curva A, e condiz a 10% do total de insumos estocados, 21% do valor está na classe de curva B, o que corresponde a 25% do total das substâncias selecionadas, 13% confere o valor económico em estoque, classificado na curva C, o que convém com 65% das matérias primas selecionadas.

Classe	% do valor	% total de insumo
A	66 %	10 %
B	21 %	25 %
C	13 %	65 %
TOTAL	100%	100%

Tabela 2: Relação de percentuais de acordo com a classificação ABC. Percentagem apresentada de acordo com percentagem de insumos e sua ordem de valor monetário.

Classe = posição na curva ABC; % do valor = corresponde a percentagem em relação ao valor dos insumos; % total de insumo = está relacionado com a quantidade insumos.

Fonte: Autores

Nunes (2013), aponta que pode haver uma variação de uma empresa para outra em relação aos valores percentuais, mas é nítido o princípio do método da curva ABC, em que uma grande percentagem do valor económico é representada por uma porção pequena de insumos estocados.

Pinheiro (2005), diz que os estoques diversificados de uma empresa, indica uma expressão económica de acordo com cada elemento estocado, à vista disso vê-se o quanto importante discutir sobre a relevância económica de cada insumo armazenado. O autor ainda ressalta que os diferentes insumos estocados é um dos pontos que a empresa deve avaliar para garantir um controle de estoque coerente e planejado, assim delineando o controle e gerenciando conforme a transcendência de a cada matéria prima no acervo do estoque.

Na tabela 3 pode ser observar o controle mais criterioso sobre as substâncias, pois observa-se uma ampla variação em relação ao consumo. O ácido ferrúlico, por exemplo, sua saída no mês apresenta uma média 2,28g, sendo considerada baixa, possui uma frequência de demanda intermediária, sendo assim confere um tempo maior até uma nova compra. Outro exemplo é em relação ao ácido glicólico, possui o consumo mensal médio de 96,79g, podendo ser considerado alto, sendo necessário ter atenção a sua

reposição, pois pode apresentar necessidade de compra com mais frequência. A tabela também apresenta outro indicador importante, o ponto de pedido (PP), que de acordo com Loprete (2005), corresponde ao quantitativo de insumo estocado que consegue assegurar a demanda prevista até o tempo de entrega dos fornecedores, sendo o suficiente para suprir os estoques de segurança.

SUBSTÂNCIA	UNI	CT	CMD	CMM	CMA	ES	EM	PP
ÁCIDO AZELAICO	G	22	0,24	5,57	54,95	2,44	6,11	15,89
ÁCIDO FERRÚLICO	G	6	0,07	2,28	27,36	0,67	1,67	4,33
ÁCIDO FÍTICO	ML	23	0,26	8,40	100,80	2,56	6,39	16,61
ÁCIDO GLICIRRIZICO	G	18	0,20	4,94	59,34	2,00	5,00	13,00
ÁCIDO GLICÓLICO	ML	319	3,54	96,79	1.161,48	35,44	88,61	230,39
ÁCIDO HIALURONICO %	ML	33	0,37	9,06	108,74	3,67	9,17	23,83
ÁCIDO KOJICO	G	58	0,64	14,25	171,00	6,44	16,11	41,89
ÁCIDO LÁCTICO 85%	ML	28	0,31	7,68	92,19	3,11	7,78	20,22
ÁCIDO MANDELICO	G	165	1,83	41,76	501,23	18,33	45,83	119,17
ÁCIDO RETINOICO	G	3	0,03	84,72	1.016,73	0,33	0,03	2,17
ÁCIDO SALICÍLICO	G	456	5,07	109,18	1.310,24	50,67	126,67	329,33
ÁCIDO TIOGLICÓLICO	ML	11	0,12	4,55	54,64	1,22	3,06	7,94
ÁCIDO TRANEXAMICO	G	171	1,90	48,76	585,20	19,00	47,50	123,50
ALPHA-ARBUTIN	G	28	0,31	9,30	112,00	3,11	7,78	20,22
DL PANTENOL	G	88	0,98	29,03	348,41	9,78	24,44	63,56
HIDROQUINONA	G	167	1,86	60,16	722,00	18,56	46,39	120,61
NICOTINAMIDA	G	106	1,18	30,14	361,67	11,78	29,44	76,56
THALASPERES DE VIT C	ML	125	1,39	45,29	543,55	13,89	34,72	90,28
VITAMINA A OLEOSA PALMITATO	ML	20	0,22	6,34	76,15	2,22	5,56	14,44
VITAMINA E OLEOSA	ML	40	0,44	14,65	175,90	4,44	11,11	28,89

Tabela 3: Planilha de gestão de estoque de substância com valores quantificados por grama e mililitros da substância.

Unidade de medida de cada insumo (UNI); Controle trimestral (CT); consumo médio diário (CMD); consumo médio mensal (CMM); consumo médio anual (CMA); estoque de segurança (ES); estoque mínimo (EM); ponto de pedido (PP).

Fonte: Autores

Lélis (2016), diz que o controle dos níveis de estoque tornou-se uma ação indispensável para o controle das empresas, uma vez que possibilita uma visão ampla e identifica quando carecem de realizar um novo pedido ou até mesmo delongar a compra.

Tendo o conhecimento desses valores e estimativas, observa-se uma vantagem na hora de gerenciar um estoque, tendo em vista que essas estimativas propõem um planejamento mais seguro que integram informações essenciais, aumentando o grau de confiabilidade para o processo de gestão e controle de estoque (Dandaro, 2015).

Gerir o estoque de uma empresa necessita de métodos que auxiliem no seu direcionamento, e assim ser bem dimensionado, evitando perda de recurso econômico empregados no estoque ou mesmo falta de insumos para atender a demanda/cliente.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gestão de estoque representa uma ação significativa dentro de uma empresa, principalmente relacionado a rentabilidade. Há uma imobilização grande de capital para os estoques e diante disso é necessário o uso de métodos para gerir essas reservas.

Uma gestão de estoque ativa e efetiva faz com que a empresa se intre de tempo e quantidade ideal e desta maneira realizar uma aquisição mais consciente, não sendo apenas uma aquisição empírica.

No presente trabalho a farmácia em estudo utiliza a várias ferramentas de gestão de estoque, podendo aderir a ferramenta como a de estoque máximo para evitar o armazenamento excessivo de matérias prima visando redução da perda insumos armazenados.

REFERÊNCIAS

ALCIONE Arcelino de Oliveira; JOSÉ Luiz Lope; MARCOS Roberto Buri. **Gestão de estoque: as dificuldades de inventário em uma empresa de logística localizada em barueri – sp.** Educação, Gestão e Sociedade: revista da Faculdade Eça de Queiros, ISSN 2179-9636, Ano 1, número 4, dezembro de 2011.

BALLOU, R. H. **Gerenciamento da cadeia de suprimentos: Planejamento organização e logística empresarial.** Tradução Elias Pereira. 5.ed. Porto Alegre: Bookman, 2006.

BONFILIO, Rudy et al. **Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade.** Revista Baiana de Saúde Pública, Bahia, v. 34, n. 3, p.653-664, 31 mar. 2011.

BORGES C. T.; CAMPOS S. M.; BORGES C. E. **Implantação de um sistema para o controle de estoques em uma gráfica/editora de uma universidade.** Revista Eletrônica Produção & Engenharia, v. 3, n. 1, p. 236-247, Jul./Dez. 2010.

Dandaro F.; Martelli L. L.; **Planejamento e controle de estoque nas organizações.** Revista Gestão Industrial. Universidade Tecnológica Federal do Paraná - UTFPR Campus Ponta Grossa - Paraná - Brasil ISSN 1808-0448 / v. 11, n. 02: p. 170-185, 2015

DIAS, Marco Aurélio P.: **Administração de Materiais: princípios, conceitos e gestão**. 6. ed. 4. reimpr. São Paulo: Atlas, 2011.

D Loprete, L Parinos, LF Pacheco, LHB Pereira. **Gestão de estoque e a importância da curva ABC** - Lins, SP, 2009 - unisalesiano.edu.br

FERREIRA, Leonardo. Et al, **Processos logísticos**. Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2016. 252 p. ISBN 978-85-8482-607-0.

J. STEFANINI, L. MACHADO y CHIAVENATO: **Demanda da indústria farmacêutica: um estudo sobre a demanda visando alcançar vantagem competitiva**. En Observatorio de la Economía Latinoamericana, Número 171, 2012.

LÉLIS, Eliacy Cavalcanti. **Administração de materiais**. São Paulo: Pearson, 2016.

PINHEIRO, A. C. M. **Gerenciamento de Estoque Farmacêutico. Revista Eletrônica de Contabilidade**, v. 1, n. 3, mar./mai. 2005

POZO, H. **Administração de recursos materiais e patrimoniais: uma abordagem logística**. 7. ed. São Paulo: Atlas, 2017.

MATOS, S. P. **Noções básicas em dermatocosmética**. (Série eixos). São Paulo: Érica, 2015.

MIGUEL MD, Zanin SMW, Miguel OG, Roze AO, Oyakawa CN, Oliveira ABO. **Cotidiano das farmácias de manipulação**. Visão Acadêmica 2002;3(2):103-8.

NUNES, Rogério da Silva. **Administração de materiais** / Rogério da Silva. – 2. Ed. – Florianópolis: Departamento de Ciências da Administração/UFSC, 2013. 150p.

OI, Ricardo; NOGUEIRA, Débora; NETO, José. **Gestão de Estoques em uma Farmácia de Manipulação**. O XV Simpósio de Excelência em Gestão e Tecnologia – SEGeT, outubro de 2018.

OLIVEIRA, O. M. de. **A gestão de estoques no pequeno e médio varejo de supermercado da Bahia: estudo sobre a influência da gestão informatizada de estoques sobre o desempenho das empresas**. 121f. Dissertação (Mestrado profissional) – Núcleo de Pós-Graduação da Escola de Administração, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, 2005.

PIRES, L. D. et al, **Investigação e proposta de melhorias na gestão de estoques: um estudo de caso na farmafórmula Itda – natal/RN**. Ano 2, n° 1, agosto de 2012 - janeiro de 2013.

PORTARIA N° 240, DE 12 DE MARÇO DE 2019 **Estabelece procedimentos para o controle e a fiscalização de produtos químicos e define os produtos químicos sujeitos a controle pela Polícia Federal**. Publicado em: 14/03/2019 | Edição: 50 | Seção: 1 | Página: 41 | Órgão: Ministério da Justiça e Segurança Pública/Gabinete do Ministro.

RESENDE, Bárbara Aparecida; SILVA, Daiane Aparecida; OLIVEIRA, Nany Dandara. **Estudo de tempos na produção do medicamento Pantocal em uma farmácia de manipulação**. 2014. 5 f. TCC (Graduação) - Curso de Administração, Ifmg, Instituto Federal Minas Gerais (ifmg), Bambuí, 2014.

RIBEIRO, N. R. **Gestão de estoques em uma farmácia de manipulação na cidade de João pessoa.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v. 13, n. 3, p. 85-92, 24 ago. 2010.

SFORSEN A.C.P. et al, **Gestão de compras em farmácia hospitalar, Farmácia Hospitalar**, Pharmacia Brasileira nº 85 - Março/Abril/Maio 2012, pág. 1-30.

VIANA, J. J. **Administração de materiais: um enfoque prático.** São Paulo: Atlas, 2006.

CAPÍTULO 12

ATIVIDADE DA NITAZOXANIDA EM TRATAMENTOS CONTRA AGENTES MICROBIANOSE PARASITÁRIOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

João Pedro de Oliveira Barbosa

Centro Universitário Vale do Ipojuca –
UNIFAVIP
Surubim – PE

Maurício Freire de Araújo

Centro Universitário Vale do Ipojuca –
UNIFAVIP
Pesqueira – PE

João Paulo Guedes

Centro Universitário UNIFAVIP
Caruaru - PE

RESUMO: A Nitazoxanida é um fármaco antiparasitário que possui um amplo espectro e pertence à classe dos nitrotiazóis. No Brasil, encontra-se disponível na forma de comprimidos revestidos e, em pó para fazer o uso em suspensões orais, ele é comercializado com o nome Annita. Este fármaco apresenta uma ampla atividade sobre os protozoários, bactérias e alguns vírus. Porém a falta da elucidação de estudos sobre as interações moleculares entre essa droga e o tratamento com os pacientes tem deixado uma lacuna sobre os possíveis alvos farmacológicos da droga. A nitazoxanida é amplamente utilizada na América Latina, na terapia de combate a problemas gastrointestinais, uma vez que nesta região a prevalência de parasitoses é muito grande. Assim, o presente

trabalho objetivou fazer uma revisão bibliográfica sobre os artigos e teses que foram publicados até o presente momento, sobre a eficácia do uso da nitazoxanida no combate a uma série de problemas gastrointestinais causadas por alguns desses agentes infecciosos como os helmintos, protozoários e alguns rotavírus, bem como o seu uso recente no tratamento de pacientes que foram infectadas com o novo corona vírus. Sobre a metodologia utilizada, foi feita uma revisão de literatura do tipo narrativa, onde procuramos levantar informações sobre como tem sido feito o uso da Nitazoxanida na terapia de combate a patologias decorrentes de infecções parasitárias e de infecções virais, bem como as informações referentes à sua disponibilidade dentro do organismo humano, o seu mecanismo de ação e a sua farmacodinâmica. Os resultados que foram obtidos ao longo dos anos a partir do seu uso e as possíveis melhorias para o melhor uso desse fármaco sintético

PALAVRAS - CHAVE: Nitazoxanida, NTZ, Doenças, Antiparasitários.

**NITAZOXANIDE ACTIVITY IN
TREATMENTS AGAINST PARASITARY
MICROBIANOS AGENTS:A LITERATURE
REVIEW**

ABSTRACT: Nitazoxanide is a new spectrum antiparasitic drug and belongs to the class of nitrothiazoles. In Brazil, it is available as coated tablets and, in powder form for use in oral suspensions, it is marketed as a generic medicine and also under with reference drug name. This drug has a wide activity on protozoa, bacteria and some viruses. However, the lack of elucidation

of studies on the molecular interactions between this drug and the treatment with patients has left a gap on the possible pharmacological targets of the drug.. Nitazoxanide is widely used in Latin America, in therapy to combat gastrointestinal problems, since in this region the prevalence of parasites is very large and varied in communities. Thus, the present work aimed to make a bibliographic review on the articles and theses that have been published to date, on the effectiveness of the use of nitazoxanide in combating a series of gastrointestinal problems caused by some of these infectious agents such as helminths, protozoa and some rotaviruses, as well as their recent use in treating patients who have been infected with the new corona virus. On the methodology used, a literature review of the narrative type was carried out, in which we sought to gather information on how Nitazoxanide has been used in therapy to combat pathologies resulting from parasitic infections and viral infections, as well as information regarding their availability within the human organism, its mechanism of action and its pharmacodynamics. The results that have been obtained over the years from its use and the possible improvements for the best use of this synthetic drug.

KEYWORD: Nitazoxanide. NTZ, Disease, Antiparasitic.

METODOLOGIA

Este artigo é uma revisão de literatura tipo narrativa. Esse tipo de revisão tem como principal característica o seu caráter vasto de descrever sobre o desenvolvimento do assunto em questão sob uma perspectiva teórica e conceitual. As revisões narrativas podem contribuir com a atualização e o conhecimento da temática em questão, sendo feita por meio da análise da literatura científica. (ROTHER, 2007).

Esta pesquisa foi realizada por meio de informações coletadas nos artigos, teses e publicações das seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (Scielo), o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pelo Google Acadêmico e o site do Ministério da Saúde do Brasil. A coleta de dados da pesquisa ocorreu através da síntese qualitativa. Pesquisas do tipo qualitativas como princípios a fixação de como o pesquisador escolheu a amostra, avaliando as informações e classificando como verídico. Essa pesquisa não é continua e sim um procedimento participativos que admite que o pesquisador possa gerar informações legítimas e seguras. Desta forma tornando o procedimento da pesquisa e análise das informações dinâmica e cíclica, além de ser fortemente intuitivo. (TEIXEIRA, 2003).

Então incluídos neste projeto informações sobre o uso da Nitazoxanida, no combate de patologias causadas por alguns protozoários e alguns rotavírus, bem como o seu largo uso nos tratamentos realizados principalmente na América Latina e os estudos que são realizados sobre esse fármaco em todo o mundo.

Os resultados serão interpretados nesta pesquisa, por meio de sites adequados científicamente, terão as devidas discussões apresentadas por meio dos seguintes pontos: A caracterização da Nitazoxanida, o seu contra patologias gastrointestinais causadas por protozoários e alguns rotavírus e o seu uso recentemente contra o COVID-19.

INTRODUÇÃO

A nitazoxanida é um agente antimicrobiano e antiparasitário de amplo espectro de ação, que possui atividades contra protozoários, helmintos e bactérias anaeróbias. Viu-se primeiramente que ela apresentava atividade no combate contra as têniás, posteriormente observou-se a partir de estudos a sua eficácia contra helmintos, protozoários intestinais e alguns rotavírus. Devido ao seu amplo espectro de ação contra essa variedade de agentes infeciosos, tem havido uma intenso interesse em avaliar o seu potencial de eficácia no controle dessas patologias e no controle da saúde pública. A nitazoxanida foi sintetizada originalmente na década de 1980, tendo como base o anti-helminto niclosamida (IVERS, RYAN, 2009; PHILLIPS;STANLEY,2012)

Segunda estudo já realizados sobre o uso na nitazoxanida, contra patologias causadas por agentes infecciosos parasitários e microbiológicos, foi observado que a sua atividade está relacionada com a intervenção na reação de transferência de elétrons dependentes da enzima piruvato-ferrodoxina oxidoredutase(PFOR), que pela sua vez é essencial para o metabolismo anaeróbio (MCCOLL,2010).

Devido ao seu amplo espectro de atividade contra uma variedade de agentes patogênicos intestinais, microbianos e alguns vírus, principalmente na América Latina, onde se tem uma prevalência dessas patologias, devido as péssimas condições de saneamento básico, tem havido um grande interesse em avaliar cada vez mais, a atividade da nitazoxanida como um agente potencial no controle da saúde pública (MCCOLL,2010).

A nitazoxanida foi descrita pela primeira vez na década de 1980, por Jean François Rossignol e seu desenvolvimento se início no ano de 1994, a NTZ é conhecida comercialmente como Annita ou Anilla, é um fármaco de amplo espectro, derivado da nitratiazoli-salicilamida usada para administração oral (Gilles & Hoffman, 2012; White Jr, 2003).

Este fármaco é considerado seguro e bem tolerado quando administrado na dose correta, tendo efeitos colaterais geralmente leves e transitórios que incluem dor abdominal, diarreia e náuseas (Gupta et al. 2017; Navarrete Valquez et al, 2011).

No Brasil a nitazoxanida começou a ser comercializada no final do ano 2006 pelo Laboratório Farmaquíca sob o nome comercial de Annita. A primeira tiazolidina foi licenciada nos Estados Unidos da América, no ano de 2002 inicialmente para o tratamento de *Cryptosporidium parvum* e *Giardia lamblia* em adultos imunocompetentes e em crianças (ANDERSON; CURRAN, 2007;2010).

A Nitazoxanida é um fármaco que se apresenta em um pó cristalino amarelado, pertencente ao grupo biofarmacêutico classe II(onde possui uma alta permeabilidade e baixa solubilidade), é identificado pela formula química 2-acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazol) benzamida, apresenta a fórmula química molecular C12H9N3O5S, com peso molecular de 307,3(Suresh & Nanglia, 2016;Marcelin-Jiménes et al. 2012). É um medicamento

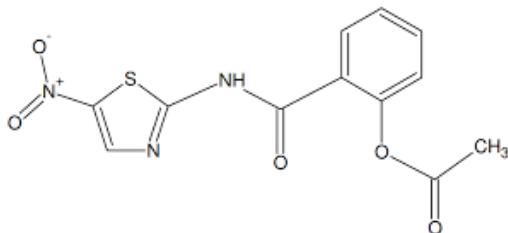
proveniente de uma classe de medicamentos denominados tiazolidas estabelecidos pelo laboratório Romarck Research Laboratories(Tampa, EUA)onde é rapidamente absorvido e metabolizado pelo fígado, transformando-se na sua forma ativa a tizoxanida (Gomes et at.2017; Hemphill et al, 2016.

RESULTADOS E DISCURSÃO

Nitazoxanida

A nitazoxanida é um medicamento que faz parte da família dos fármacos tiazolídicos, ele é um antiparasitário muito utilizado no combate contra parasitas intestinais. Em geral sua administração é feita por via oral, possuindo boa intolerância em relação aos efeitos gastrointestinais, além de possuir uma alta biodisponibilidade efetiva. Este fármaco tem sido muito indicado no tratamento de problemas gastroenterites virais provocadas por rotavirus, helmintos, amebíase e giardíase. (SARAVOLATZ, 2005; Bula, 2018)

A nitazoxanida é um fármaco nitratiazolil-salicilamida que se apresenta como um pó cristalino levemente amarelado, onde o seu nome químico é 2-acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazoli) e sua forma molecular é C₁₂H₉N₃O₅S, seu peso molecular é de 307,3 e sua denominação comum Internacional(MDI) é Nitoxanide e Denominação Comum Brasileira (DCB) Nitazoxanida (MALESUIK, 2010).



Estrutura Química da Nitazoxanida

Segundo estudos realizados na ação farmacocinética da Nitazoxanida, ficou evidenciado que o princípio ativo deste fármaco é absorvido com muita facilidade no trato gastrointestinal (TGI). Já no sangue é total e rapidamente hidrolisada pelas esterases do plasma, onde a tizoxanida é glucorizada no metabólito e conhecida como tizoxanidaglucoronida (WHITE, 2003; FOX & SARAVOLATZ, 2005). Sobre as taxas de absorção ou os níveis plasmáticos não sofrem influência significativa na ingestão de alimentos. A tizoxanida é excretada pela urina, bile ou pelas fezes. Uma vez sendo administrada por via oral, sua forma ativa a tizoxanida, também apresenta atividade parasiticida (STETTLER et. al. 2003). Foi observado que ele teve uma boa resposta contra várias infecções causadas por várias infecções parasitárias.

As interações entre fármaco-fármaco também não foram significativas, tendo em vista que a Nitozaxanida não interfere na atuação do citocromo P450 (CYP450), enzima que é responsável pelo metabolismo da maioria dos medicamentos. No entanto, como a NTZ se liga expressivamente às proteínas plasmáticas podem ocorrer interferências com fármacos que também se ligam a essas proteínas (Bula Annita, 2018)

A nitazoxanida é um medicamento de amplo espectro, comercializado na sua maior parte na América Latina e estudo em todo o mundo, tendo apresentado grande importância no tratamento de infecções intestinais, causada por protozoários e alguns rotavírus.

FARMACODINÂMICA

A atividade antiprotozoária da Nitazoxanida é devido a sua interferência na reação de transferências de elétrons dependentes da enzima Piruvato-ferrodoxina oxidorredutase (PFOR) no parasita, o qual é essencial para o seu metabolismo energético anaeróbio. Porém esse efeito é possível que não seja o único meio pelo qual a Nitazoxanida exerça sua atividade antiprotozoária. O mesmo acontece em relação aos vermes, embora outros mecanismos, ainda não são totalmente esclarecidos, possam também estar envolvidos na sua atividade farmacodinâmica. Em relação a sua ação sobre os vírus, ela se da pela inibição da síntese da estrutura viral, onde ela bloqueia a habilidade do vírus em se réplicas. Já o tempo médio de início da ação do medicamento está estimado em duas a quatro horas após a sua administração (ANVISA, BULA 2020).

A enzima PFOR é responsável por catalisar a descarboxilação oxidativa do piruvato em acetil coenzima A(acetilCoA) e pelo dióxido de carbono (CO₂), o que garante a potência da nitazoxanida contra microrganismos anaeróbios, uma vez que eles dependem da PFOR no catabolismo do piruvato, onde tudo indica que a NTZ. Interrompe a transferência de elétrons à 8 nível do cofator tiamina pirofosfato (TPP), que apresenta estrutura molecular semelhante ao fármaco (HOFFMAN et al. 2007).

Segundo estudo feito com o efeito farmacodinâmico com a ação da nitazoxanida, foi observado que a presença da região salicilada na molécula deste fármaco, é essencial para a sua atividade antiparasitária e que a remoção do grupo nitro não prejudica seu espectro de ação (ESPOSITO et al. 2005). Pesquisas ainda demonstraram que o uso da nitozaxanida tiveram uma boa resposta no combate ao Mycobacterium tuberculosis, por meio da penetração e acúmulo na bactéria causando perturbação de membrana e da homeostase de pH intra bacteriano (BRAGA et. al. 2016; DE CARVALHO et al., 2011; SHIGYO et al. 2013).

MECANISMO DE AÇÃO

Segundo estudos realizados com alguns protozoários anaeróbios (Trichomonas vaginalis e Entamoeba histolyca) e com as bactérias anaeróbias (Clostridium perfringens

e *Helicobacter pylori*), ficou evidenciado que o uso da Nitazoxanida inibiu uma enzima fundamental para o metabolismo energético destes organismos; a saber o piruvato ferrodoxina oxireductase, vital para o metabolismo energético de alguns destes organismos que foram estudados. Diferente de outros compostos nitroimidazólicos quimicamente semelhantes, onde a nitazoxanida independe da ferrodoxina reduzida, ou seja, ela interage diretamente com a piruvato ferrodoxina oxireductase. Onde esse mecanismo de ação específico pode explicar a eficácia terapêutica da Nitazoxanida contra esses organismos resistentes a 5-nitroimidazóis, como o caso do *Trichomonas vaginalis* ao metronidazol. Com relação aos helmintos, seu mecanismo de ação ainda não está completamente esclarecido, porém enzimas envolvidas no transporte de elétrons parecem ser os potenciais sítios de ligação (REATHER E HÄNEL, 2003; GILLES E HOFFMAN, 2002).

O USO DA NITAZOXANIDA NO COMBATE AO COVID-19

Em relação tratamento das pessoas que foram infectados com o novo coronavírus, “COVID-19” foi observado que o uso da nitazoxanida tem trazido bons resultados, embora até o momento não exista uma terapia específica para o tratamento da mesma, mas segundo este estudo, ficou verificado que devido a sua atividade antiviral de amplo espectro a nitazoxanida, pode ser muito utilizada na terapia contra essa nova patologia.

Em meados do mês de dezembro do ano de 2019, foram notificados os primeiros casos de indivíduos com pneumonia de origem desconhecida na região de Wuhan, na China. Por meio de análises moleculares, ficaram evidenciados que estes novos casos, estavam sendo por um novo agente patológico, até então desconhecido, um novo betacoronavírus, o SARS Acute Respiratory Coronavirus 2(SARS-CoV-2), que ficou conhecido popularmente como COVID-19.

Dessa forma com o rápido aumento no número de casos e o elevado número de mortes, causando um grande impacto na saúde pública e na economia dos diferentes países, resultou em uma urgente identificação de um medicamento que seja eficaz e seguro no tratamento contra o COVID-19. Neste contexto a Organização Mundial da Saúde (OMS) e vários pesquisadores, tem buscado identificar um novo medicamento que seja seguro e capaz de combater essa nova doença. Mas recentemente, tem se discutido o uso da nitazoxanida, inicialmente este medicamento era utilizado no tratamento contra infecções parasitárias, mas devido a sua ação antiviral de amplo espectro, foi visto que ele podia ser aplicado também no tratamento contra o COVID-19.

Ainda segundo este estudo, acredita-se que a atividade antiprotozária e vermífuga da nitazoxanida ocorram pela interferência no metabolismo energético anaeróbio do parasita, porém o mecanismo de ação não está completamente clara, de modo que outros mecanismos possam estar também envolvidos. Enquanto a atividade antiviral se dá pela inibição da replicação viral. Por fim ainda faltam estudos claros que identifiquem que o uso

da nitazoxanida seja realmente eficaz no tratamento dos paciente infectados pelo SARS-CoV, COVID-19, porém atualmente existem 5 estudos clínicos em andamentos sobre a avaliação da nitazoxanida, para comprovar ou não a sua recomendação no tratamento dessa nova patologia.

INFECÇÃO PARASITÁRIA

As infecções parasitárias intestinais representam hoje um problema de saúde pública mundial, de difícil solução, parasitas como a *Ascaris lumbricoides*, *trichuris*, tem acometido cerca de um bilhão de pessoas, distribuídas por mais de 150 países ao redor do mundo, representando uma grande prevalência na população infantil, segundo estudos realizados recentemente indicaram que as infecções causadas pelo helmintos são a causa básica de todas as doenças que afigem 12,3% dos meninos e 11,4% das meninas em países em desenvolvimento (MACEDO, 2005; MACEDO et al. 2008).

Já no conteúdo americano, foi estimado que cerca de 200 milhões estejam infectados por algum tipo de parasita intestinal, ocorrendo cerca de dez mim óbitos a cada ano devido somente a problemas relacionados com os parasitas helmintos intestinais (MACEDO, 2005). No Brasil, em função das diferentes regiões, a contaminação do ambiente é intensa em determinadas regiões, e a prevalência de parasitoses intestinais é elevada principalmente nas regiões do nordeste e norte do país, isso devido a falta de saneamento básico, a precária educação sanitária da população associada ao baixo nível de renda e qualidade de serviços de saúde (MACHADO et al, 1999; FERRARI E RODRIGUEZ, 2004; MELO et al. 2004).

A sintomatologia que estas infecções parasitárias que causam nas pessoas, apresentam uma grande variabilidade, sendo que o seu diagnóstico é preconizado basicamente pelo exame protoparasitológico: sendo este o exame parasitológico de fezes eventualmente, podem ser utilizados tamização, swab anal, intrademorreação, biópsias e raramente o diagnóstico é realizado durante procedimentos cirúrgicos com a visualização ou palpação de parasitas ou de suas complicações (MACEDO et al.2008). Entre as principais complicações cirúrgicas intestinais causadas por esses vermes, podemos citar a apendicite aguda, a colusão intestinal, a enterite, a necrose, a perfuração e a peritonite. Migrando para outros órgãos abdominais podem desencadear abcessos hepáticos, colangite, pancreatite (FERRARI e RODRIGUES, 2004).

Outro ponto importante que vale salientar é que a elevada prevalência das parasitoses intestinais na população infantil, além de desencadear problemas gastrointestinais, consiste em um fator elevado de subnutrição, promovendo um baixo crescimento pôndero-estrutural e consequentemente baixo rendimento escolar, incapacidade física e intelectual) MACEDO, 2005; MACEDO et al. 2008).

Por fim fica claro que há uma necessidade urgente de agentes que venham a

combater estes parasitas de forma eficiente, mas que apresentem também, um baixo potencial de desenvolvimento de novos mecanismos de resistência. A nitazoxanida, tem se apresentado como um novo nitrotiazol de amplo espectro, sendo lançada em 2002 como um fármaco inovador no tratamento de infecções parasitárias intestinais, sendo responsáveis por combater não somente helmintos, mas também, infecções causadas por outros protozoárias e alguns rotavírus.

CONCLUSÃO

Conforme os resultados obtidos e as discussões realizadas sobre o uso da Nitazoxanida, ficou evidenciado que este medicamento possui uma grande eficiência no combate à doenças parasitárias e no tratamento de alguns vírus, isso devido a sua atividade de amplo espectro. O seu uso tem ajudado a diminuir significamente os problemas de saúde, decorrentes das infecções causadas por agentes parasitários e agentes virais.

Ainda sobre o uso da Nitazoxanida foi possível observar que a sua atividade antiprotozoaria acontece devido a sua interferência na reação de transferência de eletrons dependentes da enzima piruvato-ferrodoxina-oxidorredurose, uma vez que essa enzima é de fundamental importância para o metabolismo do parasita, com esse bloqueio de ação o parasita não terá condições de causar problemas de saúde as pessoas que são infectadas.

Por fim foi visto que o uso da Nitazoxanida tem sido muito utilizado na América Latina, uma vez que nesta região, tem apresentado um elevado número de pessoas portadoras de alguma patologia intestinal, isso devido às péssimas condições sanitárias e a falta de saneamento básico, que estão expostas, nesta casa foi evidenciado que o uso desse medicamento ajuda e muito a combater essas doenças e a ter um controle de saúde pública. Como também o uso da Nitazoxanida tem sido objeto de estudo ao redor do mundo sobre a sua eficiência e eficácia no combate de doenças parasitárias e no combate de alguns ritavirus. Como tem sido recentemente estudado o seu uso no tratamento contra o novo corona vírus, tendo em vista que além de sua ação de amplo espectro a Nitazoxanida possui uma atividade antiviral, que inibe a replicação do vírus no organismo humano, dessa forma o vírus fica impossibilitado de se replicar e causar danos sério a saúde das pessoas infectadas, sendo então de grande importância o seu uso.

REFERÊNCIAS

Dayse Aparecida de Oliveira Braga;Hévilla Suelen Teixeira Tavares;Francisco Hallysson da Silva Barros;Edmír Geraldo de Siqueira Fraga. **ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA NITAZOXANIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.** Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica, 12.,2016, Quixadá: Centro Universitário Católica de Quixadá. file:///C:/Users/claric%C3%AD/Downloads/928-2821-1-PB.pdf.

Jessica Yumi Matuoka; Haliton Alves de Oliveira Junior; Flávia Cordeiro de Medeitos; Gabriela Vilela de Brito; Lays Pires Marra; Parícia do Carmo Silva Parreira; Ângela Maria Bagattini; Daniela vianna Pachito; Rachel Riera; **NITAZOXANIDA PARA O TRATAMENTO DE COVID-19. Revisão sistemática rápida.** São Paulo, 22 de abril de 2020. <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/22/nitazoxanida-para-tratamento-de-covid-19/>.

Marcelo Donael Malesuik. **NITAZOXANIDA: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS E ESTUDO DA ESTABILIDADE.** Porto Alegre, 2010. <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/60790/000742777.pdf?sequence=1>

Wanessa Melo de Lima. **INTERAÇÃO MOLECULAR DA NITAZOXANIDA POR MEIO DE UMA ABORDAGEM PROTEÔMICA.** OURO PRETO 2019. https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/2606/1/MONOGRAFIA_Intera%C3%A7%C3%A3oMolecularNitazoxanida.pdf

Célia Maria Fragoso Bellotti. **EFICÁCIA TERAPÊUTICA DOS ANTIPARASITÁRIOS INTESTINAIS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS ÚLTIMOS 10 ANOS.** Nova Friburgo 2019 <https://app.uff.br/riuff/bitstream/1/12591/1/C%C3%A9lia%20Maia%20Fragoso%20Bellotti.pdf>

Marilei Uecker¹ , Caroline E. Copetti² , Luciana Poleze² & Vanessa Flores². **INFECÇÕES PARASITÁRIAS: DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO DE ENTEROPARASITOSES.** RBAC, vol. 39(1): 15-19, 2007. <http://files.saudecoletiva.ufrgs2013-1.webnode.com/200000623-5b30f5d246/Infec%C3%A7%C3%A3o%20Parasit%C3%A3o.pdf>

Sandra Hozomi Komagome; Morgana Patroni de Melo Romagnoli; Isolde Terezinha Santos Previdelli; Dina Lucia Moraes Falavigna; Maria Luiza Gaspar Goula; Rt Dia; Mônica Lúcia Gomes. **FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PARASITÁRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS E FUNCIONÁRIOS DE CRECHE.** Cienc. Cuid Saude 2007;6(suplem. 2) 442-44 <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/5354/3391>

CAPÍTULO 13

A IMPORTÂNCIA USO DA CANNABIS E DERIVADOS COMO TERAPIA FARMACOLÓGICA DE PACIENTES COM ALZHEIMER

Data de aceite: 04/02/2021

Francisca Aline Gomes

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYNDEN
Caruaru – Pernambuco

José Edson de Souza Silva

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYNDEN
Caruaru – Pernambuco

com Alzheimer; Explicar como a cannábis pode ajudar os pacientes com Alzheimer; Apontar a importância da legalização da Cannábis sativa L. com fins medicinais; descrever as características farmacológicas da Cannábis sativa L. e sua atuação no organismo e, alertar sobre a forma correta e legal do uso do uso da cannábis. Tratando- se de uma revisão bibliográfica com objetivo de reunir informações a fim de analisar e descrever de forma clara a junção dessas ideias, de acordo com a abordagem do tema.

PALAVRAS - CHAVE: Cannabis; Canabidiol, Tratamento de Alzheimer.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário UNIFAVIP – Wyden, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia. Orientadora: Prof.º José Edson.

RESUMO: Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Internacional de Doenças de Alzheimer (ADI), existe uma estimativa de que há 35,5 milhões de pessoas com demência no mundo e, esse número pode dobrar a cada 20 anos. A Cannabis sativa L. é uma planta com propriedades medicinais que tem sido alvo de estudos para o tratamento de pessoas com Alzheimer. A indústria farmacêutica vem estudando junto com diversos centros de pesquisa o uso do canabidiol, devido suas propriedades terapêuticas, neuroprotetoras, anti-inflamatórias, atioxidantes e características psicoativas. Esta pesquisa tem como objetivo trazer conhecimento acerca da utilização da Cannábis sativa L. e seus derivados em pacientes

ABSTRACT: According to the World Health Organization (WHO) and the International Association of Alzheimer's Diseases (ADI), there is an estimate that there are 35.5 million people with dementia in the world, and that number may double every 20 years. Cannabis sativa L. is a plant with medicinal properties that has been the subject of studies for the treatment of people with Alzheimer's. The pharmaceutical industry has been studying together with several research centers the use of cannabidiol, due to its therapeutic, neuroprotective, anti-inflammatory, antioxidant and psychoactive characteristics. This research aims to bring knowledge about the use of Cannábis sativa L. and its derivatives in Alzheimer's patients; Explain how cannabis can help Alzheimer's patients; Point out the importance of legalizing Cannábis sativa L. for medicinal purposes; describe the pharmacological characteristics of Cannábis sativa L. and its performance in the organism and, warn about the correct and legal way of using the use of

cannabis. This is a bibliographic review with the objective of gathering information in order to analyze and clearly describe the combination of these ideas, according to the approach of the theme.

KEYWORDS: Cannabis; Cannabidiol, Alzheimer's Treatment.

1 | INTRODUÇÃO

A *Cannabis sativa L.* é uma planta herbácea subespontânea com propriedades medicinais, vinda da Península Ibérica, com um enorme potencial terapêutico devido a seus compostos canabinóides e, apesar de possuir uma variedade fenotípica, é a única espécie reconhecida dentro da sua família. A espécie foi classificada taxonomicamente pela primeira vez no ano de 1753, por Corolus Linnaeus, um botânico sueco. A mesma é de espécie anual angiospérmbica dicotiledónea, com floração que apresenta características dióicas, mas também podendo ser monóica, apresentando flores de ambos os sexos na mesma planta. A planta cresce semelhante a um arbusto, com folhas densas e pegajosas, caules fibrosos e ereto que variam de 0,2 a 6 metros de altura, porém a maioria das plantas podem atingir de 1 a 3 metros de altura (RODRIGUES, R., 2019).

Registrada pelos chineses a mais de 400 anos, a cannábis é uma das plantas medicinais mais antigas do mundo, contendo registros de seu uso na antiga Pérsia e nas sociedades árabes como sedativo ou analgésico. Sua utilização se alastrou para o ocidente e, no ano de 1563, um médico português chamado Garcia de Orta, relatou suas propriedades medicinais em seu livro de nome: *Colóquio dos simples, drogas e coisas medicinais da Índia*. Na Europa, seu uso medicinal só ocorreu em 1830. Algumas dificuldades com a absorção errática criaram problemas e isso gerou dificuldade em sua aceitação como planta medicinal, causando barreiras legais, resultando na exclusão da canábis da farmacopeia americana em 1941 e de seu uso medicinais em outros países (FONCECA, B.; et al., 2019).

A cannábis e suas substâncias derivadas sempre geram uma grande discussão, porém, o grupo que a defende e que possuem interesses em comum têm pouca força e poder. Segundo Cristovam Buarque, o relator do Parecer da Representação de Direitos Humanos, "...é um absurdo omitir a milhares de crianças e adultos o acesso a um medicamento de que necessitam para um mínimo de conforto e diminuição de dor". De acordo com a Sugestão nº 8 de 2014, deve-se permitir o uso da cannábis para fins recreativos, industrial e também para fins medicinais. Isso, de acordo com cada caso. Há comprovação que a cannábis traz de volta gestos pequenos que para família tem grande significado, um exemplo disso são os casos de epilepsia e Alzheimer, pacientes que fazem uso da cannábis e seus derivados conseguem retomar a dar um pouco de "atenção", a vestir-se sozinha, e torna-se mais perceptível com tudo ao seu redor (BEZERRA, G., 2019).

O consumo da Cannabis vem crescendo consideravelmente nos últimos tempos,

jovens e adolescentes vem a utilizando de forma abusiva, tendo sua prevalência de uso inferior apenas ao álcool e ao cigarro, fazendo com que seja considerada a droga ilícita mais utilizada em todo o mundo (MATOS, A., et al., 2017).

Por não causar consequências graves a saúde humana a cannábis é considerada uma droga leve e é devido a isso que há um vasto número de usuários, comparada a outras drogas ilícitas. Observando os usuários que fazem uso desta planta pode-se notar um efeito eufórico ou depressor, quando utilizados em doses baixas, já em doses altas, pode levar a alucinações, paranoia, estado de pânico, isso, dependendo do organismo de cada pessoa (MATOS, A., et al., 2017).

Estudos indicam que o uso de maconha diminui alguns sintomas associados aos distúrbios do Alzheimer. O uso de cannábis e de seus derivados diminuem a dor, a espasticidade em pessoas com esclerose múltipla, diminui o tremor, a rigidez, a dor em alguns pacientes, melhorando a qualidade de vida dos mesmos, também os dando apetite. O uso de cannabis é muito comum em indivíduos com esquizofrenia, porém seu consumo é um fator de risco. Seu uso muitas vezes piora o transtorno bipolar, mesmo não havendo evidências de que os pacientes bipolares tirem benefícios do uso da cannabis. Já nos estágios finais dos pacientes que sofrem com Alzheimer, os produtos e derivados da maconha podem melhorar a ingestão de alimentos, a qualidade do sono e diminuir a agitação (SURYADEVARA; et al., 2017).

Esta pesquisa tem como objetivo trazer conhecimento acerca da utilização da Cannábis sativa L. e seus derivados em pacientes com Alzheimer; Explicar como a cannábis pode ajudar os pacientes com Alzheimer; Apontar a importância da legalização da Cannábis sativa L. com fins medicinais; descrever as características farmacológicas da Cannábis sativa L. e sua atuação no organismo e, alertar sobre a forma correta e legal do uso do uso da cannábis.

2 | MÉTODO

O presente estudo é do tipo descritivo, tratando-se de uma pesquisa documental, apresentado em revisão de literatura, que tem por objetivo observar, registrar, correlacionar fatos ou fenômenos diversos, sem manipular, com o intuído de descobrir com a máxima precisão possível a frequência com que esse fenômeno ocorre e sua conexão com os outros, assim como com sua natureza e características, procurando conhecer as situações que acontecem na vida social, econômica, política e demais aspectos do comportamento do ser humano, tanto isolado como em seus grupos e em suas comunidades diversificadas, cujo não se tem registros (MANZATO, SANTOS, 2012).

Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, que tem por objetivo verificar publicações de autores diferentes e reuni-las a fim de analisar e descrever de forma clara a junção dessas ideias, de acordo com a abordagem do tema. A pesquisa foi realizada

a partir de artigos científicos arquivados na base de dados da Scientific Electronic Library Online (SciELO), através de periódicos online como BVS (biblioteca virtual de saúde), Pubmed, LILACS e Medline, a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos originais, até 05 anos, português, inglês e espanhol que estejam dentro da temática estudada, terapia de Alzheimer com cannabis sativa, com os descritores: Cannábis e Alzheimer e, Cannabis and Alzheimer.

3 I DESENVOLVIMENTO

3.1 O Alzheimer

Segundo a Organização Mundial de Saúde OMS) e a Associação Internacional de Doenças de Alzheimer (ADI), existe uma estimativa de que há 35,5 milhões de pessoas com demência no mundo e, esse número pode dobrar a cada 20 anos, podendo chegar a 65,7 milhões até 2030 e assim sucessivamente, pois a cada 4 segundos, um novo caso de demência é diagnosticado. Demência é um termo empregado ao indivíduo que geralmente apresenta sinais de doenças cerebrais, que causam uma destruição ou perdas das células cerebrais. Essas perdas de células cerebrais deveriam acontecer como um processo natural, porém, em indivíduos com demência esse processo acontece de forma mais rápida que o normal e isso faz com que a pessoa aja de diferente, devido o cérebro da mesma (FERREIRA, A.; et al., 2016).

Entre as principais doenças degenerativas que envolve demência pode-se citar o Alzheimer. O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa associada principalmente a idade, onde a pessoa com essa deficiência progressiva apresenta manifestações cognitivas e neuropsíquicas que resultam em uma eventual incapacitação irreversível. A doença do Alzheimer possui sua principal característica, a morte dos neurônios, que leva ao encolhimento do cérebro, especificamente o córtex que é responsável pela memória e as principais atividades intelectuais do ser humano, gerando consequentemente, perdas de suas funções. No hipocampo, a proteína que é afetada no córtex que causa o Alzheimer chama-se Tau, a mesma é responsável pela destruição do neurônio, transmitindo de um neurônio para outro, como um contágio (FERREIRA, A.; et al., 2016).

O Alzheimer é uma forma de demência, porém não é necessariamente originada pelos mesmos fatores que originam as outras formas de demência e sua causa real ainda não foi descoberta. Sabe-se que é uma doença que afeta principalmente a população idosa. A medida que a expectativa de vida cresce o número da população de idosos também, havendo uma maior prevalência da doença de Alzheimer, e, de acordo com o censo do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) numa pesquisa realizada em 2010, aponta que para uma população de 190 732 694 pessoas, sendo que os idosos acima de 60 anos, foi o grupo que mais cresceu na última década, representando 12,1% da

população brasileira, com a incidência de 100 mil novos casos por ano, se tornando um fenômeno mundial (FERNANDES; ANDRADE, 2017).

3.2 Diagnóstico da doença de Alzheimer

Por ser uma doença degenerativa que afeta os neurônios, a doença de Alzheimer diminui a expectativa de vida entre 5 a 10 anos, e além de afetar o funcionamento biológico do indivíduo, suas condições gerais, sintomas do quadro, põe a pessoa com a doença em situações sociais complicadas, muitas vezes é alvo de preconceito, se tornando uma doença social (MARINS; HANSEL; SILVA, 2016).

Assim como não se sabe a causa da doença do Alzheimer não existe um tratamento específico, havendo apenas formas de intervenções baseadas em pressupostos multidisciplinar, preventivo e sintomático, como tratamentos psicossociais, terapia comportamental e tratamento medicamentoso, com intuído apenas de melhorar a qualidade de vida do indivíduo com Alzheimer (MENDES; SANTOS, 2016).

A doença de Alzheimer na abordagem clínica é dividida em dois subgrupos, dependendo do seu tempo de início, antes dos 65 anos, forma precoce, caracterizada pelas rápidas perdas das funções cognitivas, sendo mais raras de acontecer e onde há um acometimento familiar em sucessivas gerações devido a transmissão padrão de um autossômico dominante ligado aos cromossomos 1,14 e 21, correspondendo apenas a 10% do total, segundo estudos realizados no Brasil e no mundo (OLIVEIRA, L.; BATISTA, F., 2018).

Os especialistas buscam diagnosticar o Alzheimer na fase inicial, para tentar fazer com que o paciente tenha uma melhor qualidade de vida assim como mais longa e para sucesso do tratamento, pois como se trata de uma doença degenerativa, quanto mais tempo se leva pra diagnosticar, mais a doença evolui e mais tecido cerebral é comprometido, podendo perder a memória, concentração, capacidade de executar tarefas, mudando o comportamento, gerando incontinência, tornando o paciente agressivo, causando desorientação no espaço e no tempo (FERIANI, D., 2017).

Rodrigues e Jacobus (2009) explicam:

Um impasse contemporâneo é diferenciar as alterações cognitivas próprias do envelhecimento normal das manifestações das fases iniciais dos transtornos da DA. Entre diversas propostas conceituais, destaca-se o comprometimento cognitivo leve (CCL). Embora essa proposta seja uma categoria heterogênea do ponto de vista do prognóstico, nela se encontram os indivíduos com alto risco de evoluírem para demência nos anos subseqüentes a esse diagnóstico. Por esta razão, o CCL tem recebido grande destaque nas pesquisas que envolvem as manifestações pré-clínicas da Doença de Alzheimer. O CCL é incerto, podendo reverter para um estado normal enquanto outros podem evoluir para a DA ou outras demências.

O diagnóstico do Alzheimer baseia-se na história clínica sugestiva, por exemplo, observação da perda de memória, na tentativa de se comunicar, capacidade de reconhecer e identificar objetos e etc. Alguns exames laboratoriais e de neuroimagem (exemplo: volumetria do hipocampo), e neuroimagem funcional (exemplo: espectroscopia por ressonância magnética), ajudam na tentativa de diagnosticar o mais rápido possível e ajudando o médico a tomar a medida mais cabível para o tratamento (OLIVEIRA, L.; BATISTA, F., 2018).

3.3 Uso do canabidiol no tratamento de pessoas com Alzheimer

Não se sabe de fato a causa do Alzheimer, ressaltando a importância de novas formas de tratamento para a doença. Os medicamentos para o tratamento paliativo do Alzheimer são caros e as vezes insuficientes pelo SUS (Sistema Único de Saúde). O composto terapêutico canabidiol da Cannabis tem alto potencial de recuperação de memória, apresentando-se como uma promissora alternativa no tratamento de pacientes com Alzheimer, melhorando no comportamento e nos sintomas na cognição, agindo no processo neurodegenerativo da doença de Alzheimer, necessitando de estudos que comprove a real eficácia de seu uso nos pacientes (BARBOSA, M. et al., 2020).

A indústria farmacêutica vem estudando junto com diversos centros de pesquisa o uso do canabidiol, devido suas propriedades terapêuticas, neuroprotetoras, anti-inflamatórias, atioxídantes e características psicoativas. Pois diversas pesquisas mostram bons resultados na redução ou remoção no impacto da inflamação, acúmulo de oxigênio e declínio das células cerebrais, em um estudo *in vivo* realizado em camundongos (CAMARGO FILHO, et al. 2019).

4 | CONCLUSÕES

Pode-se concluir que, ainda são necessárias muitas pesquisas que comprovem a eficácia do uso do canabidiol, da planta Cannabis no tratamento de pacientes com Alzheimer se mostrando uma promissora alternativa terapêutica, ressaltando a necessidade de pesquisas na área. Pois pessoas com a doença de Alzheimer sofrem, assim como seus familiares, a família é essencial nessa fase e também na identificação dos sintomas iniciais, pois ajudam no diagnóstico precoce. O diagnóstico precoce e decisivo no tratamento da doença de Alzheimer permite o manejo imediato dos sintomas reversíveis. Vale ressaltar a importância do cuidar desses pacientes, pois não é uma doença de fácil entendimento, necessitando de responsabilidade dos familiares e cuidadores. O cuidar melhora a qualidade de vida do mesmo, prolongando também seu tempo de vida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela proteção e pelas oportunidades que me concedeu ao longo da vida. A minha mãe e irmãos que sempre estiveram ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória, aos meus colegas de curso, com quem convivi intensamente durante os últimos anos, pelo companheirismo e pela troca de experiências que me permitiram crescer não só como pessoa, mas também como formando. Agradeço também a Unifavip e a todos os professores do meu curso pela elevada qualidade do ensino oferecido em especial ao meu orientador.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, Gabriela Araujo Viana. A LEGALIZAÇÃO DA CANNABIS PARA FINS MEDICINAIS. **Efersa**, Mossoró, v. 1, n. 1, p. 8-20, out. 2019.
- FONSECA, Bruno M.; SOARES, Ana; TEIXEIRA, Natércia; CORREIA-DA-SILVA, Georgina. Canábis e Canabinoides para Fins Medicinais. **Rev Port Farmacoter**, [s.i.], v. 1, n. 11, p. 21-31, out. 2019.
- MANZATO, Antonio José; SANTOS, Adriana Barbosa. A elaboração de questionários na pesquisa quantitativa. São Paulo: **Departamento de Ciência de Computação e Estatística**, 2012.
- MATOS, Rafaella L. A. et al. O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p.786-814, 2017. Disponível em: <<http://rvq.sbj.org.br/imagebank/pdf/v9n2a24.pdf>> acesso em: 04 out. 2019.
- RODRIGUES, Rita Fernandes Barata. MERCADO DA CANÁBIS COM USO TEAPÊUTICO NO MUNDO: PERSPECTIVAS PARA PORTUGAL. **Egas Moniz**, [s.i.], p. 3-41, out. 2019.
- SURYADEVARA, Uma; BRUIJNZEEL, Dawn M.; NUTHI, Meena; JAGNARINE, Darin A.; TANDON, Rajiv; BRUIJNZEEL, Adriaan W.. Pros and Cons of Medical Cannabis use by People with Chronic Brain Disorders. **Current Neuropharmacology**, [s.i.], v. 15, n. 6, p. 300-345, 31 jul. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x14666161101095325>.
- TABACH, Ricardo. Et al., SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA EM PLANTAS MEDICINAIS. **Planvi**, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 1-4, dez. 2019.
- FERNANDES, Janaína da Silva Gonçalves; ANDRADE, Márcia Siqueira de. REVIEW ON ALZHEIMER'S DISEASE: diagnosis, evolution and cares. **Psicologia, Saúde & Doença**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 131-140, 14 mar. 2017. Sociedad Portuguesa de Psicología da Saude. <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180111>.
- FERREIRA, A. P.; CASTRO, A. K.; LIMA, E. A.; MARQUES, I. S.; OLIVEIRA, K. M. S.; MACIEL, R. S.; BEZERRA, M. A. Doença de Alzheimer, **Mostra Interdisciplinar do curso de Enfermagem**, Vol 2, Num 2, Dez., Quixadá, 2016.

MARINS, Aline Miranda da Fonseca; HANSEL, Cristina Gonçalves; SILVA, Jaqueline da. Behavioral changes of elderly with Alzheimer's Disease and the burden of care for the caregiver. **Escola Anna Nery - Revista de Enfermagem**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 20-55, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/1414-8145.20160048>.

MENDES, Cinthia Filgueira Maciel; SANTOS, Anderson Lineu Siqueira dos. O cuidado na doença de Alzheimer: as representações sociais dos cuidadores familiares. **Saúde e Sociedade**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 121-132, mar. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902015142591>.

OLIVEIRA, L.; BATISTA, F., A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DOENÇA DE ALZHEIMER,

FERIANI, Daniela. Pistas de um cotidiano assombrado: a saga do diagnóstico na doença de alzheimer. **Ponto Urbe**, [S.L.], v. 1, n. 20, p. 13-41, 30 jun. 2017. OpenEdition. <http://dx.doi.org/10.4000/pontourbe.3510>.
(FERIANI, D., 2017).

BARBOSA, Michael Gabriel Agustinho; BARROS, Émerson Felipe Araújo; LIMA, Gabriela Rodrigues de; SILVA, Gabriel Ferreira da; SOUZA, Pâmella Grasielle Vital Dias de. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 22-111, 12 jul. 2020. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6073>.

CAMARGO FILHO, Marcelo Ferrari de Almeida; ROMANINI, Aline Puzzi; PYRICH, Beatriz Cavalheiro; PEDRI, Erica; FONTOURA, Giovanna Correa; ZORRER, Luís Augusto; GIANINI, Vitoria Diana Mateus de Almeida Gonçalves Viktor Cleto Moraes; MÜLLER, Juliane Centeno. Canabinoides como uma nova opção terapêutica nas doenças de Parkinson e de Alzheimer: uma revisão de literatura. **Rev Bras Neurol.**, Curitiba, v. 2, n. 55, p. 17-32, dez. 2019.

CAPÍTULO 14

ANÁLISE QUANTITATIVA DE POLIFARMACIA EM CLIENTES IDOSOS DE UM POSTO DE DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS DA CIDADE MARAIAL - PE

Data de aceite: 04/02/2021

Genyslandia Karina Oliveira da Silva

Centro Universitário do Vale do Ipojuca,
UNIFAVIP / Wyden
Caruaru- PE
<http://lattes.cnpq.br/3859605879220154>

Maria Gerlandia Oliveira da Silva

Centro Universitário do Vale do Ipojuca,
UNIFAVIP / Wyden
Caruaru- PE
<http://lattes.cnpq.br/8260524796599846>

Tibério Cesar de Lima Vasconcelos

Centro Universitário do Vale do Ipojuca,
UNIFAVIP / Wyden
Caruaru- PE
<http://lattes.cnpq.br/5935237427393091>

Projeto a ser apresentado, como parte dos requisitos para obtenção da aprovação na disciplina de TCC 2 sob orientação da Prof. Ms. Tibério Cesar de Lima Vasconcelos.

RESUMO: A polifarmácia é uma prática bastante comum entre os idosos, mas os estudos sobre essa temática ainda são escassos, os estudos existentes já identificam sua ligação com diversas reações adversas. O objetivo principal dessa pesquisa é identificar quais os fatores que estão relacionados a polifarmácia e suas variáveis em idosos. Compreendendo que a polifarmácia deixa os idosos mais vulneráveis aos efeitos

colaterais, além das possíveis reações adversas, pois se eleva diante do uso de medicamentos inadequados. Logo, os riscos da polifarmacia têm mais incidência nesta faixa etária. Foi possível observar que há uma incidência da prática de polifarmacia e também o uso de medicamentos sem prescrição, dessa forma, é de suma relevância a atuação do farmacêutico na assistência e promoção da saúde em todas as comunidades.

PALAVRAS - CHAVE: Medicamentos; Farmacêutico; Compreensão.

POLYPHARMACY QUANTITATIVE ANALYSIS IN SENIORS CLIENTS FROM A MEDICINE DISTRIBUTION CENTER AT THE MARAIAL CITY - PE

ABSTRACT: The polypharmacy is a really common practice among seniors, but the studies about the subject are scarce, existing studies had found a connection to adverse reactions. The main goal of this research is to identify the factors related to polypharmacy and their variable on seniors. Absorbing that polypharmacy let seniors more vulnerable to the collateral effects, also to adverse reactions, because there is an elevation of consumption of inadequate medicine. Therefore, the risks of polypharmacy are more incidence in this age range. It was possible to observe that there is an incidence of the practice of polypharmacy and also the use of over-the-counter medications, thus, the role of the pharmacist in assisting and promoting health in all communities is extremely relevant.

KEYWORDS: medicines; pharmaceutical;

understanding.

1 | INTRODUÇÃO

A prestação de cuidados em saúde é algo de grande complexidade e deve existir um equilíbrio fundamental entre benefícios e riscos que coexistem no decorrer de todo o processo, com o intuito de possibilitar ao paciente seu bem-estar total (DONABEDIAN, 2013). A segurança do paciente, pode ser compreendida como a diminuição do risco e dano desnecessário, no que tange os cuidados e meios a ele destinados, e é considerada um fator de prioridade na qualidade dos sistemas de saúde mundialmente. No contexto farmacêutico, a relação inadequada entre diagnóstico e tratamento prescrito, o uso errado de medicamentos e problemas de comunicação entre médicos e pacientes, especialmente as informações acerca do uso de outros medicamentos, podem ser letais (MIRA et al, 2013).

A presença do farmacêutico dentro desse estabelecimento de saúde, de acordo com a Lei 13021/14, é insubstituível, pois é de sua responsabilidade todas as etapas que envolvem o medicamento, principalmente realizar orientações e acompanhamento farmacoterapêutico. (MARQUES, VALE e NOGUEIRA, 2011)

Os resultados da utilização de muitos fármacos têm impacto direto no cenário clínico e econômico do indivíduo, sendo responsável, na maioria dos casos, pela elevação de reações medicamentosas graves e de ocasionar interações medicamentosas, podendo ocasionar, também, toxicidade cumulativa. Fatores que podem ser decorrentes do uso excessivo de fármacos, erros na ingestão de medicamentos, e, consequentemente, diminuição da aderência ao tratamento, principalmente em idosos (ARAUJO et al, 2013).

A associação errada de medicamentos consiste em um problema alarmante para os sistemas de saúde, vista como ação onerosa (BUSHARDT, 2018). Conforme a Organização Mundial de Saúde, aproximadamente 50% dos portadores de doenças crônicas não exercem de forma adequada os tratamentos farmacológicos, 4% a 5% das internações em hospitais são decorrentes de eventos adversos preveníveis e uma média de 30% de consultas de emergência são ocasionados por problemas associados a remédios, e muitos deles podem ser evitados (NASCIMENTO et al, 2017).

Se os medicamentos usados por idosos estão apropriados, é necessário levar em consideração as reações adversas que podem ocorrer e interferir de algum modo na forma viver do idoso. Todos os fármacos possuem fatores mais relevantes da atenção à saúde do idoso, no entanto, pela a sua farmacodinâmica e à farmacocinética próprias da sua natureza, tais cuidados são fundamentais (CASSONI, 2011).

Diante deste contexto a polifarmácia, é considerada um problema de saúde pública, visto que as reações adversas e/ou intoxicações decorrentes dessa prática levam o paciente as unidades de saúde, para a reversão do quadro clínico. Sendo um desafio para

o profissional de saúde, em especial, para o farmacêutico, identificar a automedicação em pacientes, principalmente idosos, que são mais suscetíveis aos eventos prejudiciais (SECOLI, 2010).

Sendo assim, esse trabalho tem o objetivo principal de analisar a polifarmácia em indivíduos idosos no município de Maraial-PE. E por meio dessa pesquisa, delinear o perfil sociodemográfico dos participantes, investigando o uso de medicamentos dos mesmos e relacionando com algum tipo de polifarmácia.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo de descritivo e exploratório, com abordagem quantitativa avaliando pacientes idosos que utilizam medicamentos de uso contínuo em um posto de medicamentos na cidade de Maraial – PE. Buscando compreender os aspectos da polifarmácia nesta população.

Esta pesquisa foi realizada de acordo com a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, tendo o projeto sido aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da UniFavip sob CAAE nº 32800220.6.0000.5666 e parecer nº 4.082.800. Obedecendo todas as normas sanitárias de distanciamento social devido a pandemia do Sars-Cov2 do ano de 2020.

Local do Estudo

O estudo foi realizado CentroFarma no Município de Maraial, localizada na Avenida Salvador Teixeira, 168A, CEP 55405-000 – Centro, no município de Maraial- PE, aplicou-se a pesquisa durante os meses de agosto e setembro de 2020.

População de Estudo

O universo caracterizado para efeito desta investigação foi composto por 50 indivíduos homens e mulheres idosos, pacientes da CentroFarma posto de medicamentos localizado na cidade Maraial - PE. A amostragem realizada foi por conveniência e todos os participantes que atendiam os critérios de inclusão assinaram um termo de consentimento livre esclarecido – TCLE

Processamento e Análise dos Dados

Os resultados coletados foram inseridos em banco de dados próprio, confeccionado para esta finalidade. Após coletados e registrados, os dados foram armazenados, organizados e tabulados em uma planilha eletrônica no programa Microsoft Excel 2010 e MiniTab17.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos Demográficos

A partir da pesquisa in loco, na tabela 1, foram levantados os dados, sobre o perfil demográfico temos o seguinte: 50% (n=25) dos pesquisados são mulheres e 50% (n=25) são homens. Além disso, a maioria dos entrevistados são aposentados 32% (n=16) e donas de casa 30% (n=15). Sobre o grau de instrução temos, 50% (n=25) com o primeiro e segundo grau, apenas, 4% (n=2) com nível superior e 44% (n=23) analfabetos.

Nos fatores sociodemográficas revelou associação com sexo feminino (FLORES et al, 2015) e idade superior a 80 anos (SANTOS, 2013; CONFORTIN et al, 2017). Independente do aspecto econômico, os estudos apontam uma dominância maior de polifarmácia em mulheres, e isso é resultado de um contexto onde as mulheres têm maior expectativa de vida em relação aos homens e assim passam por mais processos de doenças crônicas, além disso são afetadas mais com problemas de saúde não fatais e tem uma maior consciência sobre sua saúde, buscando mais profissionais de saúde, consequentemente mais prescrições. (ROZENFELD, 2013)

Sexo/Profissão	Feminino (%)	N	Masculino (%)	N	Total
Agricultor	0	0	18	9	9
Aposentado	12	6	20	10	16
Empresário	4	2	2	1	3
Do Lar	30	15	0	0	15
Mecânico	0	0	2	1	1
Motorista	0	0	8	4	4
Professor	4	2	0	0	2
Sexo/Escolaridade	50	25	50	25	50
Fundamental	14	7	26	13	20
Médio	4	2	6	3	5
Superior	4	2	0	0	2
Analfabeto	28	14	18	9	23
	50	25	50	25	50

Tabela 1. Características socioeducacionais dos indivíduos entrevistados

Na tabela 2 foram avaliadas as principais patologias que acometiam os participantes, com o intuito de destacar a doença em si e relacioná-la ao desenvolvimento de várias outras doenças, principalmente na faixa etária estudada, e são vistos como causas de elevação nos riscos para a mortalidade precoce (SANTOS et al, 2018).

O controle do peso e a mudança nos hábitos de vida devem ser aderidos, no entretanto, vale ressaltar que o tratamento por medicamentos como por exemplo para redução dos níveis de glicose e da hipertensão são cruciais. Ambos, podem ser uma boa adesão no longo prazo, e conseguem controlar o índice glicêmico e anulando o surgimento ou redução das graves complicações da diabetes (SCHAAN et al 2014).

Sexo/Patologia	Sim				Não			
	Feminino	Masculino	N	%	Feminino	Masculino	N	%
Hipertensão	23	20	43	86	2	5	7	14
Psiquiatrícios	1	1	2	4	24	24	48	96
Coronária	5	8	13	26	20	17	37	74
Dislipidemia	9	11	20	40	16	14	30	60
Osteoporose	1	1	2	4	24	24	48	96
Gastrite	2	3	5	10	23	22	45	90
Alergia	1	0	1	2	24	25	49	98
Insônia	3	0	3	6	22	25	47	94
Hipertireoidismo	2	2	4	8	23	23	46	92
Trombose	1	0	1	2	24	25	49	98
Glaucoma	3	4	7	14	22	21	43	86
Diabetes	14	13	27	54	11	12	23	46
Labirintite	1	1	2	4	24	24	48	96

Tabela 2. Principais patologia descritas segmentado por sexo dos indivíduos entrevistados

No gráfico 1 observa-se a contagem de indivíduos que declararam fazer automedicação, os dados levantados são bastante alarmantes, entre os entrevistados 45 responderam praticar automedicação o que corresponde a 90%, ou seja, uso sem prescrição. De acordo com a Anvisa (2012) uso de remédios de maneira incorreta pode trazer, ainda, consequências como dependência e até a morte.

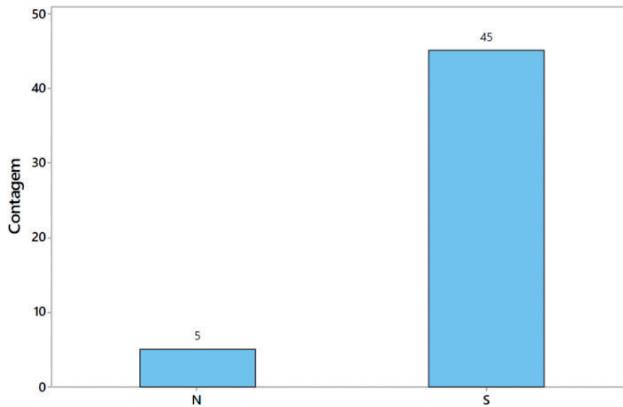


Gráfico 1. Contagem dos entrevistados em relação a compra de medicamento sem prescrição.

No gráfico 2 pode ser observado que a indicação de medicamentos parte em 50% ($n=25$) dos casos de vizinhos, amigos e parentes e 50% ($n=25$) disseram não fazem uso de medicamentos sem prescrição.

Quando comparada à literatura, a indicação é maior por vizinhos, ao contrário do estudo de Pereira e colaboradores (2017) onde o uso de medicamentos em incide com indicações na população idosa (variando entre 25 e 36%) (PEREIRA et al 2017).

De acordo com Vieira et al. (2010), existe uma necessidade de uma educação contínua dos profissionais de saúde para a prescrição racional, além da prevenção de possíveis agravos que podem ser ocasionados devido o consumo inapropriado de medicamentos no idoso.

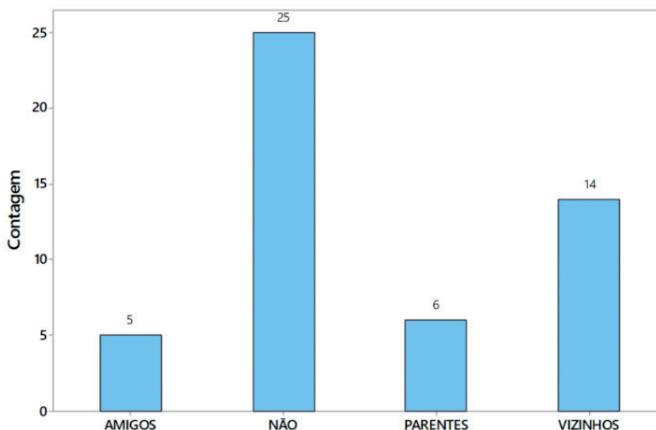


Gráfico 2. Contagem de entrevistados que relataram origem da indicação de medicamentos consumidos.

No gráfico 3 foi questionado sobre se havia combinação de medicamentos e 92% (n=46) responderam não realizar. Na literatura foi possível encontrar as combinações de hidroclorotiazida, losartana, metformina, propranolol e simvastatina (CARVALHO et al, 2012). Ao compararmos com outros estudos, (FLORES et al 2015) consolida esses dados expressivos sobre combinação de medicamentos, onde pode-se observar que essa faixa etária, há visivelmente um conjunto maior de medicamentos utilizados no seu cotidiano, ou seja, o idoso sofre de mais de uma doença e seu tratamento é feito por meio medicamentos isolados.

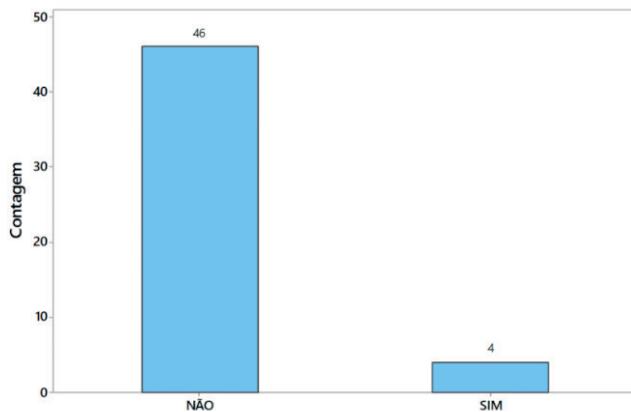


Gráfico 3. Contagem de entrevistados em relação a ter feito combinação de medicamentos

No gráfico 4 observa-se que a contagem de indivíduos que declararam realizar interrupção do tratamento foi de 88% (n=44). De acordo com Carvalho et al, (2012), os efeitos colaterais e o preço são as principais motivações. Além de não melhora das queixas do paciente, ou até a sua melhora rápida, o preço do medicamento e as reações adversas. Muitos pacientes têm dificuldade de entender a receita para segui-la, principalmente os polimedicados, que precisam usar vários remédios.

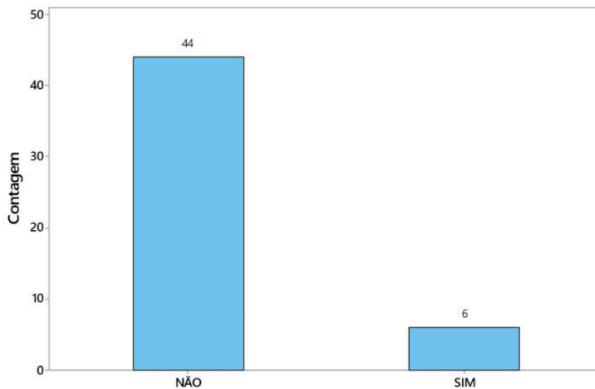


Gráfico 4. Contagem de entrevistados que declararam já ter interrompido a utilização de medicamento.

No gráfico 5 pode ser observada a resposta ao questionamento sobre qual a reação dos entrevistados quanto a sobre de medicamentos e 64% (n=32) responderam que apenas jogam fora, 34% (n=17) disseram guardar os medicamentos e 2% (n=1) disse continuar a tomar até o fim das unidades.

Os remédios administrados nas residências ao passar pela validade podem ocasionar riscos à saúde, além do risco de ser ingeridos por crianças ou idosos. No entanto, um dano mais grave está no descarte dessas medicações ocasionando a degradação do meio ambiente ocasionando uma escassez de informação, pois boa parte da sociedade não comprehende que não se descartar no lixo comum ou no vaso sanitário, pois os mesmos não são os destinos corretos para estes produtos (EICKHOFF; HEINECK; SEIXAS, 2009).

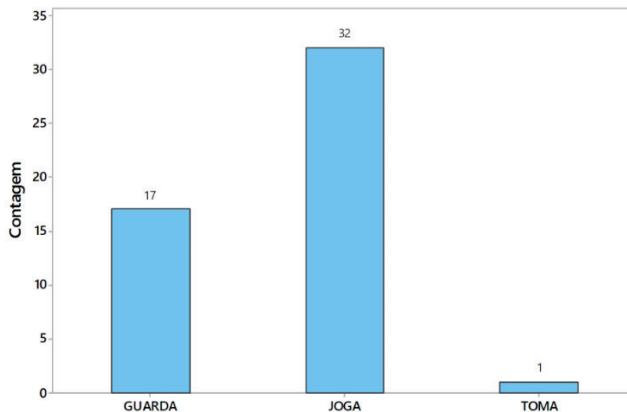


Gráfico 5. Ação dos entrevistados com relação à sobra de medicamentos utilizados em outros tratamentos

4 | CONCLUSÃO

A média de uso de medicamentos por idosos em Maraial-PE (na amostra da pesquisa) identifica-se que a prevalência de polifarmácia e os aspectos a ela relacionados são semelhantes aos estudos em outras regiões do país, demonstrando que há um padrão uniforme na polifarmácia e nos seus fatores, entre diversas populações. Normalmente, a escassez de protocolos clínicos e a facilidade em acessar aos medicamentos, seja pelo Sistema Único de Saúde (SUS) quanto pelas farmácias privadas, podem contribuir para a prática de polifarmácia na população idosa.

Tal hábito, é fundamental, levando em consideração que a maioria dos idosos possuem múltiplas comorbidades e necessita do uso de inúmeros medicamentos para controlá-las e coibir agravos. Essa prática não é apenas a prescrição e/ou o uso de medicamentos inadequados, mas uma análise mais detalhada e o acompanhamento desse perfil de idosos é essencial.

O papel do farmacêutico, se dá através da prática educativa induzidas nas rotinas para o autocuidado, atualmente, o trabalho educativo tem bastante impacto, pois os estilos de vida modificaram bastante, o sedentarismo cresceu, a alimentação mudou, que são os principais contribuidores pelo aumento dos diabéticos. E esses fatores podem ser alterados por meio de intervenções e políticas públicas para alcançar e sensibilizar na adesão de novos hábitos de vida, sobre os perigos que o diabetes pode acarretar se não for controlado a glicemia, por exemplo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos imensamente a Deus por ter nos dados forças, saúde e disposição para concluirmos essa etapa em nossas vidas. Sem Ele nada seria possível. Agradecemos aos nossos familiares e amigos, que nunca deixaram faltar palavras de força, incentivo e otimismo ao longo da nossa jornada acadêmica. A todos os professores que fizeram parte dessa jornada e especialmente ao nosso orientador Tibério Vasconcelos por toda confiança e dedicação na elaboração desse projeto o nosso muito obrigada.

REFERÊNCIAS

Aziz MM, Calvo MCM, d'Orsi E. **Medicamentos prescritos aos idosos em uma capital do Sul do Brasil e a Relação Municipal de Medicamentos.** Cad Saúde Pública 2012; 28: 52-64

CASSONI, T. C. J. **Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do município de São Paulo – Estudo SABE – Saúde, Bem Estar e Envelhecimento.** 94 f. 2011. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública para Obtenção do Título de Mestre em Ciências. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Confortin SC, Schneider IJC, Antes DL, Cembranel F, Ono LM, Marques LP, et al. **Condições de vida e saúde de idosos: resultados do estudo de coorte EpiFloripa Idoso.** Epidemiol Serv Saúde 2017; 26(2): 305-17.

Flores LM, Mengue SS. **Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil.** Rev Saúde Pública 2015; 39: 924-9.

FLORES, L. M.; MENGUE, S. S. **Uso de medicamentos por idosos em região do sul do Brasil.** Rev. Saúde Públ., v.39, n.6, p.924-929, 2015.

Galato D, Silva ES, Tiburcio LS. **Estudo de utilização de medicamentos em idosos residentes em uma cidade do sul de Santa Catarina (Brasil): um olhar sobre a polimedicação.** Ciênc Saúde Coletiva 2010; 15: 2899-905.

Loyola Filho AI, Uchoa E, Lima-Costa MF. **Estudo epidemiológico de base populacional sobre uso de medicamentos entre idosos na Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.** Cad Saúde Pública 2016.

Martins GA, Acurcio FA, Franceschini SCC, Priore SE, Ribeiro AQ. **Uso de medicamentos potencialmente inadequados entre idosos do Município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil: um inquérito de base populacional.** Cad Saúde Pública 2015; 31: 2401-12.

OLIVEIRA, C.A.P. et al. **Caracterização dos medicamentos prescritos aos idosos na Estratégia Saúde da Família.** Cad. Saúde Públ., Rio de Janeiro, v.25, p.1007-1016, maio. 2009.

PEREIRA et al, **Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional.** Rev Bras Epidemiol, 2017; 20(2): 335-344.

Rozenfeld S. **Prevalência, fatores associados e mau uso de medicamentos entre os idosos: uma revisão.** Cad Saúde Pública 2003; 19: 717-24.

SANTOS, M.; ALMEIDA, A. **POLIMEDICAÇÃO NO IDOSO.** Rev. Enferm. Referência. III Série, n.2, p. 149-72, dez, 2013.

SECHINATO, M. S. Bioética e Envelhecimento. In: SILVA, J. V. **Saúde do idoso e a enfermagem: processo de envelhecimento sob múltiplos aspectos.** São Paulo, Iatria. 2009.

SECOLI, S. R. **Polifármacia: Interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos.** Rev. Bras. Enferm., Brasília, v.63, n.1, p. 136-40, jan-fev. 2010.

Silveira EA, Dalastra L, Pagotto V. **Polypharmacy, chronic diseases and nutritional markers in community-dwelling older.** Rev Bras Epidemiol 2014; 17: 818-29

VERAS, R. A era dos idosos: Desafios Contemporâneos. In: SALDANHA, A.L. **Saúde do Idoso: a arte de cuidar.** 2. Ed. Rio de Janeiro: Interciêncie. p.3-10, 2004.

VIEIRA, T. S.V, et al. **Automedicação e polifarmácia do idoso.** FIEP Bulletin On-line, v. 80, n. 2, 2010.

Yunes J. **A dinâmica populacional dos países desenvolvidos e subdesenvolvidos.** Rev Saúde Pública 1971; 5: 129-50. 2.

CAPÍTULO 15

USO IRRACIONAL DE AINES PELA POPULAÇÃO IDOSA DO BAIRRO DIVINÓPOLIS, CARUARU-PE

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 03/11/2020

Suelem Maria da Silva Albuquerque

Centro Universitário do Vale do Ipojuca –
UNIFAVIP

Caruaru- Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/2731296154419073>

Ester Elaine Santos Torres

Centro Universitário do Vale do Ipojuca –
UNIFAVIP

Caruaru - Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/4073627700526254>

Lidiany da Paixão Siqueira

Centro Universitário do Vale do Ipojuca –
UNIFAVIP

Caruaru – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/5278145794151805>

RESUMO: O uso irracional de medicamentos por parte da população é um fator bastante preocupante, uma vez que o uso incorreto de medicamentos pode trazer consequências sérias a saúde, sendo, também, considerado um problema de saúde pública. Da população que faz uso indiscriminado de medicamentos, os idosos são considerados um grupo de risco, visto que a maioria desses pacientes são polimedicados, ou seja, fazem uso de um ou vários medicamentos de uso contínuo, o que pode ocasionar uma interação medicamentosa, acometendo um agravo do quadro clínico do paciente. Os anti-inflamatórios não esteroidais,

conhecidos como AINES, são medicamentos utilizados para diversos fins terapêuticos, proporcionam atividades anti-inflamatórias, antipirética e analgésica, sendo muito utilizado pela população, porém como todo medicamento, estes também devem ser utilizados com cautela, em especial os idosos. Nesse público, em questão, essa classe de medicamentos pode elevar a pressão arterial, diminuindo os efeitos dos anti-hipertensivos, caracterizando um quadro de interação medicamentosa, além de poder ocasionar problemas cardíacos, gastrointestinais, entre outros. Cabe ao farmacêutico através da atenção farmacêutica reduzir os casos de automedicação, bem como possíveis problemas decorrentes do uso irracional de medicamentos. Como os anti-inflamatórios são medicamentos de venda livre, conhecidos como MIPs, estão sob livre acesso para os pacientes. Não só estes como todos os medicamentos devem ser utilizados sob prescrição médica, ou agente prescritor, e orientação farmacêutica, avaliando sempre o tratamento correto para cada necessidade do paciente.

PALAVRAS - CHAVE: Uso irracional, medicamentos, atenção farmacêutica.

IRRATIONAL USE OF AINES BY THE ELDERLY POPULATION OF DIVINÓPOLIS NEIGHBORHOOD, CARUARU-PE

ABSTRACT: The irrational use of medicines by the population is a very worrying factor, since the incorrect use of medicines can have serious health consequences, being also considered a public health problem. Of the population that makes indiscriminate use of medications, the

elderly are considered a risk group, since most of these patients are polymedicated, that is, they use one or more medications for continuous use, which can cause a drug interaction, affecting an aggravation of the patient's clinical condition. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, known as NSAIDs, are drugs used for various therapeutic purposes, provide anti-inflammatory, antipyretic and analgesic activities, being widely used by the population, but like any medicine, these should also be used with caution, especially the elderly. In this public, in question, this class of medications can raise blood pressure, reducing the effects of antihypertensive drugs, characterizing a picture of drug interaction, in addition to causing heart, gastrointestinal problems, among others. It is up to the pharmacist through pharmaceutical care to reduce cases of self-medication, as well as possible problems arising from the irrational use of medicines. As anti-inflammatory drugs are over-the-counter drugs, known as MIPs, they are under free access for patients. Not only these but all medications should be used under medical prescription, or prescribing agent, and pharmaceutical guidance, always evaluating the correct treatment for each patient's needs.

KEYWORDS: Irrational use, medications, pharmaceutical attention.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), são considerados como uma das classes de medicamentos mais usados pela população, devido as suas capacidades terapêuticas. Os AINES possuem 3 principais efeitos terapêuticos, que são: efeito anti-inflamatório (atua reduzindo a inflamação), efeito analgésico (atua na redução e combate a dor), efeito antipirético (redução da febre). Os AINES agem inibindo a atividade enzimática da cicloxigenase (COX). Sem a ação da COX, ocorre uma redução na síntese de prostaglandinas e consequentemente menores chances de desencadear inflamações. (BANDEIRA, DAL e OLIVEIRA, 2013).

A venda desses medicamentos vem crescendo devido ao seu poder farmacológico. A prática de se auto medicar tem se tornado cada vez mais comum entre a população, sem levar em conta os riscos que pode trazer a saúde. (SILVA, DUARTE e RAIMUNDO, 2016).

Boa parte desses medicamentos são das classes dos medicamentos isentos de prescrição médica (MIP'S), o que leva a população a fazer uso sem prescrição, levando assim ao uso irracional. (PEDROSO e BATISTA, 2017).

A população não tem conhecimento dos perigos que o uso irracional desses medicamentos pode trazer. Podendo causar graves problemas à saúde, agravar doenças já existentes, ou até mesmo esconder uma doença, tudo isso devido aos efeitos adversos e interações com outros fármacos. (RANKEL, SATO e SANTIAGO, 2016).

A população idosa é considerada a que mais utiliza os AINES. Esses por sua vez podem interagir com outros medicamentos, provocando assim efeitos indesejados nos pacientes, como por exemplo: problemas gastrointestinais, hipertensão arterial, doenças renais e avanço de doenças cardiovasculares. Por este motivo a atenção deve ser dobrada quando se trata de pacientes idosos, pois muitas vezes são pacientes que fazem

uso de vários medicamentos pra diferentes finalidades, o que pode alterar os efeitos ou potencializar, prejudicando assim a saúde do paciente. (BANDEIRA, DAL e OLIVEIRA, 2013).

Vale salientar a importância do farmacêutico frente a esses problemas. Este profissional é apto para orientar e dispensar os medicamentos prescritos pelo médico, além de realizar acompanhamento farmacoterapêutico, proporcionado segurança e êxito no tratamento dos pacientes, se seguido de maneira correta. (THAIZE, 2019).

Portanto o trabalho tem como propósito, mostrar pra população, os riscos que o uso irracional dos AINES pode trazer, principalmente pelos idosos, por serem na maioria das vezes pacientes polimedicados, aumentando assim os riscos de interações. (CARVALHO, CARVALHO, e PORTELA, 2018).

METODOLOGIA

Tipo de estudo

O presente estudo foi do tipo quantitativo, através do levantamento de dados com base nos questionários obtidos.

Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada na Farmácia Divinópolis, situada no Bairro Divinópolis, na cidade de Caruaru- PE, localizada na Rua, Professor José Isidoro, número 43.

População e Amostra

Estiveram participando do estudo, cinquenta (50) pacientes idosos acima de 50 anos, de ambos os sexos, residentes e domiciliados em Caruaru-PE, atendidos na Farmácia Divinópolis. Os pacientes foram convidados a responder o questionário oralmente, para obtenção dos dados.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Na pesquisa foram incluídos os idosos que apresentaram condição mental de responder o questionário, foram pacientes acima de 50 anos de ambos os sexos, residentes e domiciliados em Caruaru-PE, atendidos na Farmácia Divinópolis e que assinaram o TCLE.

Foram excluídos idosos que se negaram a responder o questionário, pacientes abaixo de 50 anos e que não assinaram o TCLE.

Procedimento e coleta de dados

O método que foi utilizado para obtenção dos dados, concentra-se em oito perguntas objetivas e quatro questões subjetivas, totalizando doze perguntas.

E foram aplicados em um estudo piloto, através de um questionário contendo perguntas em que possam estar alicerçados nos objetivos gerais e específicos do presente estudo.

A coleta destes dados foi feita em uma sala reservada na Farmácia, onde ocorreu a pesquisa. O processo de coleta aconteceu após o consentimento do responsável pela farmácia, sendo informado sobre a pesquisa e os seus objetivos, bem como a assinatura da Carta de Anuênciia. A coleta de dados foi iniciada após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Vale do Ipojuca – UNIFAVIP WYDEN.

Processamento e Análise de Dados

Os dados coletados foram armazenados e tabulados através do programa Microsoft Excel versão 2010. Após isto, as tabelas elaboradas foram analisadas com as informações obtidas e posteriormente expostas para o programa Microsoft Excel 10.0. A partir desta análise foi realizado os confrontos das informações com a literatura sobre o tema abordado, sendo os resultados expressos em forma de tabelas e gráficos.

Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido a análise, pelo Comitê de Ética do Centro Universitário Vale do Ipojuca – UNIFAVIP WYDEN para aprovação, através da submissão a plataforma Brasil.

A pesquisa só foi desenvolvida após o recebimento da aprovação para sua realização. Uma carta de Anuênciia foi enviada ao local onde foi realizada a pesquisa. Os indivíduos que foram abordados no ato da pesquisa tiveram o direito de participar ou não, sendo respeitadas as informações obtidas e mantendo o sigilo dos entrevistados.

A coleta de dados que foi realizada através da submissão dos questionários, aconteceu de acordo com os parâmetros éticos, foi realizada em uma sala reservada, proporcionando aos entrevistados, confiança e sigilo. Os **riscos** que estes estudos apresentaram, foram mínimos, em relação ao participante se sentir constrangido, visto que os questionários tiveram perguntas objetivas e como já foi citado, todas as respostas foram mantidas em sigilo e foram abordadas em ambiente reservado, a fim de minimizar qualquer desconforto.

A pesquisa teve elevada importância científica e **benefícios**, visto que o uso irracional de AINES por idosos, é cada vez mais praticada, colocando em risco a saúde destes pacientes, podendo agravar uma patologia já existente, ou até mesmo ajudar a desencadear outras. Outro problema do uso irracional de AINES, é a interação com outros fármacos, destacando que esses medicamentos, apresentam bastante efeitos adversos. Os resultados que foram obtidos através desta pesquisa, possibilitaram uma análise do uso irracional dos AINES pelos idosos e os malefícios que estes podem causar a saúde dos idosos.

Os dados que foram obtidos através da aplicação dos questionários, foram comparados com os dados fornecidos pela literatura.

A pesquisa permitiu identificar a prevalência de idosos que fazem uso desta classe e os efeitos sentidos por estes, ao fazerem uso dos AINES, salientando no ato da entrevista, a

importância do profissional farmacêutico, frente a prática do uso irracional e seus possíveis riscos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliando as informações socioeconômicas que foram obtidas através da aplicação do questionário, observou-se que 58% dos idosos entrevistados possuem entre 60 a 70 anos e 42% entre 50 a 60 anos, conforme demonstrado na Figura 1, desses idosos 62% são do sexo feminino e 38% do sexo masculino (Figura 2).



Figura 1: Relação da idade dos idosos entrevistados.

Fonte: Dados da pesquisa.

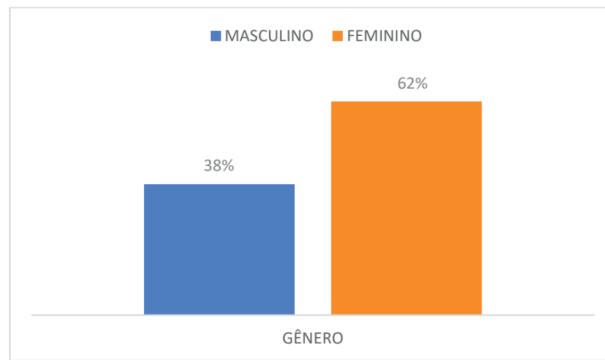


Figura 2: Relação do gênero dos idosos entrevistados.

Fonte: Dados da pesquisa.

Apenas 16% dos entrevistados possuíam o ensino fundamental completo, 30% possuíam o ensino fundamental incompleto e 14% concluíram o 1º grau e os outros 2% não

conseguiram concluir. Já o 2º grau, 34% apenas dos entrevistados conseguiram terminar e 2% dos outros idosos não conseguiram completar o 2º grau. Apenas 2% dos idosos entrevistados conseguiram concluir o ensino superior (Figura 3), dessa forma podemos observar que a maioria dos entrevistados possuíam apenas educação básica, o que pode justificar, em partes, o não conhecimento sobre a gravidade do uso irracional de medicamentos, dentre eles os AINES.

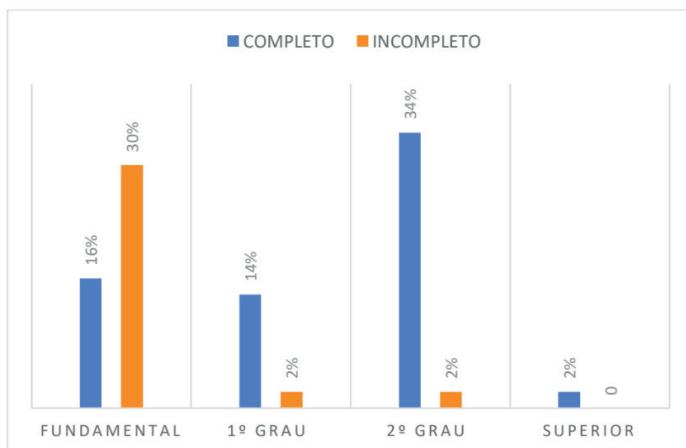


Figura 3: Relação da escolaridade dos idosos entrevistados.

Fonte: Dados da pesquisa

Em relação aos tipos de AINES mais consumidos pelos idosos, observou-se que 74% dos idosos entrevistados fazem uso de dipirona, 40% dos idosos utilizam o paracetamol para algum tipo de sintoma que apresentam, 16% fazem uso de diclofenaco e nimesulida, 10% utilizam o ibuprofeno e o ácido acetil salicílico (AAS), conforme demonstrado na Figura 4.

Como podemos observar a dipirona e o paracetamol estão entre os fármacos mais utilizados pelos idosos entrevistados, o índice muito alto e preocupante, em relação aos efeitos que estes medicamentos podem causar no organismo quando não utilizado corretamente. Outro fator preocupante refere-se a questões envolvendo reações adversas e alergias que esses medicamentos podem ocasionar e, consequentemente, agravar o quadro clínico do paciente.

Um estudo realizado sobre automedicação em idosos na cidade de Salgueiro PE, observou-se através desse estudo que os antipirética e analgésicos foram os medicamentos mais utilizados pelos idosos, o que confirma o resultado obtido através do questionário que realizamos, pois revela que 74% dos idosos fazem uso da dipirona, e 40% fazem uso de

paracetamol, ambos com propriedades antipiréticas e analgésicas. (BARROS E SÁ, M. et al., 2007).

Estudos comprovam que os antiinflamatórios não esteroidais AINES, são os mais consumidos pela população de forma indiscriminada. Os aines possuem várias propriedades terapêuticas, entre elas: atuam diminuindo a inflamação, possui efeito antipirético, e também analgésico. (VIEIRA, Ariane Lombarde; FRANÇA, Gustavo Galvão).

As pesquisas mostram que o paracetamol pertencente a classe dos AINES, é bastante utilizado pela população, porém este medicamento quando utilizado incorretamente, em doses maiores que o normal, e por longos períodos, pode causar lesões no fígado, devido a sua alta toxicidade. Por este motivo a atenção farmacêutica é tão importante para o uso racional de medicamentos. (VIEIRA, Ariane Lombarde; FRANÇA, Gustavo Galvão).

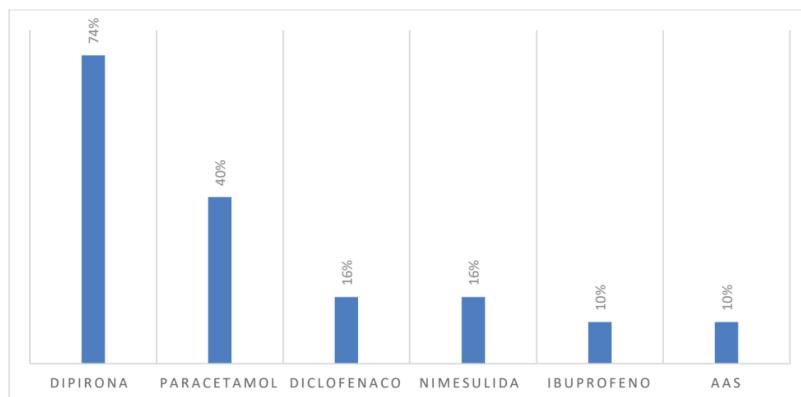


Figura 4: Apresenta a relação de AINES consumidos pelos idosos.

Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 5 podemos observar que 64% dos idosos entrevistados fazem uso de medicamentos de uso contínuo, seja para hipertensão e/ou diabetes e 36% não utilizam medicamentos de uso contínuo, conforme expresso na Figura 5. Com base nesses dados podemos observar que a maioria faz uso de medicamento de uso contínuo, aumentando os riscos referente a possíveis interações medicamentosas, que podem levar a ineficácia do medicamento ou até mesmo intoxicação e morte do paciente. As consequências da automedicação estão cada vez mais chamando a atenção na saúde pública, visto que muitos pacientes acabando precisando de tratamento em unidades hospitalares decorrente de interações medicamentos, causados em sua maioria pela automedicação.

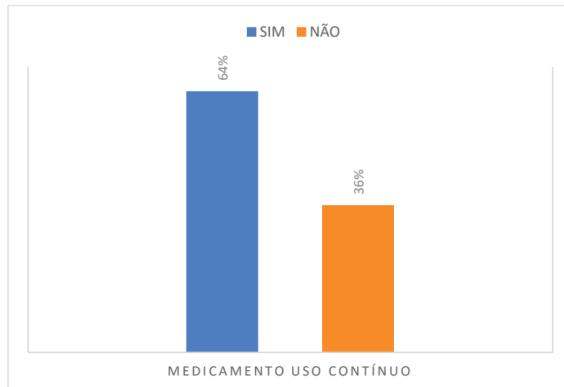


Figura 5: Relação dos idosos que tomam medicamentos de uso contínuo para hipertensão e diabetes.

Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 6 é possível observar que 80% dos idosos entrevistados relataram se automedicar com algum tipo de AINE, já 20% não se automedicam. Podemos observar que o índice de idosos que se automedicam é alto, sendo bastante preocupante, visto que pode ocasionar um agravio da saúde levando o paciente a unidades hospitalares, conforme já discutido anteriormente. O uso irracional de medicamentos é um fator que inspira cuidados, visto que essa prática pode causar danos sérios a saúde do paciente.

Estudos apontam que os AINES podem provocar danos hepáticos, problemas gastrointestinais, doenças cardiovasculares. Pacientes com hipertensão, não devem fazer uso de AINES, a menos que, seja sob prescrição médica e orientação farmacêutica, pois essa classe pode elevar a pressão arterial em pacientes hipertensos, e também, diminuir os efeitos dos anti-hipertensivos, podendo assim prejudicar o paciente quanto a efetividade do fármaco. Ou seja, é necessário a análise do quadro clínico do paciente e estudo do risco *versus* benefício, para que o paciente possua qualidade de vida e/ou o restabelecimento da sua saúde.

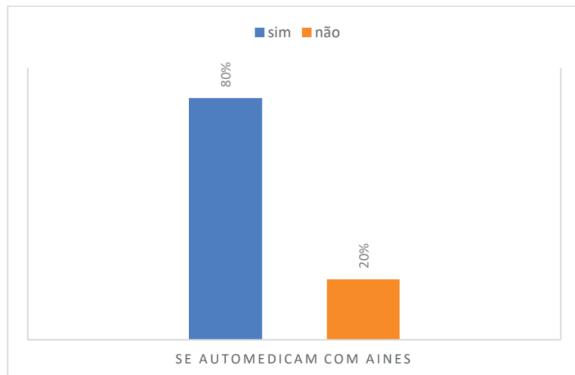


Figura 6: Relação dos idosos que se automedicam com AINES.

Fonte: Dados da pesquisa.

Na entrevista, quando questionados sobre quem indicou/prescreveu o AINE, apenas 30% dos idosos informaram ter sido prescrito pelo médico, 40% relatou ter sido o farmacêutico, 24% relataram que a indicação partiu de um amigo e 6% informaram ter partido de outros (como parentes, vizinhos, etc), conforme dados expressos na Figura 7.

A maioria dos AINES fazem parte da classe de medicamentos isentos de prescrição médica (MIP'S) o que faz com que as pessoas façam uso sem nenhum tipo de prescrição ou orientação. Os medicamentos isentos de prescrição médica (MIP'S), são as classes de medicamentos que o farmacêutico pode prescrever, desde que, estes possuam qualificação e conhecimento para tal prática. Muitas pessoas não procuram ir ao médico, ou procurar o farmacêutico para obter as informações necessárias sobre o medicamento, estes acabam seguindo indicação de amigos, ou familiares, que na maioria das vezes fizeram ou fazem uso de determinado medicamento.

Na Figura 7 ainda podemos observar que a maioria dos entrevistados se reportaram ao farmacêutico, como agente prescritor do AINE. Esse dado demonstra que o farmacêutico vem, a cada dia mais, conquistando o seu lugar como profissional responsável pelo medicamento, e sendo cada vez mais solicitado dentro das farmácias e drogarias. Dessa forma conseguem atuar, através da atenção farmacêutica, na otimização do tratamento medicamentoso do paciente e consequentemente no restabelecimento de sua saúde e/ou cura.

A atenção farmacêutica é extremamente imprescindível na vida dos pacientes, tem como foco principal proporcionar qualidade de vida e saúde a população, por meio de uma orientação correta, pode-se evitar possíveis interações medicamentosas e assim fornecer uma farmacoterapia adequada para cada tipo de paciente, possibilitando um tratamento correto e eficaz. (RAFAEL, Lorena Coelho, 2012).

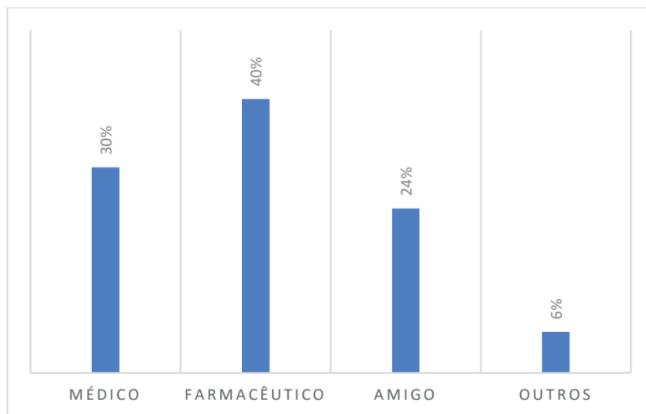


Figura 7: Apresenta a relação de quem partiu a indicação do AINE consumido pelos idosos.

FONTE: Dados da pesquisa.

Através desses resultados podemos observar que há uma porcentagem considerada alta de idosos que fazem uso de algum tipo de AINE por indicação de um amigo. Um fato preocupante no que diz respeito a saúde do paciente. Sabe-se que o risco de uma interação medicamentosa é alto, pois trata-se de pacientes que já possuem uma certa diminuição na taxa de metabolização de fármacos, bem como são organismos diferentes. São pacientes, que muitas vezes, fazem uso de medicações diferentes, normalmente o idoso é um paciente polimedicamentoso.

Sabe-se que os idosos são pacientes que fazem uso de vários medicamentos. Por este motivo se faz necessário uma atenção redobrada quando se trata de medicamentos para esta classe de população, visto que pacientes polimedicados tem uma chance maior de apresentar reações adversas a medicamentos e consequentemente desencadear problemas de saúde. (DE SOUZA, Dayana Matos et al.,2018).

Diante das consequências graves que o uso irracional dos AINES pode trazer, foi questionado aos participantes da pesquisa se eles acreditavam/tinham conhecimento que os AINES podem causar algum malefício. Dos entrevistados, 82% acreditam que os AINES trazem algum tipo de malefício ao organismo e 18% acreditam não trazer mal algum (Figura 8).

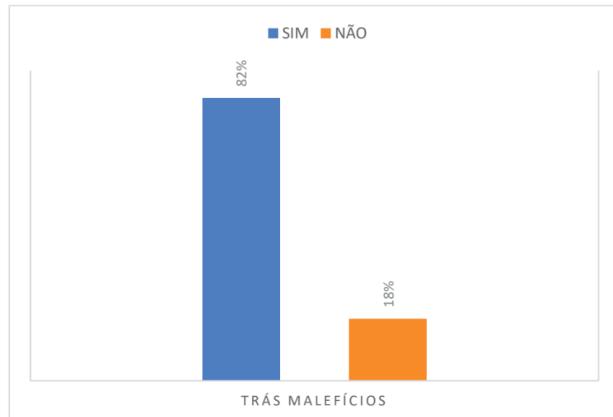


Figura 8: Relação dos idosos que acreditam que os AINES trazem malefícios.

Fonte: Dados da pesquisa.

Como pode-se observar a maioria dos idosos entrevistados acreditam que os AINES podem sim causar algum malefício, porém ainda há uma porcentagem alta de automedicação por parte desses idosos, o que pode acarretar graves problemas a saúde desses pacientes. Mesmo a maioria relatando que tem o conhecimento de um possível dano que este medicamento pode causar, ainda é grande o percentual que se automedicam 82% (Figura 6).

O profissional farmacêutico tem como uma das funções, orientar a população quanto ao uso irracional de medicamentos e o quanto a automedicação é prejudicial e pode causar danos irreparáveis. Como podemos observar na pesquisa há um grande número de pacientes (idosos) que se automedicam e muitas vezes de forma errada.

É de suma importância a orientação farmacêutica no ato da dispensação, visto que o paciente irá ser informado quanto ao uso correto do medicamento, dose correta, período de tratamento, posologia e estas informações são indispensáveis para garantir um tratamento medicamentoso eficaz e correto aos pacientes. (SOTERIO, Karine Azeredo; DOS SANTOS, Marlise Araújo).

Através da atenção farmacêutica é possível fazer o acompanhamento da farmacoterapia do paciente observando-o como um todo, suas patologias, medicamentos de uso contínuo, e dessa forma garantir o uso correto do medicamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), são fármacos bastante utilizados pela população. Porém quando se trata de pessoas idosas o cuidado e atenção tem que ser redobrado, pois vimos que os AINES são fármacos com ótimas ações terapêuticas,

todavia quando utilizado de maneira correta e sob prescrição. A maior parte dos AINES são considerados medicamentos isentos de prescrição médica (MIP'S), o que faz com que a população faça uso de forma irracional, sem considerar os riscos expostos ao uso incorreto desses medicamentos.

Como observamos nos resultados obtidos através da pesquisa, cerca de 80% dos idosos relataram que se automedicam com está classe de medicamentos. Portanto os dados confirmam o estudo realizado, que relata a automedicação por parte dos idosos, mesmo sabendo que esses medicamentos utilizados juntamente com outros podem causar danos à saúde e dificuldade de conseguir êxito no tratamento.

Levando-se em consideração esses aspectos mencionados ,enfatizamos a importância do profissional farmacêutico, frente a esses problemas, uma vez que estes profissionais são capacitados para orientar o paciente no que se refere a medicação, posologia, dose, identificar possíveis problemas relacionados ao medicamentos (PRM'S), soluciona dúvidas que possam surgir e acima de tudo proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Dessa forma, podemos concluir que a orientação farmacêutica é indispensável para que a população possa ter uma melhor qualidade de vida e saúde. Portanto diante dos fatos mencionados, se faz necessário uma interação farmacêutico/paciente, para que assim esses pacientes possam ser monitorados de maneira correta, visando sempre o bem estar e saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

BALESTRIN Thaize. Antinflamatórios não esteroides (aines): a orientação do profissional farmacêutico no uso desses medicamentos. BALESTRIN, T FACIDER Revista Científica, Colider, n. 13, 2019. Pág.2.

BANDEIRA, Vanessa Adelina Casal; DAL PAI, Camila Tais; OLIVEIRA, Karla Renata. Uso de anti-inflamatórios não esteroides por idosos atendidos em uma Unidade de Estratégia de Saúde da Família do município de Ijuí (RS). RBCEH, Passo Fundo, v. 10, n. 2, p. 181-192, maio/ago. 2013. Pág.182.

BARROS E SÁ, M. et al. Automedicação em idosos na cidade de Salgueiro-PE. Departamento de Medicina Social da Universidade Federal de Pernambuco, PE Brasil. Rev Bras Epidemiol 2007; 10(1): 75-85. pág.78.

CARVALHO, Clodevan Silva; CARVALHO, Alana Soares; PORTELA, Fernanda Santos. Uso Indiscriminado e Irracional de Antinflamatórios não Esteroidais (Aines) por Pacientes Idosos em uma Rede de Farmácias do Sudoeste da Bahia. Id on Line Rev. Mult. Psic. V.12, N. 40., 2018 - ISSN 1981-1179 Edição eletrônica em <http://idonline.emnuvens.com.br/id>. Pág.1052,1053.

DE SOUZA, Dayana Matos et al. Uso inapropriado de medicamentos pelo idoso: polifarmácia e seus efeitos. Pensar Acadêmico, Manhuaçu, v. 16, n. 2, p. 166-178, julho-dezembro, 2018 ISSN 1808-6136. Recebido em 10/11/2017 e aprovado para publicação em 02/04/2018. Pág. 168,169.

PEDROSO, Caroline Ribeiro; BATISTA Francislene Lavôr. O uso indiscriminado dos antiinflamatórios não esteroidais. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde V.3,n 01:Janeiro-julho, 2017, ISSN:24479330.Pág. 49,50.

RAFAEL, Lorena Coelho; Automedicação em idosos e a importância da atenção farmacêutica, Ariquemes-RO 2012.Pág. 21.

RANKEL, Sibely Aparecida Oliveira; SATO, Marcelo del Olmo; SANTIAGO, Ronise Martins. Uso irracional dos anti-inflamatórios não esteroidais no município de Tijucas do Sul, Paraná, Brasil. Visão Acadêmica, Curitiba, v.17, n.4, Out. - Dez./2016 - ISSN 1518-8361. Pág. 5,6.

SILVA, Francyellen Almeida; DUARTE, Hellayne Karyna Oliveira Sousa; RAIMUNDO, Ronney Jorge de Souza. Estudo sobre automedicação no uso de antiinflamatórios não esteroídes na cidade de Valparaíso de GOIÁS. Revista Saúde e Desenvolvimento Ivol. 9, n.5 I jan – jun – 2016.Pág. 143,144.

SOTERIO, Karine Azeredo; DOS SANTOS, Marlise Araújo, Profa. Ph.D. A automedicação no brasil e a importância do farmacêutico na orientação do uso racional de medicamentos de venda livre: uma revisão.Pág.3.

VIEIRA, Ariane Lombarde; FRANÇA, Gustavo Galvão. As consequências no consumo indiscriminado do paracetamol e orientação farmacêutica à promoção ao uso racional. Pág. 1, 2.

CAPÍTULO 16

FATORES ASSOCIADOS AO CRESCIMENTO E USO INDISCRIMINADO DE METILFENIDATO NO BRASIL

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 16/11/2020

Aline Pacheco Moreira

Centro Universitário UNIFAVIP

Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/8436804116126442>

Jefferson Moreira da Silva

Centro Universitário UNIFAVIP

Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/5894936204705983>

João Gomes Pontes Neto

Centro Universitário UNIFAVIP

Recife-PE

<http://lattes.cnpq.br/1909626707765609>

RESUMO: O metilfenidato é um fármaco que age como estimulante do sistema nervoso central, sendo indicado para tratar pessoas com o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). Desde o seu surgimento o metilfenidato passou por alterações aumentando o seu público-alvo, e, ao longo dos anos apresentando um constante crescimento em suas vendas. A presente revisão trata-se de estudo integrativo, que teve como interesse argumentar a respeito dos possíveis fatores que levam ao crescimento do uso do metilfenidato no Brasil, discutindo a manifestação do consumo fora de sua indicação terapêutica. Entretanto, apesar de ser um medicamento de uso controlado e sua venda permitida somente mediante receita médica, seu consumo não está

sujeito apenas ao uso terapêutico, o mesmo vem sendo utilizado de forma indiscriminada para o aperfeiçoamento cognitivo, emagrecimento e em momentos recreativo. No estudo ficou evidente que a frequência do consumo de metilfenidato sem indicação terapêutica é bem maior entre os estudantes universitários, uma situação preocupante já que este medicamento pode ocasionar riscos à saúde.

PALAVRAS - CHAVE: Ritalina, Metilfenidato, TDAH.

FACTORS ASSOCIATED WITH GROWTH AND INDISCRIMINATED USE OF METHYLPHENIDATE IN BRAZIL

ABSTRACT: Methylphenidate is a drug that acts as a central nervous system stimulant and is indicated to treat people with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Since its appearance, methylphenidate has undergone changes, increasing its target audience, and, over the years, it has shown a constant growth in its sales. This review is an integrative study, focused in the discussion about the possible factors that lead to the growth of the use of methylphenidate in Brazil and discussing the manifestation of consumption with no therapeutic indication. However, despite the fact that it is a controlled-use medicine and its sale is permitted only with the prescription, its consumption is not only subject to therapeutic use. It has been used indiscriminately for cognitive improvement, weight loss and in recreational moments. In the study it was evident that the frequency of methylphenidate consumption without therapeutic indication is much higher among university

students, a worrying situation since this medication can cause health risks.

KEYWORDS: Ritalin, Methylphenidate, ADHD

1 | INTRODUÇÃO

O metilfenidato é uma substância química do grupo das anfetaminas que atua no organismo humano como um estimulante do sistema nervoso central, seu efeito ocorre pelo bloqueio da recaptação de dopamina e noradrenalina em receptores específicos, que regulam a neurotransmissão química, permitindo que os neurotransmissores permaneçam por mais tempo na fenda sináptica contribuindo significativamente para o efeito excitatório do cérebro (SALVI e WILLE 2018). Foi sintetizada na Suíça no ano de 1944 pelo químico Leandro Panizzon, vindo a ser comercializada a partir de seu patenteamento em 1955 pela empresa Ciba-Geigy®, conhecida atualmente como Novartis® S/A (BUSARDÒ et al., 2016).

Na década de 50 foi utilizada para tratamento de letargia, narcolepsia, fadiga crônica dentre outros distúrbios. E, apesar de ter sido aprovado anteriormente para o consumo infantil, apenas nos anos 70 passou a ser reconhecida e apontada para tratar crianças com o Disfunção Cerebral Mínima (DCM), que futuramente seria conhecido como Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (GONÇALVES e RIBEIRO, 2018). Mas é em 1990 que o metilfenidato se torna a droga de escolha para o tratamento TDAH, conhecido também como Distúrbio do Déficit de Atenção (DDA) (BUSARDÒ et al. 2016).

A comercialização no Brasil ocorre em 1998 com a aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a partir daí o metilfenidato é utilizado como princípio ativo para o tratamento de TDAH, ajudando no controle dos seus sintomas, como: melhora na concentração, inibindo estímulos que causam distrações, auxiliando no controle da coordenação motora e reduzindo o sono e a sensação de cansaço. Hoje está presente como princípio ativo nos medicamentos comercialmente conhecidos pelos nomes de Ritalina® ou Concerta®, que são vendidos sob prescrição médica por meio de receituário de controle especial pela portaria 344/98. (SALVI e WILLE 2018).

Dentre os psicoativos, o metilfenidato é a substância mais utilizada no mundo (ONU, 2012), e o seu consumo vem crescendo de forma excessiva desde os anos 90 (CALIMAN e DOMITROVIC, 2017). As pesquisas nos mostram uma tendência de crescimento no uso e fabricação do medicamento, havendo um aumento de 22,5% em 2001 para 56% em 2010, isso do total de estimulantes produzidos mundialmente, atingindo neste ano uma produção de mais de 40 toneladas (ARAÚJO E MATA, 2017).

Sendo o segundo país com o maior consumo da droga, o Brasil avança e segue uma tendência mundial, chegando a vender cerca de dois milhões de caixas de metilfenidato só no ano de 2010. A Universidade Estadual do Rio de Janeiro reitera esse crescimento, divulgando os resultados de um estudo realizado entre os anos de 2003 e 2012, onde observou-se um aumento 755% no consumo do medicamento em todo o Brasil. Essa

perspectiva é preocupante visto que as estimativas em torno da prevalência do TDAH em crianças e adolescentes no Brasil são destoantes, com valores entre 0,9% a 26,8% (BRASIL, 2015).

Com isso o CONSELHO NACIONAL DOS DIREITOS DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE, elaborou a RESOLUÇÃO Nº 177, DE DEZEMBRO DE 2015, voltada para o controle da medicalização excessiva em crianças e adolescentes, objetivando a preservação da saúde na população infantil. Com o notório crescimento do consumo de metilfenidato no país, a resolução se tornou necessária pelo fato de haver um grande consumo de psicotrópicos em unidades socioeducativas, pela falta de um exame laboratorial que confirme o TDAH e o potencial risco a dependência física ou psíquica que o medicamento pode causar (BRASIL, 2015).

O uso do metilfenidato é legalmente autorizado para portadores dos transtornos já mencionados. Contudo, apesar desta delimitação, o medicamento é usado indiscriminadamente para outras finalidades, tendo em vista os seguintes objetivos: emagrecimento, melhora da disposição em momentos de lazer e para aperfeiçoamento de desempenho intelectual. Este último ocorre devido a droga prover efeitos, mesmo em pessoas saudáveis, que potencializam o estado de vigília, concentração e foco (BARROS e ORTEGA, 2011). Dito isso, segundo os autores Gomes et al. (2019), o crescimento das vendas do medicamento pode ser relatado não somente por prescrições de TDAH, mas também devido ao uso indiscriminado.

Assim, a revisão objetiva identificar e apresentar os possíveis fatores que podem estar relacionados com o crescimento da utilização do metilfenidato no Brasil, discutindo a manifestação do consumo fora de sua indicação terapêutica, e analisando o aumento constante do consumo, produção e importação no país.

2 | METODOLOGIA

O método proposto neste estudo envolve os princípios de uma revisão integrativa, ou seja, foi reunido e sintetizados os resultados de pesquisas delimitando um tema de forma sistemática, ordenada e abrangente, se aprofundando nos conhecimentos da temática investigada.

Para ser construída a presente revisão partiu-se de sete etapas fundamentais: a identificação da temática selecionando as questões norteadoras, pesquisa da literatura, determinação dos critérios de inclusão e exclusão, identificação dos trabalhos selecionados, classificação dos estudos, análise e interpretação dos resultados e conclusão.

A pesquisa do material bibliográfico foi realizada a partir de descritores para se identificar artigos que tivessem em seu título, sumário e ou resumo, as palavras chaves: metilfenidato, Ritalina® e/ou TDAH, utilizados separadamente ou em combinação, empregando as palavras ou siglas em português, inglês e espanhol. A sondagem dos

artigos na literatura se deu a partir de algumas bases de dados e periódicos científicos, como Web of Science, Medline, Taylor & Francis Online, Archives of Health Sciences, LUME Repositório Digital, DIALNET, BVS, PubMed e Scielo.

A respeito dos critérios de inclusão, foram definidos os artigos que discutiam sobre a utilização e o crescimento no consumo de metilfenidato no Brasil, publicados em inglês, português e espanhol, no período de 2009 a 2020, sendo eles textos completos disponíveis em modelo digital, tendo o cuidado em excluir os artigos que apresentaram duplicidade nas bases de dados e aqueles com componentes irrelevantes ao tema proposto.

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

O TDAH era considerado até a década de 80 uma desordem de caráter infantil, no entanto, entre as décadas de 80 e 90, pesquisas e publicações começaram a ser voltadas para o público adulto, com o intuito de entender melhor o diagnóstico nessa faixa etária. Como resultado houve uma melhor compreensão sobre o assunto e a partir daí o diagnóstico em adultos é definido. Consequentemente ocorre um crescimento expressivo dos diagnósticos de TDAH já que é definido mais um perfil com as características do transtorno (CALIMAN, 2009).

O crescimento dos diagnósticos é mencionado por Gomes et al. (2019) como um fator que pode estar relacionado com aumento do consumo de metilfenidato. Lima et al. (2019) levanta a discussão e menciona a hipótese por meio de pesquisas, que o aumento no consumo da droga pode também estar relacionado aos diagnósticos tendenciosos e equivocados do TDAH, do mesmo modo que Lana et. al, 2014 cita as poucas alternativas para se descobrir o transtorno como um desses equívocos.

Nos protocolos de diagnóstico do TDAH é descrito que para o reconhecimento do transtorno na vida adulta, os sintomas devem ser manifestados também na infância. Contudo, a pesquisa realizada por Caliman e Rodrigues (2014), onde foram entrevistadas nove pessoas diagnosticadas com TDAH, nos levanta uma discussão sobre os aspectos que envolvem a realização do diagnóstico nessa faixa etária. De acordo com os relatos, os participantes não se recordava como crianças com TDAH, um deles declara ter sido um excelente estudante, tendo a impressão de que sua falta de atenção tenha sido um caso pontual. Outro participante expõe a possibilidade de seu diagnóstico ter se apresentado momentaneamente. Já um entrevistado menciona ter sofrido pressão familiar ao ser comprado com outro parente que supostamente havia superado suas capacidades acadêmicas, e que o diagnóstico do TDAH trouxe alívio para seu sentimento de culpa em relação a isso. Esse sentimento de culpa, fracasso e incapacidade também é descrito por outros participantes, o que reforça as discussões sobre as pressões sociais retratadas por Dâmaso et al. (2019), Barros e Ortega (2011).

Apesar de o metilfenidato ser um medicamento aprovado pela ANVISA para o

tratamento do TDAH, a literatura aborda usos “não médicos” do fármaco, isso consiste na utilização irracional do medicamento, como o uso estético, para assistência no emagrecimento, se apropriando da diminuição do apetite, proveniente do efeito colateral descrito na própria bula do medicamento, uso recreativo, voltado ao aumento da disposição e do estado de alerta e, principalmente, para o melhoramento cognitivo, que visa aprimorar a atuação acadêmica e profissional (Barros e Ortega, 2011; Coelho, 2016; Salviano, 2015).

O consumo de medicamentos por conta própria é um comportamento que pode ocasionar em problemas graves à saúde. Segundo a bula da Ritalina® as reações adversas relatadas são variadas, entretanto as mais comuns são insônia e nervosismo, os quais podem ser controlados através da adaptação de sua posologia. Também há relatos sobre o medicamento aumentar a pressão sanguínea, os batimentos cardíacos e redução de apetite, além de um pequeno retardo no crescimento, que pode ocorrer em pacientes infantis que utilizam a Ritalina® em longo prazo. É relatado também que o exagero prolongado do consumo do medicamento poderá resultar em intolerância, além de dependência psicológica (Ritalina®. Bula, Novartis Biociências S/A, 2019).

A temática sobre o consumo do metilfenidato vem sendo discutida por vários autores em diversos estudos. Gomes et al. (2019) por meio de seu trabalho descreve alguns fatores que podem ser julgados responsáveis pelo consumo e crescimento das vendas do medicamento, como diagnósticos falsos-positivos de TDAH, expansão da faixa etária de pacientes a receber a prescrição do medicamento, a elevação no número de casos de TDAH, o crescimento da medicação em adultos, além da pressão por um melhor desempenho dos estudantes universitários.

Coutinho e Esher (2017) refletem sobre como podemos entender as motivações que levam ao uso indevido dessa substância, já que, o consumo pode estar rodeado de fatores sociais que desencadeiam um consumo exagerado, trazendo para nós várias reflexões sobre como o metilfenidato está sendo usado realmente.

A ONU aponta o Brasil como um dos maiores consumidores de anfetaminas para o emagrecimento, e dentre elas, inclui-se o desvio do uso de metilfenidato para essa e outras finalidades (CALIMAN e DOMITROVIC, 2017). Muitos que usufruem de medicamentos derivados das anfetaminas encontram em seus efeitos uma válvula de escape para problemas e insatisfações. A perda de peso e a procura pelo corpo perfeito são os motivos do uso das anfetaminas para o emagrecimento, contudo por não possuírem informações adequadas sobre os perigos que esses medicamentos podem causar, o indivíduo acaba se sujeitando a doses cada vez mais altas, acarretando em um grande risco a saúde e principalmente a dependência física e química (SPILLERE, 2011).

Muitas pessoas as usam para evitar o sono e ter mais energia para o trabalho, prática que tem se tornado comum. Derivados das anfetaminas são estimulantes do sistema nervoso central que tornam os indivíduos mais ativos e melhoram o desempenho físico ou intelectual. Praticantes de esportes, estudantes e caminhoneiros; muitas vezes

insistem em usar esta droga e, portanto, acabam obtendo o medicamento ilegalmente. Portanto, o usuário acabará adotando comportamentos irracionais, pois não consegue ver os danos que a autoadministração pode causar à sua saúde, pois está mais preocupado com os resultados imediatos (SPILLERE, 2011).

Já que o metilfenidato tem como efeito a redução da fadiga utilizada para tratar a narcolepsia, no ambiente de trabalho vem sendo usada por pessoas que precisam focar em tarefas específicas, permanecer por muito tempo nelas, ou apenas para prolongar a jornada de trabalho. Em momentos de diversão os jovens também usam dos seus efeitos para fins de entretenimento, misturando o fármaco com bebidas alcoólicas no intuito de inibirem o sono em festas. Tamanhos são os riscos que essas atitudes propiciam, visto que a quantidade consumida tanto por profissionais como por jovens são seguidas de acordo com sua própria vontade (ITABORAHY, 2009).

O consumo indevido de metilfenidato por estudantes universitários vem sendo muito debatido, e para entender um pouco sobre essa temática Barros e Ortega (2011) realizaram um estudo com discussões entre participantes universitários, referente a razão pela qual as pessoas procuram por um neuroaprimoramento farmacológico. O conteúdo mais abordado se tratava da pressão social em relação ao desempenho acadêmico por parte dos estudantes. Nesse debate, um dos principais argumentos foi que a exigência da sociedade pelo aprimoramento acadêmico deixa os estudantes sem alternativas, recorrendo, assim, ao “aprimorador cognitivo” no intuito de poder atingir essa demanda e toda a competição incentivada.

No mesmo pensamento, Dâmaso et al. (2019) retrata que a rotina intensa de trabalhos, acúmulo de atividades e a pressão para se obter bons rendimentos na universidade, leva muitos estudantes a buscarem por drogas psicoestimulantes que ajudem em sua rotina. Um caso preocupante visto que o uso dessas substâncias causam efeitos colaterais, principalmente se usadas de forma indiscriminada, diminuindo a qualidade de vida dos usuários e em casos mais graves tornando-os dependentes da substância, levando muitas vezes ao abuso, aumentando também a possibilidade do uso de outras drogas.

Cândido et al. (2019) em seu estudo com 378 estudantes universitários retrata a relação do emprego do metilfenidato para o aprimoramento cognitivo. O hábito de consumo com essa finalidade mostrou uma porcentagem de 5,8%, semelhante aos 6,9% encontrados nas universidades dos Estados Unidos que, juntamente com o Reino Unido já considera o abuso de psicoestimulantes um caso de saúde pública. Outras publicações representaram a mesma temática (tabela 1), evidenciando uma aderência maior ao consumo entre os estudantes da área da saúde, principalmente os cursos de medicina e farmácia, demonstrando que, mesmo tendo o conhecimento sobre os perigos da auto-medicalização, o consumo de metilfenidato por conta própria ocorre com mais frequência entre esses alunos (MOTA e PESSANHA, 2014; CARNEIRO et al., 2013; BARRETO et al., 2011).

Os trabalhos de Cordeiro e Pinto (2017) e Lenzi et al. (2017) apesar de ter uma temática menos específica, tratando-se do consumo amplo de psicoestimulantes para aprimoramento cognitivo, entre eles é mencionado o uso do metilfenidato com essa finalidade. Sabemos que esses dados não podem ser levantados como padrão em todas as universidades brasileiras, pelo fato de não haver estudos suficientes que englobam todo o território, mas os trabalhos publicados até então podem indicar uma tendência de comportamento por parte dos universitários do país.

Estado onde realizou-se o estudo	Curso	Número de universitários participantes	Percentual de consumo em algum momento do curso (%)	Referência
Minas Gerais	Nas áreas da saúde, exatas, biológicas e humanas	378	5,8 %	Cândido et al. (2019)
Distrito Federal	Nas áreas da saúde, exatas, biológicas e humanas	144	45,13%	Gontijo et al. (2019)
Paraná	Nas áreas da saúde, exatas, biológicas e humanas	315	26,98%	Salvi e Wille (2018)
Paraná	Nas áreas da saúde	793	5,3%	Cordeiro e Pinto (2017)
Rondônia	Nas áreas da saúde	178	17%	Lenzi et al. (2017)
Rio de Janeiro	Farmácia e medicina	150	60%	Mota e Pessanha (2014)
Rio de Janeiro	Medicina	156	23,72%	Carneiro et al. (2013)
Bahia	Medicina	186	8,6%	Barreto et al. (2011)

Tabela-1 Porcentagem de consumo sem indicação terapeutica de metilfenidato por universitários a partir de estudos realizados em universidades em alguns estados do Brasil.

Fonte: própria

Essas discussões são levantadas a partir da análise da produção assustadora de metilfenidato em todo o mundo. De acordo com os dados publicados por ORTEGA et al. (2010), a produção mundial de metilfenidato entre 1990 e 1999, foi de 2,8 para 19,1 toneladas, sofrendo um aumento de aproximadamente 582%, o qual esse percentual pode ser considerado devido a divulgação do TDAH nesta época. Outro dado divulgado foi a

produção de 33,4 para quase 38 toneladas no período de apenas 2 anos, entre 2004 e 2006, resultando assim em um aumento por volta de 13%. Mundialmente no período de 1990 a 2006 o aumento em sua produção apresentava níveis estarrecedores (Gráfico 1), representando um crescimento de mais de 1300%.

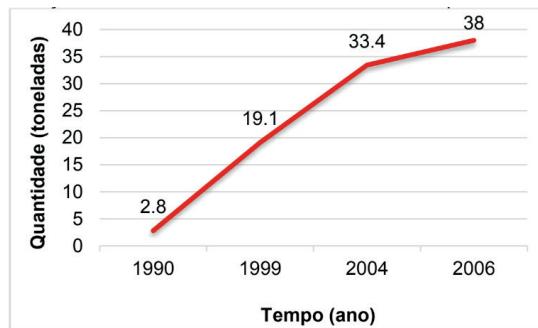


Gráfico 1 - Produção mundial em toneladas de metilfenidato no período de 1990 e 2006.

Fonte: própria, dados obtidos Ortega et al. (2010)

Em todo o mundo fica evidente o enorme crescimento, ano após ano, do consumo de metilfenidato, e o Brasil não fica de fora, seguindo uma crescente tendência mundial (COELHO, 2016). Nos anos 2000 o Brasil chegava ao consumo de 23 kg, e após três anos a fabricação mais que triplicou, atingindo a marca de 86 kg, em 2006 a produção chegava a 226 kg do fármaco, um aumento de 982% em seis anos. Os números são muito mais expressivos em 2011 quando o Brasil atinge a marca de 413 kg de metilfenidato vendidos, isso sem incluir 91 kg do medicamento importado (gráfico 2) (ITABORAHY, 2009; CALIMAN E DOMITROVIC, 2013; ANDRADE et al., 2018).

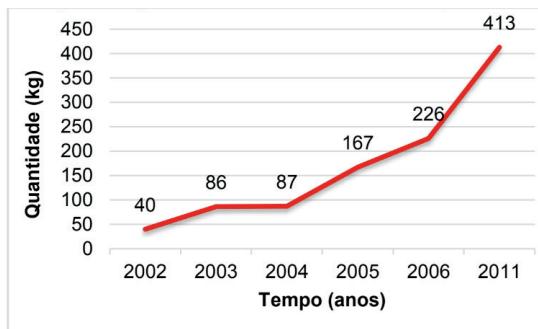


Gráfico 2 - Produção em kg de metilfenidato no Brasil entre o período de 2002 e 2011.

Fonte: Andrade et al. (2018); Caliman e Domitrovic, (2013); Itaborahy (2009).

Se observarmos o gráfico 2 podemos perceber que a alta na produção de metilfenidato ocorre a partir do ano de 2004, época em que segundo a ANVISA, houve um aumento no Brasil de um pouco mais de 400.000 caixas entre 2004 e 2007 (ITABORAHY, 2009). Andrade et al. (2018) avançam mais alguns anos de publicação, divulgando dados em seu trabalho em relação a essa estimativa de crescimento, no qual as vendas chegaram a 1.238.064 caixas entre setembro de 2007 a outubro de 2008, e entre os anos de 2011 e 2012 foram vendidas 1.853.930 caixas de Ritalina®, de acordo com pesquisas feitas em drogarias do Brasil.

Assim como o aumento do consumo e da produção, a importação de metilfenidato no Brasil segue uma tendência similar de crescimento. Em 2002 o país chegou a importar 10kg do princípio ativo, no ano de 2005 ocorreu um grande aumento em apenas três anos, com 133 kg importados. O salto na importação é bem maior entre 2012 a 2013, chegando a alcançar uma porcentagem de mais de 300% em apenas um ano (gráfico 3) (CARDOSO E SOUZA, [2017ou 2018]).

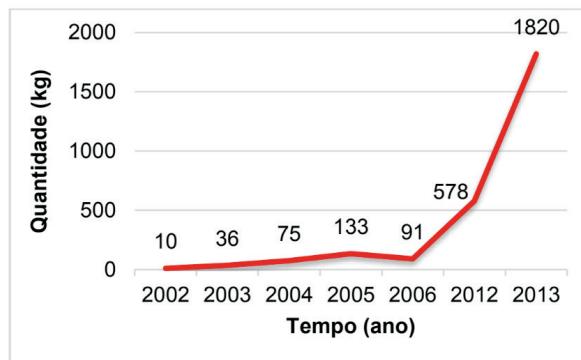


Gráfico 3 - Quantidade em kg de metilfenidato importado pelo Brasil no período de 2002 a 2013.

Fonte: Cardoso e Souza [2017 ou 2018]; Itaborahy (2009).

O grande consumo de metilfenidato tanto no Brasil quanto no mundo é de certa forma intrigante, já que sua produção anda em descompasso com os casos de TDAH e muito menos com os diagnósticos de narcolepsia pouco retratados na literatura. Aumentar os olhos em volta do consumo do metilfenidato é uma tarefa que deve ser amplamente realizada pelo órgãos fiscalizadores e suas entidades públicas, já que observamos uma curva crescente na produção e importação da droga, diferente dos diagnósticos do TDAH que não seguem o mesmo ritmo (ITABORAHY, 2009).

4 | CONCLUSÃO

Com o presente trabalho observamos que o uso do metilfenidato, fármaco de escolha para o tratamento do TDAH, vem crescendo rapidamente no Brasil, no qual já se tornou o segundo país no mundo com maior consumo da droga. Ao longo dos anos tivemos uma melhor compreensão sobre o TDAH, e esse crescimento pode estar relacionado com os novos casos do transtorno em crianças e adolescentes, mas em especial pela expansão dos diagnósticos ao público adulto.

Evidenciamos que os novos diagnósticos de TDAH desde a descoberta do transtorno, pode não ser o único motivo a influenciar o grande volume de metilfenidato no Brasil, existem alguns fatores diferentes da terapêutica, que podem ser responsáveis pelo aumento do seu consumo, como para o emagrecimento ou por pessoas que procuram diminuir o sono e a fadiga. O uso por pessoas sadias apontou a possível ampliação do consumo de metilfenidato com intenções não terapêuticas, sendo a principal delas o uso para o aumento da performance cognitiva entre os estudantes universitários.

É necessário que as entidades fiscalizadoras realizem um controle mais eficaz do consumo de produtos farmacêuticos, bem como uma maior supervisão nas vendas dos produtos controlados, promovendo também campanhas educativas em conjunto com profissionais da saúde a respeito do uso racional de medicamentos. Além disso, as universidades entram como papel fundamental no auxílio estudantil, criando e oferecendo estratégias que possam auxiliá-los em seu percurso formativo, por meio do núcleo de apoio ao estudante.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Luana Silva; GOMES, Ana Paula; NUNES, Anna Beatriz; RODRIGUES, Naomi Souza; LEMOS, Otávio; RIGUEIRAS, Pientra Orlandi; NEVES, Raissa Ramos; SOARES, Wiliam Felipe Silva; FARÍAS, Luciana Ramalho. Ritalina® uma droga que ameaça a inteligência. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília, Brasília**, v. 7, n. 1, p. 99-112, 2018. Disponível em: <<https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/8810/5727>>.

ARAÚJO, Lucimar Ferreira de Sousa; MATA, Liliane. **A FREQUÊNCIA DO USO DE RITALINA ENTRE CRIANÇAS DA PRÉ-ESCOLA EM PARAOPEBA-MG**. 2017. Disponível em:<<https://www.semanticscholar.org/paper/A-FREQU%C3%8ANCIA-DO-USO-DE-RITALINA-ENTRE-CRIAN%C3%87AS-DA-Ara%C3%BAo-Mata/4e9bd76cd72e755bb206f44846a2ab631206d7f6?p2df>>.

BARRETO, Elton P. de S. Junior; COUTINHO, Domingos M.; CRUZ, Tarcisio C. S. C.; GAMA, Maria Laís M.; MAIA, Luana C. de M.; MANGANOTTI, Orlando Neto; MELO, Marlon José X. de Filho. Uso não-prescrito de metilfenidato entre estudantes de medicina da Universidade Federal da Bahia. **Gazeta Médica da Bahia**, Salvador, v. 81, n. 1, p. 3-6, jun. 2011. Disponível em:<<http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/index>>.

BARROS, Denise; ORTEGA, Francisco. Metilfenidato e aprimoramento cognitivo farmacológico: representações sociais de universitários. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 350-362, jun. 2011. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/sausoc/2011.v20n2/350-362/pt>>.

BERTOLDI, Andréa Dâmaso; MIRANDA, Vanessa Iribarrem Avena; PRETA, Bianca de Oliveira Cata. Psychostimulant Use for Neuroenhancement (Smart Drugs) among College Students in Brazil. **Substance Use & Misuse**, [S.L.], v. 55, n. 4, p. 613-621, 2 dez. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10826084.2019.1691597>. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10826084.2019.1691597>>.

BRASIL. RESOLUÇÃO N° 177, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2015. **Dispõe sobre o direito da criança e do adolescente de não serem submetidos à excessiva medicalização**. Brasília, DF, dez 2015. Disponível em: <<https://www.gov.br/mdh/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-social/conselho-nacional-dos-direitos-da-crianca-e-do-adolescente-conanda/resolucoes/Resolucao177Conanda.pdf/view>>.

BUSARDÒ, Francesco Paolo; KYRIAKOU, Chrystalla; CIPOLLONI, Luigi; ZAAMI, Simona; FRATI, Paola. From Clinical Application to Cognitive Enhancement: the example of methylphenidate: The Example of Methylphenidate. **Current Neuropharmacology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 17-27, 22 jan. 2016. Bentham Science Publishers Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2174/1570159x13666150407225902>>.

COELHO, Eleonora Bachi. **O consumo do medicamento ritalina® e a produção do aprimoramento circunstancial**. 2016. 148 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Antropologia Social, Programa de Pós-Graduação em Antropologia Social, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/182747/001016169.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.

CALIMAN, Luciana Vieira. A constituição sócio-médica do “Fato TDAH”. **Psicologia & Sociedade**, [S.I.], v. 21, n. 1, p. 135-144, abr. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-71822009000100016>.

CALIMAN, Luciana Vieira; DOMITROVIC, Nathalia. Uma análise da dispensa pública do metilfenidato no Brasil: o caso do Espírito Santo. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**. 2013, vol.23, n.3, pp.879-902. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-73312013000300012&script=sci_abstract&tlng=pt>.

CALIMAN, Luciana Vieira; DOMITROVIC, Nathalia. “Geração Ritalina” e a otimização da atenção: notas preliminares. **Oficina do Ces**, Coimbra, n. 439, dez. 2017. Disponível em: <<https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/87431>>.

CALIMAN, Luciana Vieira; RODRIGUES, Pedro Henrique Pirovani. A experiência do uso de metilfenidato em adultos diagnosticados com TDAH. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v. 19, n. 1, p. 125-134, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/pe/v19n1/13.pdf>>.

CÂNDIDO, Raissa Carolina Fonseca; JUNQUEIRA, Daniele Rezende; PÁDUA, Cristiane Menezes; PERINI, Edson. Prevalência e fatores associados ao uso de metilfenidato para neuroaprimoramento farmacológico entre estudantes universitários. **einstein**, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/eins/v18/pt_2317-6385-eins-18-AO4745.pdf>.

CARDOSO, Camila Araújo; SOUZA; Nicolli Bellotti. **O uso irracional da ritalina**. [S.l.: s.n.]; [2017 ou 2018]. Disponível em: <http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/O_USOIRRACIONAL_DA_RITALINA.pdf>.

CORDEIRO, Nicolas; PINTO, Rodrigo Moreira Caetano. Consumo de estimulantes cerebrais em acadêmicos da área da saúde na cidade de Ponta Grossa-PR. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 18, n. 2, p. 23-45, 24 jul. 2017. Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/53234>>.

CARNEIRO, Samara Guerra; MOURA, Hermiton Canedo; PRADO, Airton Salviano Teixeira; RABELO, Natália Ferreira; RIBEIRO, Tiago Turci; STRAPASSON, João Francesco. O uso não prescrito de metilfenidato entre acadêmicos de Medicina. **Cadernos UniFOA**, Volta Redonda, v. 8, n. 1, p. 53-59, abr. 2013. Disponível em: <http://revistas.unihoa.edu.br/index.php/cadernos/article/view/870>.

COELHO, Eleonora Bachi. **O consumo do medicamento Ritalina e a produção do aperfeiçoamento circunstancial. 2016**. Dissertação (Mestrado em Antropologia Social) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/182747/001016169.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>.

COUTINHO, Tiago; ESHER, Angela. Uso racional de medicamentos, farmaceuticalização e usos do metilfenidato. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2571-2580, ago. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017228.08622017>. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/1413-81232017228.08622017>>.

GOMES, Rafaela S. *et al.* Vendas de metilfenidato: uma análise empírica no Brasil no período de 2007 a 2014. **Sigmae**, Alfenas, v. 8, n. 2, p. 663-681, 2019. Disponível em: <<http://publicacoes.unifal-mg.edu.br/revistas/index.php/sigmae/article/view/1039>>.

GONÇALVES, Cristiana de Siqueira; RIBEIRO, Rosa Maria Leite Pedro. “Drogas da Inteligência?”. Cartografando as controvérsias do consumo da Ritalina® para o aprimoramento cognitivo. **Psicología, Conocimiento y Sociedad**, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 71-94, nov. 2018. Disponível em: <<https://revista.psico.edu.uy/index.php/revpsicologia/article/view/513/366>>.

GONTIJO, Suelen Fernandes; NETO, José Leonardo; SILVA, Marcos Suel Miranda; SOUSA, Matheus Leonardo; TOLEDO, Juliana Oliveira. O USO DA RITALINA® (METILFENIDATO) PARA O DESEMPENHO ACADÉMICO. **Revista Jrg de Estudos Acadêmicos**, v. 2, n. 5, p. 283-294 ago./dez. 2019. Disponível:<<http://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/94>>.

ITABORAHY, Cláudia. **A ritalina no Brasil: Uma década de produção, divulgação e consumo**. 2009. 126 f. 2009. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?isisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=517630&indexSearch=ID#refine>>.

LANA, Lorena Gomes Cunha; JUNQUEIRA, Daniela Rezende Garcia; PERINI, Edson; LUZ, Tatiana Chama Borges. Prescription, dispensation and marketing patterns of methylphenidate. **Revista de Saúde Pública**, Belo Horizonte, v. 48, n. 6, p. 873-880, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2014048005234>>.

LIMA, Tiago Aparecido Maschio; TOLEDO, Geisa Alves; GODOY, Moacir Fernandes. Estudo da utilização de metilfenidato em uma unidade básica de saúde. **Arquivos de Ciências da Saúde**, [S.I.], v. 26, n. 1, p. 51-54, ago. 2019. Disponível em: <<http://www.cienciasdasaudade.famerp.br/index.php/racs/article/view/1285>>.

LENZI, Rosinaide Valquiria; MENEZES, Aldeiza Souza Santos; NOMERG, Karina Oliveira. O uso de psicoestimulantes por acadêmicos de uma instituição de ensino superior do estado de Rondônia. **Repositório institucional FACIMED**. Rondônia, 2017. Disponível em:< <http://repositorio.facimed.edu.br/xmlui/handle/123456789/35>>.

MOTA, Jéssica Silva; PESSANHA, Fernanda Fraga. Prevalence of methylphenidate use by university students in Campos dos Goytacazes, RJ. **Revista Vértices**, Campos dos Goytacazes, v. 16, n. 1, p. 77-86, 2014. Disponível em:< https://www.researchgate.net/publication/287138109_Prevalence_of_methylphenidate_use_by_university_students_in_Campos_dos_Goytacazes_RJ#&text=The%20study%20demonstrated%20a%2060,students%20in%20Campos%20dos%20Goytacazes.>

NEW YORK. Hamid Ghodse. Organização Mundial da Saúde (comp.). **Report of the International Narcotics Control Board for 2011**. New York: International Narcotics Control Board, 2012. 140 p. Disponível em: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2011/AR_2011_English.pdf.

ORTEGA, Francisco; BARROS, Denise; CALIMAN, Luciana; ITABORAHY, Claudia; JUNQUEIRA, Lívia; FERREIRA, Cláudia Passos. **A ritalina no Brasil: produções, discursos e práticas. Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, [s.l.], v. 14, n. 34, p. 499-512, 17 set. 2010. Disponível em:<<https://www.scielo.br/pdf/icse/v14n34/aop1510.pdf>>.

RITALINA®. Bula, **Novartis Biociências S/A**. 2019 Disponível em:<<https://www.bulas.med.br/p/substancias/substancia/bula/3721/ritalina.htm>>.

SALVI, Jefferson Oliveira; WILLE, Amanda Raiara Fernandes. Prevalência do uso de metilfenidato em acadêmicos de um Centro Universitário em Ji-Paraná, Rondônia. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, Ji-Paraná, v. 24, n. 3, p. 13-19, out. 2018. Disponível em:< <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>>.

SALVIANO, Luiza Herbene Macêdo Soares. **Estudo de segurança da Ritalina® (Cloridrato de Metilfenidato) em animais adultos: aspectos de neurotoxicidade e nefrotoxicidade**. 2015. 149 f. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015. Disponível em:<<http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/14088>>.

SPILLERE, V.G.B. **O uso indevido de psicotrópicos anorexígenos na sociedade**. Monografia pós-graduação UDESC. p. 1-55, 2011. Disponível em:< <http://repositorio.unesc.net/handle/1/806>>.

CAPÍTULO 17

ANÁLISE DA ROTULAGEM DE PRODUTOS COSMÉTICOS COMERCIALIZADOS EM SALÕES DE BELEZA NA CIDADE DE SANTA CRUZ DO CAPIBARIBE – PE

Data de aceite: 04/02/2021

Natália Maria Galdino da Silva

Centro Universitário do Vale do Ipojuca Caruaru
– Pernambuco

Jean Pierre Silva

Centro Universitário do Vale do Ipojuca Caruaru
– Pernambuco

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Centro Universitário do Vale do Ipojuca Caruaru
– Pernambuco

Artigo apresentado à Coordenação de TCC, como parte dos requisitos para obtenção do grau de bacharel em ciências farmacêuticas sob orientação do Prof. Tibério Vasconcelos.

RESUMO: Atualmente, há uma busca cada vez maior de produtos de higiene pessoal, fazendo com que as pessoas contribuam para o aumento do mercado de comésticos. Tendo livre acesso à esses produtos, a legislação da RDC ANVISA nº 07 de 2015 assegura todas as informações que devem conter nos rótulos das embalagens de cosméticos, sem que haja dúvida ou ausência de informações em seu conteúdo. O presente trabalho, portanto, teve como objetivo principal analisar embalagens coletadas em salões de beleza na cidade de Santa Cruz do Capibaribe de acordo com as legislações vigentes. Foram avaliados os rótulos de 44 embalagens, sendo que apenas 6 delas foram aprovadas em todo os

requisitos propostos pela legislação. As outras 38 embalagens reprovadas apresentaram ausência em informações importantes para orientar o consumidor. Esses erros na rotulagem podem levar o consumidor a vulnerabilidade e exposto a produtos inadequados.

PALAVRAS - CHAVE: Rotulagem de produtos; Legislação; Embalagens; Cosméticos

LABEL ANALYSIS OF PROFESSIONAL COSMETIC PRODUCTS USED IN HAIRDRESSING SALON IN SANTA CRUZ DO CAPIBARIBE CITY – PE

ABSTRACT: Nowadays, there is an increasing search for personal hygiene products, making people contribute to the increase in the cosmetics market. Having free access to these products, the legislation of RDC ANVISA number 07 of 2015 ensures all the information that must be included in the cosmetic packaging labels, without any doubt or lack of information in its content. This work, therefore, had as main objective to analyze packages collected in beauty parlours in the city of Santa Cruz do Capibaribe - PE. According to the current legislation. The labels of 44 packages were evaluated, and only 6 of them were approved in all the requirements proposed by the legislation. The other 38 disapproved packages showed an absence of important information to guide the consumer. These labeling errors can lead the consumer to vulnerability and be exposed to inappropriate products.

KEYWORDS: Product labelling; Legislation; Packaging; Cosmetics.

1 | INTRODUÇÃO

No ano de 2011 o Brasil ocupava a 3º posição no mercado de produtos capilares, associados ao aumento da renda e crédito disponível, aumentando a sensação de qualidade de vida. Neste momento houve o aumento da demanda por produtos cosméticos de uso pessoal, especificamente para cabelos, aumentando o crescimento desse segmento. As empresas que trabalham com cosméticos têm investido a todo o momento em publicidade da área, alimentando as propagandas e utilizando um marketing atraente para aqueles que desejam cuidar de sua autoestima (SEMMLER, 2011, PINTO, 2013).

Os cosméticos são produzidos para agir no cuidado, higienização, tratamento e proteção das demais partes do corpo, como mãos e pés, unhas, pele e cabelos. São desenvolvidos visando o bem-estar dos consumidores e melhora em sua aparência. Conforme a RDC Nº 7, de 10 de fevereiro de 2015 deve ter o objetivo exclusivo ou principal de limpar, perfumar, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e/ou proteger ou manter em bom estado. Os cosméticos dividem-se em produtos de higiene pessoal, perfumes, cosméticos e produtos infantis (Dec. 79094; Art. 49 e 50), e são separados por grau de riscos (ANVISA, 2003).

Grau 1 são os produtos que apresentam risco mínimo, e não é preciso que tenham informações tão precisa quanto ao seu uso ou restrições. Os produtos de Grau 2, possuem indicações específicas, que exigem comprovação de segurança e eficácia, assim como informações e cuidados quanto ao modo e restrições de uso e apresentam possibilidade de risco (LEONARDI, 2008; GOMES, 2006; ANVISA, 2005).

As embalagens e os rótulos são focos de investimentos, já que estes são indispensáveis para a venda do produto e, portanto, utilizados na estratégia de marketing (GONÇALVES, 2004). Os rótulos fixos nas embalagens são, muitas vezes, o único meio de consulta que o consumidor encontra sobre o produto daquilo que está comprando (STACOLIM, 2007).

A rotulagem é necessária para indicar as informações indispensáveis em relação à utilização dos produtos de higiene pessoal. Em cada produto deve-se contem a embalagem primária, o envoltório ou recipiente que entra em contato direto com os produtos. A embalagem secundária é destinada a conter a embalagem primária ou as embalagens primárias. Os rótulos são a identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados, decalco sob pressão ou outros, aplicados diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagens. O folheto de instruções é o texto impresso que acompanha o produto, contendo informações complementares (ANVISA, 2005).

Segundo o artigo 19 da RDC nº 07/2915, Anexo VI, são proibidas as alterações no rótulo em relação à nome do produto, marca, fabricante, importador, fabricante, modo de uso, rotulagem específica, composição e ingredientes, alegações relacionadas à segurança

e os benefícios atribuídos ao produto.

Tendo em vista que os consumidores de cosméticos têm como base principal de informações os rótulos presentes nas embalagens de produtos capilares para adquirir conhecimento suficiente e obter os resultados esperados, o presente estudo objetivou realizar um levantamento de informações a cerca da análise dos rótulos de produtos cosméticos comercializados em salões de beleza considerando possíveis desvios de rotulagem e/ou ausência das informações necessárias dos produtos que podem acarretar em problemas para o consumidor.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo exploratório quantitativo e de campo realizado através da coleta de embalagens vazias de produtos cosméticos comercializados.

2.2 Local de estudo

Foram selecionados doze salões de beleza, na cidade de Santa Cruz do Capibaribe-PE, nos bairros Cruz Alta, Santa Teresa e Rio Verde.

2.3 Análise da rotulagem

2.3.1 *Procedimento de coleta das embalagens*

A coleta das embalagens foi realizada com agendamento prévio e seguiram para classificação de acordo com o produto comercializado.

2.3.2 *Procedimentos de análise da rotulagem*

As embalagens foram analisadas de acordo com a legislação da ANVISA referente aos dados obrigatórios que devem constar na rotulagem de produtos cosméticos.

Para essa análise foi avaliada a obrigatoriedade dos dizeres de rotulagem que atendem ao capítulo II da RDC 07/2015, e se obedecem ao anexo V da RDC 07/2015.

Foi observado se as rotulagens contêm os itens indicados no anexo IV da RDC 07/2015, quantificando possíveis erros ou características de fraude de rotulagem.

2.4 Análise dos dados

Os dados e gráficos foram analisados no software Minitab v.17

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o gráfico 1, o maior número de embalagens coletadas foi de shampoo com número bastante expressivo, responsável por 50%, dentro da amostra coletada (n=22). Seguidos de condicionador e hidratação capilar com maior destaque. Os outros produtos que foram coletados eram óleo capilar, creme de pentear, defrizante, sabonete líquidos,

segundo em menor número visto que o alvo do estudo foram salões de beleza. O volume de shampoo e condicionador utilizados nos estabelecimentos é bem maior que dos outros produtos, refletindo na amostragem do trabalho.

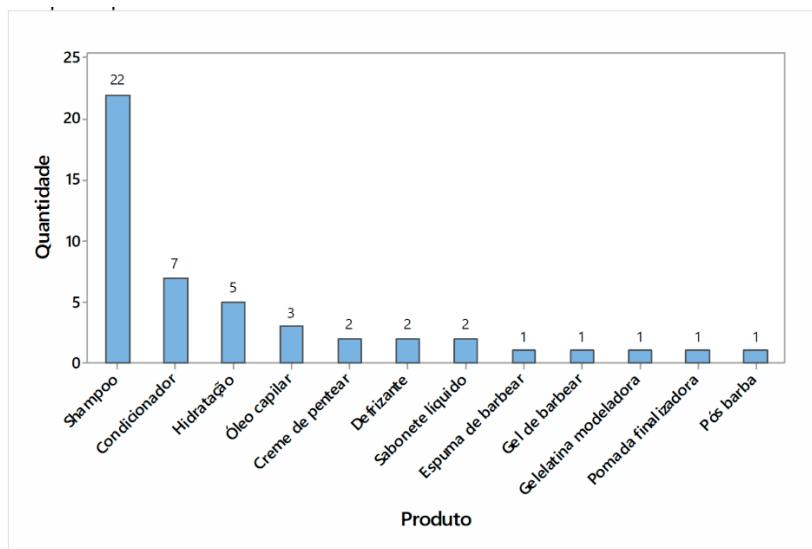


Gráfico 1. Distribuição das embalagens de produtos coletados e analisados quanto ao tipo de produto.

Cada tipo de produto observado pode ou não ter dizeres de rotulagens específicos, assim a classificação dos produtos permite segmentar e analisar mais facilmente os aspectos da rotulagem que é parte integrante do produto, sendo um instrumento de informação tanto para o consumidor quanto para o sistema de vigilância sanitária (Doria, 2008).

A rotulagem deve levar em consideração os aspectos relevantes do ciclo de vida do produto, assim como não deve inibir inovações tecnológicas. As informações dos selos, independente de sua apresentação, devem ser precisas, verificáveis, relevantes e não enganosas e parciais (Kohlrausch, 2003). Uma vez que o produto cosmético é de livre acesso ao consumidor, é de inteira responsabilidade do fabricante, importador ou do responsável garantir sua segurança nas condições normais ou razoavelmente previsíveis de uso (ANVISA, 2005).

Na tabela 1 podemos observar que 100% (n=44) das embalagens coletadas eram do tipo embalagem primária. É o tipo de embalagem mais comum em produtos cosméticos de uso profissional. Quanto ao grau de registro, a maior dos produtos era registrados como produto de grau 1, de acordo com a RDC ANVISA nº 07 de 2015, apenas 6,82% (n=3) foram do tipo grau 2. Nesta classe estavam contidos duas embalagens de shampoo anticaspa e uma embalagem de hidratação capilar que se caracterizava como grau 2 devido à sua

rotulagem conter indicações específicas que exige comprovação de segurança e eficácia.

Característica dos produtos	Tipo	N	%	Tipo	N	%
Embalagem	Primária	44	100,00	Secundária	-	0,00
Grau de registro	1	41	93,18	2	3	6,82

Tabela 1. Características de embalagem e grau de registro dos produtos perante a Anvisa de acordo com a RDC 71/2009.

Na tabela, a classificação do grau de registro é uma das principais etapas do processo da embalagem e onde deve conter todas as informações necessárias para que o produto seja utilizado adequadamente. Os produtos cosméticos estão cada vez mais complexos: eles deixaram de ter apenas finalidades básicas, e isso exige que o consumidor tenha orientações claras sobre o produto para garantir a margem de segurança (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E 'COSMÉTICOS, 2010). É no rótulo que serão disponibilizadas informações essenciais para o bom uso do produto. E desenvolve-lo requer conhecimento, tecnologia, estética, arte e pesquisa. A embalagem expõe o produto e serve de suporte para o rótulo, que tem como um de seus objetivos mostrar ao consumidor o que é aquele produto. (STACOLIM, 2007).

Pode ser observado na tabela 2 os parâmetros necessários para notificação e registro de produtos cosméticos. A ausência destes parâmetros pode indicar falha no processo produtivo, desconhecimento da legislação, desgaste do rótulo ou da impressão, ou até mesmo produtos originados de marcar que tiveram seus produtos fraudados.

Os produtos devem ter o objetivo de fornecer ao consumidor as informações necessárias para o uso dos produtos cosméticos, e a presença das indicações apropriadas nos rótulos das embalagens (ANVISA, 2015). Apesar do que determina as leis vigentes, é uma prática bastante comum no mercado cosmético a reprodução da formulação e o envase em embalagens similares ou com características próximas da original, sem, no entanto, ter os cuidados para seguir as minúcias da legislação que o fabricante original tem por obrigação (BRASIL, 2015).

Podemos destacar na tabela 2 a ausência ou ilegibilidade da data de fabricação com 75% (n=33), validade com 31,82% (n=14), responsável técnico com 34,09% (n=15) e número de lote com 29,55% (n=13). Dentre as falhas encontradas temos também a ausência do nome específico do produto com 6,82% (n=3), ausência das informações de advertências de uso, com 6,82% (n=3), e do número de registro da ANVISA na embalagem, com 97,73 (n=1).

Uma embalagem não continha modo de uso, 2,27% (n=1), nem composição do produto, 2,27% (n=1). Vale ressaltar que todas as embalagens (100%) tinham as

informações do fabricante e o código de barras presentes em seus rótulos.

Critério de avaliação	N	Ausente/Ilegível	%	Presente	%
Registro da ANVISA	44	1	2,27	43	97,73
Composição na embalagem	44	1	2,27	43	97,73
Modo de uso	44	1	2,27	43	97,73
Informações do fabricante	44	-	0,00	44	100,00
Data da fabricação	44	33	75,00	11	25,00
Validade do produto	44	14	31,82	30	68,18
EAN	44	-	0,00	44	100,00
Nome do produto	44	3	6,82	41	93,18
Responsável Técnico	44	15	34,09	29	65,91
Advertências de uso	44	3	6,82	41	93,18
Número de lote	44	13	29,55	31	70,45

Tabela 2. Avaliação dos parâmetros necessários para rotulagem de produtos cosméticos de acordo com a RDC 07/2015

Das embalagens coletadas, 100% (n=44) foram verificadas se o volume da embalagem coleta corresponde com volume e aspectos característicos disponíveis no site do fabricante. Assim também foram verificados que todas as embalagens analisadas contêm o CNPJ do fabricante de acordo com o site do produto.

Sendo assim, devido as inadequações encontradas, das 44 embalagens coletadas, 6 foram aprovadas enquanto 38 foram reprovadas por desvios da rotulagem, a partir de análises baseadas através da legislação vigente.

Considerando o aumento no uso de cosméticos e o grande investimento do marketing nessa área, é importante e necessário que haja um maior monitoramento que garanta a qualidade dos produtos, assegurando que a saúde e os direitos do consumidor sejam respeitados. Os produtos cosméticos, portanto, devem trazer em suas embalagens, rótulos que contenham todas as informações necessárias, garantindo segurança ao consumidor (ABIHPEC, 2010).

4 | CONCLUSÃO

Pudemos observar que a maioria dos desvios encontrados nas embalagens se relacionam com a ausência ou presença ilegível de datas de fabricação e validade, e informações essenciais de fabricantes e/ou responsáveis técnicos. A partir disto, podemos concluir que, mesmo com as leis vigentes sendo claras, ainda há uma despreocupação das marcas de cosméticos ou até mesmo erros no processo produtivo interno que acaba

ocasionando em erros na rotulagem obrigatória, colocando assim o consumidor em risco de saúde e descumprindo a legislação vigente.

Concluímos também que é necessário que o próprio consumidor esteja atento aos desvios presentes nos seus produtos e que cobre das autoridades sanitárias uma vigilância mais crítica para garantir qualidade, segurança e eficácia no produto final.

REFERÊNCIAS

Aldworth, J. et al. Diabetes Atlas de La FID. 8 ed. Bélgica: International Diabetes Federation, 2017.

AMARAL, M. F. Z. J.; AMARAL, R. G.; PROVIN, M. G. INTERVENÇÃO FARMACÉUTICA NO PROCESSO DE CUIDADO FARMACÉUTICO: UMA REVISÃO. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 5, n. 1, 25 ago. 2008.

Federação Internacional de Diabetes. *Atlas de Diabetes da IDF, 9ª edição*. Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional de Diabetes, 2019

DALFOVO, Michael Samir; LANA, Rogério Adilson; SILVEIRA, Amélia. Métodos quantitativos e ,qualitativos: um resgate teórico. *Revista Interdisciplinar Científica Aplicada*, Blumenau, v.2, n.4, p.01-13, Sem II. 2008

GALENDE, SHARIZE BETONI et al. Associação glibenclamida/metformina no tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. **REVISTA UNINGÁ**, [S.I.], v. 7, n. 1, P. 107-116, mar.

Gross, Jorge L. Sandra P. Silveiro. Jaíza L. Camargo. Angela J. Reichelt. Mirela J. de Azevedo Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arquivos Brasileiros de *Endocrinologia & Metabologia*, Porto Alegre, vol. 46, pag. 1-11, Fevereiro 2002.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Conheça cidades e estados do Brasil. Disponível em <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acesso em 06/05/2020.
MG, 2014.

Pereira, Leonardo Régis Leira, Osvaldo de Freitas. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo, vol. 44, pag. 1-12, Dezembro 2008.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo , v. 44, n. 4, p. 601-612, dez. 2008

PLACIDO, Viviane Butara de; FERNANDES, Leonardo Parr dos Santos; GUARIDO, Cristiane Fatima. Contribuição da Atenção Farmacêutica para pacientes portadores de diabetes atendidos no ambulatório de endocrinologia da UNIMAR. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 90, p. 258-253, ago. 2009.

REIS, Thalles Bregalda. Tratamento não - Faramacológico do Diabetes Mellitus. 2014. 54f.Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte –

RODRIGUES NETO, Edilson Martins et al. Metformina: Uma Revisão da Literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 8, n. 2, p. 355-362, maio 2015.

Taulois, Julia Carneiro. *O Cuidado Farmacêutico no Tratamento do Diabetes Mellitus*. 2011. 60f. Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Católica de Brasília, Brasília – DF, 2011.

CAPÍTULO 18

O USO INADEQUADO DO CLONAZEPAN E A SUA CONTRIBUIÇÃO PARA UMA DEPENDÊNCIA MEDICAMENTOSA A LONGO PRAZO: UM ESTUDO DE REVISÃO NARRATIVA

Data de aceite: 04/02/2021

Danila de Lira Pontes

Centro Universitário do Vale do Ipojuca –
Unifavip – Wyden
Caruaru, Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/7783072235593294>

Marcela Alves da Silva

Centro Universitário do Vale do Ipojuca –
Unifavip – Wyden
Caruaru, Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4746791794136619>

João Gomes Pontes Neto

Centro Universitário do Vale do Ipojuca –
Unifavip – Wyden
Caruaru, Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/1909626707765609>

RESUMO: O crescimento do uso de benzodiazepínicos tem crescido gradativamente, o que despertou o interesse das pesquisadoras do referido projeto a tentar identificar em quais ocasiões o uso do medicamento clonazepam estão sendo indicados. O presente artigo tem a problemática voltada para a compreensão de: como o uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo? Atrelando a junto a problemática, o objetivo geral: apontar como o uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo. A partir deste primeiro ponto de vista, foram desenvolvidos três objetivos específicos:

estudar o benzodiazepílico clonazepam; identificar em quais casos o Clonazepam são indicados; estudar como uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para a dependência medicamentosa. Para a elaboração do presente artigo, a fim de estimar como o uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo, a metodologia foi a revisão narrativa da literatura. Sobre as considerações finais: através do estudo pode-se perceber que a dependência do uso da substância medicamentosa, são atribuídas ao uso diário, usar com prescrição ou acompanhamento médico inadequado evidenciando que o Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo, sim, bem como trazer prejuízos a longo prazo.

PALAVRAS - CHAVE: Clonazepam”, “Benzodiazepínicos” “dependência medicamentosa”.

THE IMPROPER USE OF CLONAZEPAM AND ITS CONTRIBUTION TO LONG-TERM DRUG DEPENDENCE: A NARRATIVE REVIEW STUDY

ABSTRACT: The growth in the use of benzodiazepines has been gradually increasing, which has aroused the interest of the researchers of this project to try to identify on which occasions the use of the drug clonazepam is being indicated. The present article has the problem of understanding how the inappropriate use of Clonazepam can contribute to a long-term drug dependence? Together with the problem, the general objective is to point out how the

inappropriate use of Clonazepam can contribute to long-term drug addiction. From this first point of view, three specific objectives were developed: to study benzodiazepine clonazepam; to identify in which cases Clonazepam is indicated; and to study how inadequate use of Clonazepam can contribute to drug dependency. In order to estimate how the inappropriate use of Clonazepam can contribute to long-term drug dependency, the methodology was a narrative review of the literature. About the final considerations: through the study it is possible to perceive that the dependency on the use of the drug substance is attributed to daily use, use with a prescription or inadequate medical follow-up, evidencing that Clonazepam can contribute to a drug dependency in the long term, yes, as well as bring long-term losses.

KEYWORDS: Clonazepam”, “Benzodiazepines” “drug addiction”.

1 | INTRODUÇÃO

A população brasileira está vivendo uma realidade de trabalho cansativo e com muito desgaste devido à convivência com outras pessoas, sentimentos presos, desabafos contidos, que contribui para o desencadeamento do sofrimento. Alguns indivíduos sabem lidar com algumas situações, outras não, e por não saber como equilibrar toda a situação emocional, este está pré-disposto a desenvolver um estado de ansiedade; podendo este exceder o nível mínimo de consciência que pode levar a diminuição da capacidade de tomar decisões, incorrendo em alguns erros adicionais, gerando assim um círculo vicioso, e a consequentes níveis progressivos de estresse e outros transtornos mentais (ZORZANELLI et al., 2019).

Se considerarmos que o estresse e alguns outros transtornos neurológicos e mentais têm etiologia múltipla, é possível formular e validar diferentes modelos para explicar suas causas e, na atualidade, tem crescido a preocupação com os fatores psicossociais. Estudos realizados na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, “enfatizam que constantes mudanças ocorridas na vida, provocam mudanças no meio psicossocial, funcionando como precipitador de doenças ou transtornos da mente” (REIS et al., 2010, p.715).

A epilepsia, exemplo de doença neurológica, afeta mundialmente 50 milhões de pessoas. Destas, 5 milhões delas vivem na região das Américas (OPAS, 2018). No Brasil, o Ministério da Saúde estima que aproximadamente entre 1 e 2% da população brasileira é acometida por tal doença. Para o tratamento dessa patologia, o clonazepam, da família dos benzodiazepínicos, é utilizado para controlar a epilepsia, pois, age inibindo o sistema nervoso e algumas outras funções, tendo efeito tanto sedativo (sono) e calmante (tranquiliza), tornando possível a utilização em outras condições psiquiátricas (MOREIRA et al., 2018).

Além de ser indicado para crises epiléticas e convulsivas, na parte de psiquiatria e saúde mental, o Clonazepam pode ser prescrito para inícios de quadro de ansiedade (agitação física, manias, psicose), tratamento da insônia, salientando que para todas estas que foram mencionados, o uso do medicamento é utilizado por um curto período e tempo limitado (MOREIRA et al., 2018).

Por ser um medicamento que depressor do sistema nervoso, para consegui-lo o paciente precisa de uma receita tipo B, específica para dispensação de psicotrópicos, por ser uma medicação controlada pela AVISA (agencia de vigilância sanitária). Uma das causas que justificam esse controle é a susceptibilidade do paciente a dependência.

Por tanto a problemática do presente artigo se refere a: como o uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo? Atrelado a essa problemática, o objetivo geral: apontar como o uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo. A partir deste primeiro ponto de vista, foram desenvolvidos três objetivos específicos: pesquisar sobre o benzodiazepíncio Clonazepam; identificar em quais casos o Clonazepam é indicado; pesquisar como uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para a dependência medicamentosa.

2 | MÉTODOS

O método utilizado neste artigo foi a revisão narrativa da literatura. A escolha por esse tipo de abordagem em pesquisa, surge com o interesse de estimar como o uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo.

Ainda sobre a revisão narrativa de literatura, está é constituída por uma análise ampla de literatura, sem estabelecer uma metodologia rigorosa e replicável em nível de reprodução de dados e respostas quantitativas para questões específicas, como: estudar o benzodiazepíncio clonazepam; identificar em quais casos o Clonazepam são indicados; estudar como uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para a dependência medicamentosa. No entanto, a utilização do presente método, se tornou fundamental atualização do conhecimento sobre uma temática específica, evidenciando ideias, métodos e subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura selecionada (ELIAS, 2012).

O método utilizado para auxiliar na composição do artigo, foi o estudo descritivo. Quanto a sua abordagem utilizou-se uma abordagem qualitativa como meio de estudar dependência medicamentosa do Clonazepam a longo prazo. Sobre a uma revisão narrativa de literatura que trouxe base teórica construída através de estudos de diversos autores sobre temas específicos, demonstrando ainda que o objeto em estudo tem base científica e não apenas proposições e considerações, que terá o intuito qualitativo com a intenção de apontar o uso do medicamento Clonazepam a longo prazo e sua possibilidade de causar dependência (LAKATOS, 2011).

Sobre os dados apresentados, estes foram coletados a partir de documentos extraídos de artigos e periódicos. O levantamento da literatura foi realizado nas bases de pesquisas eletrônicas *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando os descritores e os

termos: “Clonazepam”, “Benzodiazepínicos” “dependência medicamentosa”.

Por fim, o processamento de dados obtidos, seguiram com o objetivo de ajustar, direcionar e esclarecer como o Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa a longo prazo.

3 I REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Benzodiazepínicos – Breves considerações

Benzodiazepínicos constituem o grupo de psicotrópicos mais utilizados na prática clínica devido às suas quatro atividades principais: ansiolítica, hipnótica, anticonvulsivante e relaxante muscular, mas de forma geral, esse tipo de medicamento é mais utilizado em transtornos de ansiedade, insônia e epilepsia (AZEVEDO et al., 2016).

Embora os benzodiazepínicos sejam utilizados no tratamento de várias doenças psiquiátricas e não psiquiátricas, e sejam geralmente seguros e bem tolerados, considera-se que há alto potencial para a utilização indevida e abusiva desses depressores do Sistema Nervoso Central (SNC) (AZEVEDO et al., 2016).

3.2 Clonazepam

Direcionando o estudo para o Clonazepam, este medicamento possui a característica de agir no sistema nervoso central, podendo ele inibir algumas funções do corpo. Sobre sua ação, o Clonazepam potencializa a ação do neurotransmissor Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), o principal mediador químico inibitório e depressor do sistema nervoso central. Quanto ao seu tempo de ação para o fármaco iniciar o efeito, o Clonazepam, em média, pode levar até 1 h, a depender de sua forma farmacêutica, se comprimido, gota, ou sublingual, o tempo de duração no organismo. Pode variar entre 12 (doze) a 40 (quarenta) horas, a depender do metabolismo (ZORZANELLI et al., 2019).

No que corresponde a suas formas, o Clonazepam pode ser encontrado em diferentes formas: em solução oral (gotas), deve-se gotejar com o frasco na vertical e bater levemente no fundo para iniciar o gotejamento. No uso do medicamento por meio do sublingual, deve ser colocado sob a língua para dissolver o medicamento na saliva e, em seguida, ser absorvido o fármaco. Os comprimidos sublinguais devem permanecer sob a língua por período não inferior a três minutos, sem serem deglutidos ou mastigados. E por fim, por meio de comprimidos de via oral, estes devem ser deglutidos com um pouco de líquido não alcoólico (MOREIRA et al., 2018).

3.2.1 *Indicação do uso do Clonazepam*

O BZD (benzodiazepínicos) são indicados apenas para o tratamento agudo e subagudo de ansiedade, insônia e crises convulsivas, embora, no passado, tenham sido usados como primeira linha de tratamento para vários transtornos, principalmente

psiquiátricos, os BZD não são indicados para tratamento de longo prazo (AZEVEDO et al., 2016). Logo a seguir, serão pontuados os casos mais conhecidos e indicados para o uso do medicamento.

3.2.1.1 Distúrbio epilépticos

Crises epilépticas mioclônicas, acinéticas, ausênticas típicas (pequeno mal), ausênticas atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut); espasmos infantis; crises epilépticas clônicas (grande mal), parciais simples, parciais complexas e tônico-clônico generalizada (AZEVEDO et al., 2016).

Ainda sobre as crises epilépticas, estas estão entre as doenças neurológicas graves mais frequentes da infância. Crise epiléptica é um evento transitório, paroxístico e involuntário, que se manifesta por sinais e sintomas motores, sensitivos, sensoriais, autonômicos, psíquicos, com ou sem alteração da consciência, provocada por atividade neuronal síncrona e excessiva no tecido cerebral. A epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por (a) pelo menos duas crises epilépticas não provocadas ou duas crises reflexas ocorrendo com um intervalo mínimo de 24 horas; ou uma crise epiléptica ou uma crise reflexa e risco de uma nova crise estimado em pelo menos 60%; ou diagnóstico de uma síndrome epiléptica (AZEVEDO, 2016).

3.2.1.2 Transtornos de ansiedade e transtornos de humor

Ansiedade é um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho. A ansiedade passa a ser reconhecido como patológico quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente diversos do que se observa como norma naquela faixa etária e interferem com a qualidade de vida, o conforto emocional ou o desempenho diário do indivíduo (CASTILLO et al., 2000).

Alguns dos transtornos de ansiedade incluem ataques de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático. Os sintomas incluem estresse desproporcional ao impacto do evento, incapacidade de superar uma preocupação e inquietação. O tratamento inclui terapia ou medicamentos, incluindo antidepressivos (AZEVEDO et al., 2016).

Sobre os transtornos do humor são transtornos de saúde mental nos quais as alterações emocionais consistem em períodos prolongados de tristeza excessiva (depressão), de exaltação excessiva ou de euforia (mania), ou ambos.

O transtorno do humor bipolar também pode ser chamado de transtorno afetivo bipolar ou doença maníaco-depressiva. O aparecimento do transtorno bipolar se deve a uma combinação de fatores, em que aspectos biopsicossociais desempenham papel importante no desencadeamento da doença. Assim sendo, tratamentos medicamentosos,

orientação sobre a doença e psicológicos estão indicados. O segredo está no encontro da combinação ideal para cada paciente (ZORZANELLI et al., 2019).

Tanto a CID-9 como o DSM-II enfatizavam os aspectos da personalidade na neurose depressiva e na ciclotimia, e, com a influência da teoria psicodinâmica na psiquiatria, esses quadros ficavam destinados a receber tratamento fundamentalmente psicoterápico (ZORZANELLI et al., 2019). Os transtornos do humor e de ansiedade destacam-se como causa de absenteísmo-doença.

3.2.1.3 Síndrome psicóticas

Em classificações diagnósticas mais antigas, a definição de psicótico é a gravidade do prejuízo funcional do transtorno mental. O psicótico se resultasse em prejuízo com interferência ampla na capacidade do indivíduo de atender às exigências da vida cotidiana. Entre as classificações diagnósticas atuais a definição do termo psicótico se restringe, basicamente, à presença proeminente de delírios e/ou alucinações e/ou discurso desorganizado e/ou comportamento desorganizado (incluindo catatônico), com ausência de insight do paciente para a natureza desses sintomas, caracterizando um amplo comprometimento do juízo crítico da realidade (GONÇALVES et al., 2015).

Nítido prejuízo do teste da realidade, evidenciado por delírios, alucinações, pensamento incoerente, nítido afrouxamento das associações, pobreza do conteúdo do pensamento, pensamento nitidamente ilógico, conduta bizarra ou grosseiramente desorganizada, ou ainda catatônica (GONÇALVES et al., 2015).

Como perceptível, foi pontuado alguns dos casos que se é indicado o Clonazepam. O consumo elevado de benzodiazepínicos pode estar relacionado com a diminuição progressiva da resistência da humanidade para tolerar o estresse,

3.3 Clonazepam e a sua contribuição para dependência medicamentosa

O uso de psicotrópicos nas últimas décadas tem crescido constantemente na sociedade, no entanto é sabido que o uso de tais medicamentos como o Clonazepam é essencial para o tratamento das mais diversas patologias, entre as quais se sobressai os transtornos mentais, em que se utiliza frequentemente medicamentos psicotrópicos. Algumas das substâncias contidas no medicamento podem afetar diretamente o humor e o comportamento do paciente, pois, apresentam uma ação complexa que abrange a atividade dos neurotransmissores centrais, com implicações sistêmicas no organismo (GONÇALVES et al., 2015). Assim sendo, seu consumo abusivo pode resultar em graves consequências à saúde dos usuários, ou ainda na interação medicamentosa, inclusive, levando à dependência.

A dependência pode e deve ser observada frequentemente naqueles que estão ligados aos fatores de riscos, como: mulheres idosas; poliusuárias de drogas; para alívio de estresse, de doenças psiquiátricas e distúrbios de sono. Como esclarece Carvalho (2004),

o problema de ansiolíticos tornou-se um problema complexo a saúde pública que atinge grandes dimensões. Gonçalves et al., (2015), afirma que essa dependência em pessoas idosas é buscada por exercer um poder hipnótico na medicação.

Complementando, o uso inadequado do Clonazepam pode contribuir para uma dependência medicamentosa, pois, têm papel central na terapêutica contemporânea, com potencial de aliviar sintomas e, em alguns casos, curar doenças. “O acesso a eles é considerado um direito humano fundamental”, menciona Monteiro e Lacerda (2016, p.101).

A situação brasileira na utilização de medicamentos é tida como preocupante, pois, apresenta alta prevalência de consumo de medicamentos e baixa adesão da população à prescrição. A prescrição de medicamentos controlados como Clonazepam, tem sido observada como algo preocupante, pois, grande maioria da população utiliza o medicamento sem uma real necessidade, podendo ser alguns problemas sanados por medicamentos menos ofensivos e que causam menos propensão a dependência (ZORZANELLI et al., 2019).

A percepção da dependência do uso da substância medicamentosa, foram atribuídas das seguintes formas: ao uso diário, não conseguir ficar sem o medicamento ou dormir sem a medicação, usar com prescrição ou acompanhamento médico inadequado (SOUZA et al., 2013).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do exposto, é perceptível a complexidade das questões envolvidas no que diz respeito a questões que englobam possivelmente fatores de dependência medicamentosa. Sobre o uso da substância a longo prazo e de forma indevida, pode ser prejudicial à saúde, pois pode causar malefícios a população do uso inconsciente do medicamento, bem como a frequência inadequada.

A percepção da dependência do uso da substância medicamentosa, foram atribuídas das seguintes formas: o não uso diário, conseguir ficar sem o medicamento ou dormir sem a medicação, usar com prescrição ou acompanhamento médico e a crença de ter controle sobre a quantidade consumida

Por fim, através do estudo percebe-se que a dependência do uso da substância medicamentosa, são atribuídas ao uso diário, conseguir dormir sem a medicação, usar com prescrição ou acompanhamento médico e a crença de ter controle sobre a quantidade consumida, evidenciando que, esclarecer e discutir sobre o Clonazepam pode contribuir para uma melhor compreensão da dependência medicamentosa a longo prazo.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, AJP; ARAUJO, AA; FERREIRA, MAF. **Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNgPc e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras.** Ciência & Saúde Coletiva, 21(1):83-90, 2016.
- BRASIL. **Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.** Portaria Nº 344, de 12 de Maio de 1998.
- CARVALHO, LF; DIMESTEIN, MO. **O modelo de atenção a saúde e o uso de ansiolítico entre mulheres.** Estudos de psicologia. Rio Grande do Norte, v.9, n.1, p.121-129, 2004.
- CASTILLO, ARGL; RECONDO, R; ASBAHR, FR; MANFRO, GG. T. **Transtornos de ansiedade.** Rev Bras Psiquiatr 22(Supl II):20-3, 2000.
- ELIAS, CSR., SILVA, LA., MARTINS, MTSL., RAMOS, NAPR., SOUZA, MG. G. HIPÓLITO, RL. **Quando chega o fim?** Uma revisão narrativa sobre terminalidade do período escolar para alunos deficientes mentais. SMAD: Revista Electrónica em Salud Mental Alcohol y Drogas, v.8, n.1, p.48-53. 2012
- GONÇALVES, AMN; DANTAS, CR; BANZATO, CEM. **Valores conflitantes na produção do DSM-5: o “caso” da síndrome psicótica atenuada.** Rev. latinoam. psicopatol. fundam. vol.18 no.1 São Paulo Mar. 2015.
- LAKATOS, EM; MARCONI, MA. **Metodologia Científica.** 6^a Ed. São Paulo, 2011.
- MONTEIRO, LR; LACERDA, JT. **Promoção do uso racional de medicamentos: uma proposta de modelo avaliativo da gestão municipal.** Saúde Debate, Rio de Janeiro, v. 40, n. 111, p. 101-116, 2016.
- MOREIRA, P; BORJA, A. **Benzodiazepínicos: uso e abuso em pacientes idosos.** Pesquisa e [Extensão Oswaldo Cruz]. 2018. Disponível em: <http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_19_Pamella_Moreira.pdf>. Acesso em: março de 2020.
- REIS, ALPP; FERNANDES, SRP; GOMES, AF. **Estresse e Fatores Psicossociais. Psicologia ciência e profissão,** Vol.30,n.4, p.712-725, 2010.
- SOUZA, ARL; OPALEYE, ES; NOTO, AR. **Contextos e padrões do uso indevido de benzodiazepínicos entre mulheres.** Ciência & Saúde Coletiva, 18(4):1131-1140, 2013.
- ZORZANELLI, RT; GIORDANI, F; GUARALDO, L; MATOS, G ; BRITO JUNIOR,AG; OLIVEIRA, MG; SOUZA, RM; MATOS, RQM; ROZENFELD, S. **Consumo do benzodiazepíncio clonazepam (Rivotril®) no estado do Rio de Janeiro,** Brasil, 2009-2013: estudo ecológico. Ciênc. saúde coletiva vol.24 no.8.2019.

CAPÍTULO 19

IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM DROGARIAS COM PACIENTES HIPERTENSOS

Data de aceite: 04/02/2021

Luiz Marques dos Santos Júnior

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYNDEN
Caruaru – Pernambuco

Marlon Soares da Silva

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYNDEN
Caruaru – Pernambuco

Lidiany da Paixão Siqueira

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYNDEN
Caruaru – Pernambuco

RESUMO: A hipertensão arterial é um grave problema de saúde pública que, apesar dos avanços no tratamento, controle e prevenção se relaciona diretamente com os riscos de doenças cardiovasculares, sendo responsável por alto índice de morbidade na população adulta. Em 2025 a população brasileira será composta por uma boa parte de indivíduos idosos e esse fato terá uma consequência no país, que assumirá um alto índice de população idosa, com isso uma preocupação voltada ao número de problemas crônicos na saúde, como a hipertensão. O paciente hipertenso requer um cuidado maior, pois, dentre todas as doenças crônicas no Brasil a hipertensão acomete pouco mais de 50% dos idosos. Há diversos estudos que relatam sobre os problemas relacionados com o uso

inadequado de medicamentos e que a principal forma de evitar esses erros é a prática da atenção farmacêutica que, por responsabilidade do profissional farmacêutico, diminui os riscos com problemas medicamentosos decorrente ao uso inadequado. O presente trabalho teve como objetivo descrever a importância da atenção farmacêutica frente a pacientes hipertensos abordados em drogarias. Este estudo refere-se a uma pesquisa descritiva e exploratória, de abordagem quantitativa, feita a partir da coleta de dados na farmácia Farmaclinic na cidade de São Caetano-PE, direcionada aos pacientes que a partir de um questionário foi possível analisar a importância do profissional farmacêutico como operante no cuidado do paciente. A pesquisa mostrou o nível de conhecimentos dos pacientes hipertensos sobre o papel do farmacêutico na drogaria. Tendo a oportunidade de mostrar que farmacêutico na farmácia e drogaria é o profissional que tem contato direto com o paciente e que, sua função vai além do atendimento.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão; Farmacêutico em drogaria; Atenção farmacêutica.

IMPORTANCE OF PHARMACEUTICAL CARE IN DRUGSTORES WITH HYPERTENSIVE PATIENTS

ABSTRACT: Arterial hypertension is a serious public health problem that, despite advances in treatment, control and prevention, is directly related to the risks of cardiovascular diseases, being responsible for a high rate of morbidity in the adult population. In 2025 the Brazilian population will be composed of a good number of elderly individuals and this fact will have a

consequence in the country, which will assume a high rate of elderly population, thus causing a certain concern regarding the number of chronic health problems, such as hypertension. The hypertensive patient requires greater care, because, among all chronic diseases in Brazil, hypertension affects just over 50% of the elderly. There are several studies that report on the problems related to the inappropriate use of medicines and that the main way to avoid these errors is the practice of pharmaceutical care, which, by the responsibility of the pharmaceutical professional, decreases the risks with medication problems resulting from inappropriate use. The present study aimed to describe the importance of pharmaceutical care for hypertensive patients treated at drugstores. This study refers to a descriptive and exploratory research, with a quantitative approach, based on data collection at the Farmaclinic pharmacy in the city of São Caetano-PE, aimed at patients that, based on a questionnaire, it will be possible to analyze the importance of the professional pharmacist as an operator in patient care. The research showed the level of knowledge of hypertensive patients about the role of the pharmacist in the drugstore. Having the opportunity to show that the pharmacist in the pharmacy and drugstore is the professional who has direct contact with the patient and that, his function goes beyond the service.

KEYWORDS: Hypertension; Pharmacist in drugstore; Pharmaceutical attention.

1 | INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um grave problema de saúde pública que, apesar dos avanços no tratamento, controle e prevenção se relaciona diretamente com os riscos de doenças cardiovasculares, sendo responsável por alto índice de morbidade na população adulta, principalmente em homens. Existe uma estimativa de que hajam no Brasil cerca de 32,5% de pacientes com hipertensão arterial, contribuindo essa taxa para o índice de morbidade por doenças cardiovasculares (MALAQUIAS, M., et al., 2017).

Na maioria das vezes desconhece-se a causa da hipertensão arterial devido ao fato de ser assintomática, no início se associa a fatores de exposição. Por isso, sua detecção é dificultada realizada de forma tardia, dificultando aos pacientes o tratamento e controle, podendo implicar em graves complicações e levar até a incapacidades permanentes. Alguns estudos apontam que fatores como idade, raça, sexo, estresse, sedentarismo, obesidade, antecedentes familiares, álcool, tabaco, anticoncepcionais, alimentação rica em sódio e gorduras podem favorecer a hipertensão arterial sendo considerados fatores de risco (MALAQUIAS, M., et al., 2017).

De acordo com as atribuições do farmacêutico e de acordo também com a legislação e Código de ética, o profissional farmacêutico é um dos profissionais que tem como atribuição executar atividades de modo a contribuir e promover a saúde pública. Devido a isso, a atenção farmacêutica veio da necessidade de resolver problemas de intervenções farmacêuticas, fazendo com que o tratamento seja efetivo e seguro, promovendo a saúde e desta forma, identificando e resolvendo qualquer problema relacionado a efetividade e segurança dos medicamentos na terapia (FERREIRA, MOURA; SOUKI, 2016).

A Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004, do Conselho Nacional de Saúde, o farmacêutico tem como objetivo promover, proteger e ajudar na recuperação da saúde do indivíduo e da população, sendo o medicamento o principal insumo. O mesmo deve visar o uso racional do medicamento e insumos, assim como a seleção, a programação, a aquisição, distribuição, garantia de qualidade e dispensação, com o máximo de eficiência possível, acompanhando e avaliando sua utilização no intuito de obter-se bons resultados na farmacoterapia e na melhoria da qualidade de todos (OLIVEIRA; JUNGES, 2018).

O farmacêutico é o profissional privilegiado por ter um grande alcance à população que busca pela dispensação, promovendo o uso racional de medicamento e, é o mesmo que se encontra no estabelecimento da farmácia ou dragaria. Mesmo esse profissional apresentando tanta importância, há grande ausência de autonomia da parte de muitos farmacêuticos no cuidado direto ao cliente/paciente, não por falta de interesse do profissional, mas sim por falta de tempo, por ficar responsável pela prática de atividades administrativas e também burocráticas que lhe ocupa, o impossibilitando de prestar a atenção farmacêutica muitas vezes (OLIVEIRA, N., et al., 2017).

Esta pesquisa tem como objetivos: Identificar a importância da atenção farmacêutica frente a pacientes hipertensos abordados em drogarias. Descrever as competências e habilidades do farmacêutico em drogarias, discorrer sobre a atenção farmacêutica clínica aplicada em drogaria, avaliar como é feita a abordagem dos pacientes hipertensos em drogarias e avaliar, através da aplicação de questionários, os pacientes para obtenção de dados relacionados ao conhecimento da importância da atenção farmacêutica na drogaria em pacientes hipertensos.

2 | METODOLOGIA

A pesquisa descritiva tem por finalidade analisar e observar, assim como também registrar variáveis de uma realidade que se deseja estudar sem as adulterar. A pesquisa quantitativa se utiliza para medir pontos de vista de um público alvo através de coleta de dados, com o objetivo de se obter resultados a partir de instrumentos padronizados, podendo haver indicadores qualitativos desde que o estudo permita (MANZATO, SANTOS, 2012).

O estudo foi realizado na cidade de São Caetano localizada na região do Agreste de Pernambucano, que tem uma população estimada em 356.872 habitantes e território de 920,611 km² (IBGE,2017). A pesquisa foi produzida na farmácia Farmacclinic, localizado na rua do vassoural, bairro Vassoural, nº140, Caruaru – PE. O local selecionado para realização do estudo funciona no horário comercial. O período de coleta de dados aconteceu de 01/07/2020 a 08/10/2020 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA).

A população amostral foi composta por pacientes/clientes da farmácia acima citada. Foram entrevistados 50 pacientes/clientes com hipertensão. Para critérios de inclusão os

pacientes/clientes precisaram afirmar serem hipertensos que comparecerem na unidade. Assim como também, aceitar participar da pesquisa mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para critérios de exclusão, pacientes e/ou clientes que relatarem problemas que estejam relacionados com seu estado emocional e físico e, que prenchessem o questionário de forma incompleta durante o período da coleta de dados.

Quanto ao instrumento para coleta de dados, foi utilizado um questionário voltado para o paciente e/ou cliente, composto por dez (10) questões, subjetivas e objetivas, composta por perguntas sociodemográficas e o tema pertinente a essa pesquisa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Centro Universitário do Vale do Ipojuca- Unifavip!Wyden de Caruaru-PE, CAAE: 30709220.1.0000.5666. O trabalho segue as recomendações éticas preconizadas pelo Ministério da Saúde por meio das Normas Regulamentadoras e as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde- 466/2012 e 510/2016, que asseguram o respeito ao indivíduo e sua dignidade e a permissão para utilização de dados fornecidos pelos estudantes de saúde, através das normas de pesquisas em ciências humanas e sociais. Para a tabulação dos dados foi utilizado a planilha eletrônica do Microsoft Excel 2013.

3 | RESULTADOS E DISCURSSÃO

Foram avaliados 50 questionários, onde foram direcionados aos clientes e/ou pacientes na farmácia Farmacclinic. No que se diz respeito a população que foi aplicada o estudo, 50% possuíam mais de 56 anos de idade, 29% entre 41 a 45 anos, 15% entre 25 e 40 anos e 6% entre 16 e 24 anos. Dos entrevistados 56% eram do sexo feminino e 44% do sexo masculino. Entre os entrevistados 24% eram analfabetos, 32% possuíam 1º grau, 40% possuíam 2º grau e apenas 4% possuíam ensino superior. Sobre os entrevistados, houve a entrevista de diaristas, garis, funcionários públicos, comerciantes, agricultores, atendentes, motoristas, vendedores, pintor, professor, pedreiros, gerentes, autônomos, donas de casa, estudantes e aposentados.

O paciente hipertenso também possui um risco maior, por frequentemente estar associado a diabetes e dislipidemias ou outras doenças acarretadas pelo envelhecimento. Com o avanço da idade, muitos pacientes requerem um uso maior de medicamentos, paciente polimedicado e, para que a hipertensão seja controlada requer o uso de um a três medicamentos, o que pode levar a um quadro de interação medicamentosa, que pode ser prejudicial à saúde. Essa interação pode ocorrer se o medicamento perder ou reduzir sua eficácia e se essa diminuição ter efeito contrário, causando uma toxicidade. A interação também pode ocorrer se o medicamento modificar-se por causa da administração simultânea, por administração sucessiva de algum outro medicamento, pelo uso de uma planta medicinal ou até mesmo por interação com alimento ou um agente ambiental

(JIMÉNEZ; PASQUEL, 2017).

Quando questionados sobre possuírem hipertensão, 86% dos entrevistados mencionaram ser hipertensos. Destes, 16% são hipertensos primários, 6% são hipertensos secundários e 78% não sabem qual tipo de hipertensão possuem. A hipertensão arterial primária é forma mais comum de hipertensão. É o aumento da pressão que se dá com o envelhecimento, principalmente se relacionado com o aumento da rigidez da parede arterial. Já a hipertensão arterial secundária é consequência de uma causa identificável, como por exemplo, doença renal, obesidade, das causas mais comuns.

Como demonstrado na Figura 1, ao serem questionados sobre qual a função do farmacêutico frente aos pacientes hipertensos no estabelecimento Farmacclinic, 38% dos entrevistados afirmam que o profissional farmacêutico apenas orienta, 24% afirmaram que apenas vende o medicamento, 14% afirmaram que o mesmo vende e orienta sobre como fazer uso e 4% diz que é função do farmacêutico indicar medicamentos para pacientes hipertensos.

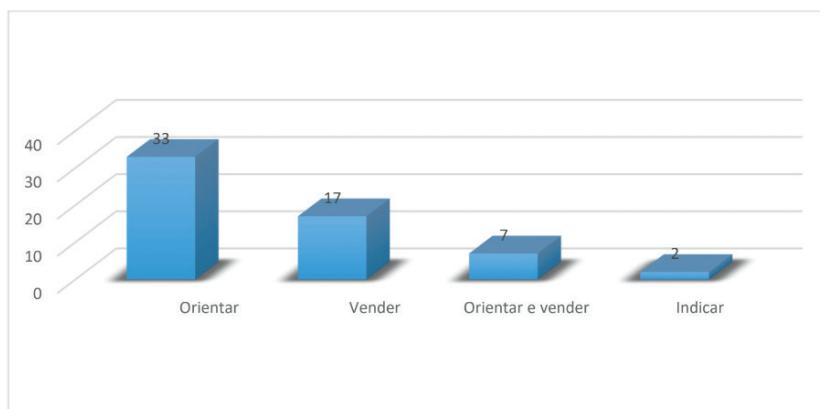


Figura 1 – Percepção do paciente/cliente sobre a função do farmacêutico frente aos pacientes hipertensos na farmácia.

Fonte: Dados da pesquisa.

Na Tabela 1, podemos observar a opinião dos pacientes/clientes com relação a contribuição do profissional farmacêutico nas drogarias frente a ajuda na qualidade de vida dos pacientes, 100% dos pacientes afirmaram que sim, o profissional farmacêutico contribui na qualidade de vida dos pacientes. Segundo a RDC nº44 de 2007, o farmacêutico se faz necessário no estabelecimento da farmácia, onde o mesmo é o profissional capaz de exercer os cuidados e orientações necessários aos pacientes que buscaram ajuda e informações com relação aos medicamentos.

RESPOSTAS	Nº DE RESPOSTAS	%
Sim	50	100%
Não	0	0%

Tabela 1: Percepção dos pacientes/clientes com relação a contribuição do profissional farmacêutico nas drogarias.

Fonte: dados da pesquisa.

Na Tabela 2, podemos observar os resultados obtidos referente à opinião dos pacientes com relação a quem o paciente procura quando surge a dúvida sobre qual medicação para hipertensão deve tomar. Dos entrevistados, 66% afirmaram procurar pelo farmacêutico, 34% relataram procurar o médico, nenhum outro agente prescritor foi reportado. O farmacêutico se faz importantes nessa fase pois pode realizar o acompanhamento de pacientes em tratamento de hipertensão arterial onde pode monitorização a pressão arterial do paciente, possibilitando a obtenção de várias leituras do mesmo, tendo pouca variação nas aferições, possibilitando melhor entendimento dos níveis pressóricos do hipertenso.

RESPOSTAS	Nº DE RESPOSTAS	%
Farmacêutico	33	66%
Médico	17	34%

Tabela 2: Questionamento sobre qual profissional é procurado para prescrição do anti-hipertensivo.

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação ao tema automedicação, 46% dos entrevistados reportaram não realizar automedicação, porém em contra partida, 54% afirmaram fazer uso de medicamentos como torsilax, dipirona, imosec, nimesulida, cimegripe, omeprazol, paracetamol, loratadina, hidrocloretilazida, dofex, sildelafila, captoperil, Selene, citoneurim, losartana potássica, doralgina e xarelto, sem nenhuma consulta médica (Figura 2). Esses dados reforçam a importância da presença do profissional farmacêutico em drogaria, pois, por mais que o medicamento seja isento de prescrição médica o mesmo tem de ser indicado por um profissional qualificado de saúde, o farmacêutico. Mesmo que não precise de receita médica para obtenção desses medicamentos, não significa que seu uso sem orientação não trarão danos à saúde.

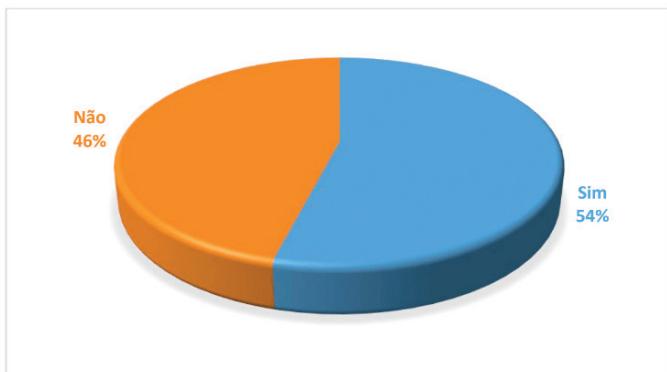


Figura 2 – Automedicação do paciente/cliente entrevistado.

Fonte: Dados da pesquisa.

O Uso Racional de Medicamentos significa que o paciente/indivíduo precisa utilizar de forma correta e adequada todo medicamento que vá a utilizar, assim como dose adequada pelo período de tempo necessário e com o menor custo possível. As formas de promoção do uso racional de medicamento, trata-se da implantação da Relação de Medicamentos Essenciais, assim como sua utilização e do Formulário Terapêutico e Protocolos Clínicos e Terapêuticos (OLIVEIRA; JUNGES, 2018).

Há diversos estudos que relatam sobre os problemas relacionados com o uso inadequado de medicamentos e que a principal forma de evitar esses erros é a prática da atenção farmacêutica que, por responsabilidade do profissional farmacêutico, diminui os riscos com problemas medicamentosos decorrente ao uso inadequado (SOUZA, J. et al., 2016).

Interação medicamentosa ou interação farmacológica é um dos sérios problemas relacionados a medicamentos, esse efeito pode ocorrer devido a interação de uma droga na presença de outra incompatível simultaneamente. Esse problema é de suma importância pois podem acarretar graves consequências no indivíduo, causando reações adversas, muitas vezes fatais. Profissionais prescritores e demais, devem ter uma certa cautela frente a este risco, pois, ele aumenta drasticamente em pacientes com um número elevado de medicamentos utilizados devido a sua patologia (JIMÉNEZ; PASQUEL, 2017).

O paciente hipertenso requer um cuidado maior, pois, dentre todas as doenças crônicas no Brasil a hipertensão acomete pouco mais de 50% dos idosos. Esse número é alto e refere-se principalmente a mulheres idosas de idade avançada, de cor negra e menor escolaridade. Em contrapartida e em luta a favor desses pacientes estão os farmacêuticos, sua orientação tornou-se um dos mais importantes instrumentos em combate a hipertensão, promovendo medidas educacionais relacionadas a saúde, a sua doença e induzindo uma

melhor adesão ao tratamento, fazendo com que o paciente tenha um controle apropriado de sua pressão arterial (MOURA; LOPES, 2019).

Atualmente farmácias e drogarias são também pontos de comércio, não só de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos, mas também de produtos de conveniência não relacionados à saúde, distorcendo a visão de sua função da área da saúde. Essa distorção da imagem da farmácia/drogaria tem impacto no ato da automedicação, o ato de vender muitas vezes sem a dispensação deixa uma interpretação que seja apenas um simples ponto de comércio. A Assistência Farmacêutica é quem mais sai prejudicada, a legislação oportuniza a venda de vários produtos não vinculados a saúde por interesse econômico, contrariando a legislação sanitária federal e descharacterizando o ambiente do profissional farmacêutico.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisas apontam que em 2025 a população brasileira será composta por uma boa parte de indivíduos idosos, com uma relação 5 vezes maior que a população de 1950, esse fato terá uma consequência no país que assumirá a sexta posição entre todos os países que possuem um índice de população idosa, acarretando com isso uma certa preocupação voltada ao número de problemas crônicos na saúde destes idosos, como a hipertensão.

Com a realização desse estudo, pode-se afirmar o nível de conhecimentos dos pacientes hipertensos sobre o papel do farmacêutico na drogaria. Tendo a oportunidade de mostrar que farmacêutico na farmácia e drogaria é o profissional que tem contato direto com o paciente e que, sua função vai além do atendimento. O farmacêutico possui a responsabilidade de orientar e de prestar atenção farmacêutica até o monitoramento dos medicamentos. É importante ressaltar o papel do profissional farmacêutico no desenvolvimento dos serviços de saúde a fim de se obter excelência e contribuir para melhoria da qualidade de vida, não só do indivíduo, mas do coletivo. Esse profissional é essencial nas orientações de pacientes com hipertensão e outras doenças, evitando problemas relacionados aos medicamentos, sejam de pacientes polimedicamentosos ou até mesmo a prática da automedicação.

REFERÊNCIAS

BRAZ, Ana Letícia. Atenção Farmacêutica em pacientes hipertensos do Hospital Universitário Lauro Wanderley. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 16, n. 1, p.45-51, abr. 2017.

FERREIRA, Claudiney Luis; MOURA, Luiz Rodrigo Cunha; SOUKI, Gustavo Quiroga. A IMAGEM PROFISSIONAL: UM ESTUDO SOBRE O FARMACÊUTICO. **Race - Revista de Administração, Contabilidade e Economia**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.1007-1023, 4 out. 2016. Universidade do Oeste de Santa Catarina. <http://dx.doi.org/10.18593/race.v15i3.7266>.

JIMÉNEZ, Olga Haydeé Adrianzén; PASQUEL, Víctor Izaguirre. Interacciones medicamentosas y problemas relacionados con medicamentos en la prescripción a pacientes hipertensos del Seguro Integral de Salud - Hospital Cayetano Heredia, 2016. **Ffb**, Peru, v. 01, n. 2, p.32-51, dez. 2017.

MALACHIAS, Mvb; SOUZA, Wksb; PLAVNIK, Fl; RODRIGUES, Cis; BRANDÃO, Aa; NEVES, Mft; LABORTOLOTTO,; FRANCO, Rjs; FIGUEIREDO, Cep; JARDIM, Pcbv. Capítulo 1 - Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 107, n. 3, p.21-45, 2016. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160151>.

MANZATO, Antonio José; SANTOS, Adriana Barbosa. A elaboração de questionários na pesquisa quantitativa. São Paulo: **Departamento de Ciência de Computação e Estatística**, 2012.

MOURA, Beatriz Vieira de; LOPES, Guiomar Silva. Orientação farmacêutica de idosos com hipertensão arterial: relação com a adesão e conhecimento da doença. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, São Paulo, v. 02, n. 01, p.63-65, ago. 2019.

OLIVEIRA, Naira Villas Boas Vidal de; SZABO, Iolanda; BASTOS, Luiza Lena; PAIVA, Sabrina Pereira. Atuação profissional dos farmacêuticos no Brasil: perfil sociodemográfico e dinâmica de trabalho em farmácias e drogarias privadas. **Saúde e Sociedade**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.1105-1121, dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-12902017000002>.

OLIVEIRA, Silvana Araujo Rodrigues de; JUNGES, Fernanda. PAPEL DO PROFISSIONAL FARMACÊUTICO NO ÂMBITO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA. **Biosaúde**, Rio Grande do Sul, v. 1, n. 2, p.02-11, maio 2018.

PEIXÔTO, Jadson Dométrios Dantas, et al., CONSUMO DE ARTIGOS DE CONVENIÊNCIA NÃO RELACIONADOS À SAÚDE EM FARMÁCIAS E/OU DROGARIAS. **Unicatólica**, Quixadá, v. 02, n. 02, p.12-22, maio 2016.

SANTOS, Josiana Tavares Silva. A importância da atenção farmacêutica ao paciente idoso: uma revisão. **Revista Especialize On-line**: IPOG, Goiania, v. 1, n. 15, p.01-17, jul. 2018.

SOUZA, Elem Modesto Feitosa de, et al., ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E O USO DE MEDICAMENTOS1ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E O USO DE MEDICAMENTOS. **Revista Jrg de Estudos Acadêmicos**, Brasília, v. 3, n. 1, p.53-60, maio 2018.

SOUZA, Jeana Mara Escher de. Pharmaceutical care given to hypertensive and diabetic patients at the UCDB Pharmacy School. **Multitemas**, Campo Grande, v. 32, n. 02, p.43-54, jun. 2016.

APÊNDICE A: QUESTIONÁRIO: DESTINADO A PACIENTES COM PROBLEMAS DE HIPERTENSÃO

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO
1. Sexo: ()Feminino ()Masculino
2. Idade: ()16 a 24 anos ()25 a 40 anos ()41 a 55 anos ()56 anos ou mais

3. Escolaridade: () analfabeto () 1º grau completo () 2º grau completo () Superior

4. Profissão:

NÍVEL DE CONHECIMENTO DA IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO DOS PACIENTES

1. Foi diagnosticado com hipertensão arterial?

() Sim () Não

2. Qual o tipo de hipertensão?

() hipertensão primária () hipertensão secundária () Não sei

Você sabe qual a função do profissional farmacêutico frente aos pacientes hipertensos?

() Sim () Não

Se sim, qual? _____
_____.

4. Na sua opinião o profissional farmacêutico em drogarias ajuda na qualidade de vida dos pacientes?

() Sim Não ()

5. A quem você procura no caso de dúvida com a medicação de hipertensão?

() Médico () Enfermeiro () Farmacêutico

Outro:

6. Você toma medicação por conta própria (sem orientação médica)?

() Sim Não ()

Se sim, quais medicamentos?

_____.

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O PACIENTE

CENTRO UNIVERSITÁRIO DO VALE DO IPOJUCA – UNIFAVIP I WYDEN TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O PACIENTE

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “**Importância da atenção farmacêutica em drogarias com pacientes hipertensos**”, que está sob a responsabilidade dos pesquisadores Luiz Marques dos Santos Júnior e Marlon Soares da Silva, discentes do Curso de Farmácia da Unifavip I Wyden, com endereço Rua João Cirilo dos Santos, nº 63 – Cupira. CEP: 55460-000 – Telefone: (81) 99683-9057 e e-mail para contato; limasoaares@hotmail.com; Rua Boa Vista, nº 160 – São Caetano. CEP: 55130-000 – Telefone: (81) 99598-2384 e e-mail para contato; luizmarquessantos@hotmail.com, respectivamente, e, sob a orientação da Profª. Drª Lidiany da Paixão Siqueira docente do Curso de Farmácia da Unifavip I Wyden, residente na Avenida da República, nº 287 em Caruaru-PE, CEP 55004-090 – Telefone: (81) 9.9645-6900 e e-mail: lidiany.siqueira@unifbv.edu.br.

Os objetivos do estudo são identificar a importância da atenção farmacêutica em drogarias com pacientes hipertensos. Correlacionando os dados da literatura com os dados obtidos com a aplicação dos questionários, objetivamos, também, identificar as principais ações do profissional farmacêutico na atenção ao paciente diagnosticado com hipertensão e, tratando os dados obtidos e confrontar com os encontrados na literatura sobre a atenção farmacêutica em drogarias com pacientes hipertensos. E descrever algumas ações que o farmacêutico pode executar para melhorar a farmacoterapia e a qualidade de vida do paciente hipertenso.

Durante esta pesquisa o/a Sr.(a) paciente responderá um questionário de (x) questões contendo perguntas fechadas (objetivas), a respeito de questões socioeconômicas e envolvendo a importância da atenção farmacêutica em drogarias com pacientes hipertensos. O questionário será aplicado em local reservado na unidade, garantido o sigilo e confidencialidade das informações fornecidas.

Os usos das informações oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS nº 466/2012), suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial. Enfatizamos que há **riscos** mínimos com essa pesquisa, como possível constrangimento, caso o voluntário não saiba responder alguma questão. Porém, caso haja alguma eventualidade decorrente da sua realização, está encarregado aos pesquisadores fornecer assistência integral necessária para a redução do dano causado, assim como possível indenização.

Vale ressaltar que sua participação nesta pesquisa é voluntária, sendo livre sua recusa em participar ou continuar em qualquer fase do processo da pesquisa, lembrando que não haverá nenhuma penalização por esta decisão. Será, também, de seu direito,

o esclarecimento de qualquer aspecto que desejar. As informações obtidas por meio desta pesquisa serão publicadas em revista científica. Asseguramos o sigilo sobre sua participação. Caso haja algum transtorno, incômodo, a equipe de pesquisa se responsabiliza em proporcionar assistência imediata e resarcimento, caso aplicável.

Gostaríamos também de deixar claro a importância e os benefícios esperados dessa pesquisa, como aprofundar o conhecimento sobre a importância da atenção farmacêutica em drogarias com pacientes hipertensos, para melhoria da qualidade e adesão terapêutica dos pacientes, bem como suas principais competências e habilidade para atuação nessa área.

Nos casos de dúvidas e esclarecimentos procurar o pesquisador orientador através do endereço ou pelo telefone, professora Drª. Lidiany da Paixão Siqueira: (81) 9.9645-6900, endereço: Avenida da República, nº 287 em Caruaru-PE, e-mail: lidiany.siqueira@unifbv.edu.br.

Caso suas dúvidas não sejam resolvidas pelos pesquisadores ou seus direitos sejam negados, recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), de acordo com a Resolução CNS 466/2012 e suas complementares. O CEP corresponde a um órgão criado para defender os interesses dos sujeitos em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. – CEP UNIFAVIP/WYDEN, localizado na Av. Adjar da Silva Casé, nº 800, bairro Indianópolis, Caruaru-PE, CEP: 55.024.740, CNPJ: 02.738.361.0001-65 ou pelo telefone: (81) 3722-8087.

Consentimento Livre e Esclarecido:

Eu, _____, portador do RG _____, fui informado (a) dos objetivos e da relevância do estudo proposto, de como será minha participação, dos procedimentos e riscos decorrentes deste estudo, declaro o meu consentimento em participar da pesquisa, como também concordo que os dados obtidos na investigação sejam utilizados para fins científicos (divulgação em eventos e publicações). Estou ciente que receberei uma via desse documento. Desta forma, assino e rubroco este termo, juntamente com os pesquisadores, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder do pesquisador.

Assinatura do Participante da Pesquisa

Luiz Marques dos Santos Júnior

Marlon Soares da Silva



Caruaru, ____ de 2020

Impressão dactiloscópica

Contato com o Pesquisador (a) Responsável: Drª Lidiany da Paixão Siqueira. Contato: (81) 99.9645- 6900. Endereço: Avenida da República, nº 287 em Caruaru-PE, e-mail: lidiany.siqueira@unifbv.edu.br.

Contato dos pesquisadores: Luiz Marques dos Santos Júnior e Marlon Soares da Silva, discentes do Curso de Farmácia da Unifavip I Wyden, com endereço Rua João Cirilo dos Santos, nº 63 – Cupira. CEP: 55460-000 – Telefone: (81) 99683-9057 e e-mail para contato; limasoaares@hotmail.com; Rua Boa Vista, nº 160 – São Caetano. CEP: 55130-000 – Telefone: (81) 99598-2384 e e-mail para contato; luizmarquessantos@hotmail.com.

ANEXO: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



CENTRO UNIVERSITÁRIO DO
VALE DO IPOJUCA -
UNIFAVIP/UNIFBV/WYDEN



Continuação do Parecer: 3.976.484

solicita-se a exclusão da Resolução CNS nº 510/2016 do item "6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS".

Em virtude de não se tratar de um contrato social entre o pais/responsáveis legais e os pesquisadores, solicita-se que seja retirado o campo destinado ao "portador do RG".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Para fins de aprovação, estamos considerando o compromisso dos pesquisadores em apropriar, em sua totalidade e integralidade, os conteúdos mencionados no item "Recomendações" do presente parecer.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável assume o compromisso de encaminhar ao CEP/UNIFAVIP|UNIFBV-Wyden o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Resolução CNS n. 466/12. O prazo para entrega do relatório final é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_1539329.pdf	13/04/2020 11:01:01		Aceito
Outros	questionario.pdf	13/04/2020 10:51:50	Lidiany da Paixão Siqueira	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	13/04/2020 10:50:22	Lidiany da Paixão Siqueira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/04/2020 10:49:55	Lidiany da Paixão Siqueira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.pdf	13/04/2020 10:49:34	Lidiany da Paixão Siqueira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/04/2020 10:49:13	Lidiany da Paixão Siqueira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Adjar da Silva Casé, 800

Bairro: INDIANOPOLIS

CEP: 55.024-740

UF: PE

Município: CARUARU

Telefone: (81)3138-8537

E-mail: cep@unifavip.edu.br

Página 07 de 08

CAPÍTULO 20

SUPLEMENTAÇÃO COM TRIPTOFANO COMO TRATAMENTO ADJUVANTE NA DEPRESSÃO

Data de aceite: 04/02/2021

Maria Luiza Andrade Quirino

Centro Universitário Unifavip
Caruaru-PE

José Edson de Souza Silva

Centro Universitário Unifavip
Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/8529937109441457>

a sobrecarga de triptofano, além de aumentar a liberação de serotonina diminui o número de células Fos- imunorreativas ativadas pela luz no núcleo supraquiasmático de hamsters sírios machos. Essa alteração parece estar relacionada a mudanças no ciclo sono / vigília reguladas pela neurotransmissão da serotonina.

PALAVRAS - CHAVE: proteína Fos; Depressão Serotonina; Triptofano.

TRIPTOPHAN SUPPLEMENTATION AS AN ADJUVANT TREATMENT IN DEPRESSION

RESUMO: O triptofano é o único precursor da serotonina e medeia a atividade serotonérgica no cérebro. Estudos anteriores mostraram que a administração de triptofano ou depleção de triptofano altera significativamente a cognição, o humor e a ansiedade. No entanto, as alterações neurobiológicas que se seguem a essas alterações não foram totalmente estudadas. O objetivo do estudo foi analisar o uso do triptofano como adjuvante do tratamento terapêutico da depressão. A atividade alterada da serotonina também foi reconhecida como um fator importante em condições patológicas, como ansiedade e transtornos de humor. Na verdade, a primeira opção de tratamento farmacológico para essas psicopatologias são os antidepressivos, que agem facilitando a neurotransmissão da monoamina, em particular da serotonina, como é o caso de drogas como a fluoxetina e a sertralina, que inibem seletivamente a recaptação da serotonina. No entanto, as alterações neurobiológicas que se seguem a essas mudanças ainda não foram totalmente investigadas. Estudos mostram que

ABSTRACT: Tryptophan is the only precursor to serotonin and mediates serotonergic activity in the brain. Previous studies have shown that administration of tryptophan or tryptophan depletion significantly alters cognition, mood and anxiety. However, the neurobiological changes that follow these changes have not been fully studied. The aim of the study was to analyze the use of tryptophan as an adjunct to the therapeutic treatment of depression. The altered serotonin activity has also been recognized as an important factor in pathological conditions, such as anxiety and mood disorders. In fact, the first pharmacological treatment option for these psychopathologies is antidepressants, which act by facilitating the neurotransmission of monoamine, in particular serotonin, as is the case with drugs such as fluoxetine and sertraline, which selectively inhibit the reuptake of serotonin. However, the neurobiological changes that follow these changes have not yet been fully investigated. Studies show that the tryptophan overload, in addition to increasing

serotonin release decreases the number of light-activated Fos-immunoreactive cells in the suprachiasmatic nucleus of male Syrian hamsters. This change appears to be related to changes in the sleep / wake cycle regulated by serotonin neurotransmission.

KEYWORDS: Fos protein; Serotonin depression; Tryptophan.

1 | INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença crônica mental que provoca mudanças na disposição, comportamento, pensamentos e saúde física de um indivíduo, ocasionado um impacto negativo para o indivíduo e sua estrutura familiar. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2017) o transtorno depressivo é considerado a principal causa de incapacidade além de ser um dos problemas de saúde mental mais comuns, atingindo cerca de 20,0% da população mundial. A depressão pode ter inúmeras causas, entre as quais se destaca a diminuição dos níveis de serotonina, dopamina e norepinefrina no cérebro, a alteração da estrutura e atividade dos neurotransmissores, a desregulação hormonal e os processos inflamatórios (MOTTA et al. 2017).

A patogênese da depressão não é plenamente compreendida, sendo reconhecida como uma doença multifatorial, com uma relação complexa entre fatores sociais, psicológicos e biológicos, existindo uma grande diversidade e variabilidade interindividual no que se refere ao seu desenvolvimento (OMS, 2017). Concomitante a isto, o seu diagnóstico é prejudicado pela dificuldade das equipes de saúde para reconhecê-lo, devido a manifestação no paciente de vários sinais e sintomas importantes que podem ser confundidos com aqueles decorrentes de uma doença física, e pela carência no interesse na saúde mental na atenção básica (MOLINA et al. 2012).

Os sintomas da depressão podem ser atenuados com a terapêutica farmacológica, onde muitas vezes se utiliza uma combinação de fármacos, principalmente em situações de resistência ao tratamento, ou mesmo para uma melhora rápida dos sintomas associados. Neste caso, a principal abordagem terapêutica consiste no uso de fármacos antidepressivos do tipo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), como a fluoxetina e paroxetina, devido a sua eficácia e menor toxicidade. A terapêutica farmacológica tem se mostrado eficaz no tratamento da depressão, no entanto, levando em consideração em a duração do tratamento, juntamente com a resistência e as recaídas ainda existentes torna-se importante elaborar novas estratégias que coadjuvem com os fármacos de maneira a atingir melhores resultados terapêuticos (JACOBSEN et al., 2017).

Principalmente para casos de depressão leve ou moderada busca-se opções de controles mais naturais para atuar juntamente com os fármacos, como exercícios físicos e alimentação. A ligação entre a alimentação e a patologia depressiva vem sendo estudada ao longo dos anos, sendo progressivamente mais relevantes as informações e conclusões adquiridas. Neste sentido, o uso de produtos que complementam a terapêutica

farmacológica, nomeadamente, os nutracêuticos, se fundamentam, principalmente por saber que a alimentação está na base do funcionamento de vários sistemas, tanto a nível físico quanto mental (KANER et al. 2015).

Os mecanismos pelos quais os nutracêuticos podem coadjuvar os antidepressivos estão relacionados aos fatores bioquímicos que podem ocasionar à depressão, sendo que estes podem decorrer da disfunção de sistemas metabólicos, endócrinos, neurológicos, imunológicos e distúrbios nutricionais. Em virtude disso, muitos dos produtos utilizados como nutracêuticos, destinam-se a preencher falhas ou estimular a síntese de metabólitos envolvidos no ciclo da metilação/folato e mediadores da inflamação, como compostos anti-inflamatórios (COSTA e SILVA JUNIOR, 2019).

Neste campo, encontra-se a utilização do triptofano, um dos aminoácidos essenciais obtido através de fontes alimentares, ou seja, não é produzido pelo corpo. É encontrado especialmente em alimentos proteicos, como carnes e laticínios e leva à produção de serotonina, neurotransmissor relacionado ao prazer e ao bem-estar. Seu papel como adjuvante do tratamento farmacológico na depressão vem se destacando, devido a vários autores proporem a hipótese de associar um suplemento de triptofano à terapêutica antidepressiva, de forma a tentar aumentar ainda mais os níveis cerebrais de serotonina (JACOBSEN et al., 2017).

Muitos autores sugerem que a administração simultânea de inibidores da recaptação da serotonina (IRS) e triptofano, por meio da dieta ou suplementação pode ser uma combinação sinergicamente positiva em resposta a depressão, visto que o triptofano em concentrações mais elevadas vai converter-se numa percentagem equivalente de serotonina, que juntamente com o aumento deste neurotransmissor obtido pelo IRS, vão conseguir aumentar consideravelmente concentração de serotonina extracelular, alcançando melhorias significativas nos sintomas depressivos (JACOBSEN et al., 2017).

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo analisar o uso do triptofano como adjuvante do tratamento terapêutico da depressão.

2 | METODOLOGIA

Para tal, Foram utilizados artigos publicados no período de Março de 2002 à Setembro de 2018. Utilizou como metodologia a pesquisa exploratória e descritiva, onde a pesquisa exploratória visou construir a bagagem de conteúdo concreto para elucidar os temas e subtemas envolvidos na questão central do trabalho. Já a pesquisa descritiva foi utilizada para obter uma análise do objeto de estudo, observando dados qualitativos e quantitativos obtidos por meio da técnica escolhida (LAKATOS; MARCONI, 2003).

A técnica utilizada foi a revisão bibliográfica integrativa baseando-se em artigos científicos de origem eletrônica, utilizando repositórios confiáveis como o Scielo, LILACS e Pubmed. A pesquisa foi feita com palavras-chaves com operadores booleanos: “(triptofano)

AND (depressão)", selecionado os artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, conforme a relevância junto ao tema, onde foram obtidos sete artigos.

2.1 Depressão

A depressão, apesar de ser chamada por alguns estudiosos da atualidade de "mal do século", tem seus primeiros registros datados de 500 anos antes de Cristo. Tornou-se, porém, um dos transtornos mentais mais comuns no mundo moderno e uma das principais causas de incapacidade no Brasil e no Mundo, que pode inclusive levar a morte em seus casos mais extremos. É uma doença complexa e de etiologia multifatorial que não distingue classe social, sexo, idade ou naturalidade, cujos principais sintomas são: tristeza profunda e persistente, dores, sentimento de desesperança, falta de energia, irritabilidade, ansiedade, perda de interesse por atividades que normalmente geravam prazer, baixa autoestima, alteração do sono e do apetite, dentre outros sintomas similares, bem como, sintomas físicos perceptíveis, tais como: apatia, dores de cabeça e tensões musculares. O sentimento de tristeza é natural em momentos adversos da vida, como em períodos de luto, portanto, para ser dado o diagnóstico de depressão, os sintomas descritos acima devem estar presentes em pelo menos o número de 5 deles e ter uma duração mínima de duas semanas (CÂMARA; CÂMARA, 2018).

Esses sintomas decorrem da deficiência de substâncias importantes no organismo, sendo elas a serotonina e noradrenalina, responsáveis por regular o sono, as emoções e proporcionar bem-estar e felicidade, resultando em impactos negativos para a pessoa enferma que compromete a qualidade de vida e o desenrolar normal do dia a dia (CÂMARA; CÂMARA, 2018).

Segundo Sezini e Gil (2014), a depressão atinge aproximadamente 10 milhões de brasileiros e 340 milhões de pessoas em todo o mundo e, apesar do crescente número de diagnóstico, continua sendo uma doença subnotificada devido à diagnóstico incorretos feitos por médicos não-psiquiatras em atendimentos de urgência e emergência. O sistema nervoso central é responsável pela regulação do comportamento no organismo humano e qualquer alteração que prejudique a neurotransmissão possibilita o aparecimento da depressão. Figueiredo (2009 apud SEZINI; GIL, 2014) observa que a hipótese monoaminérgica para surgimento da depressão considera como causa o déficit de neurotransmissores, sendo eles a serotonina, a noradrenalina e a dopamina na fenda sináptica. Dados isto, sabe-se que os neurônios serotonérgicos, noradrenérgicos e dopamínérgicos agem na regulação da atividade psicomotora, no apetite, no sono e no humor. Essa teoria embasa o mecanismo de ação dos antidepressivos, que consistem principalmente em aumentar a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica (SEZINI; GIL, 2014).

O tratamento mais comum aplicado aos pacientes depressivos envolve, portanto a psicoterapia e a terapia farmacológica. Todavia, o uso de farmacológicos, apesar de possuírem mecanismos de ação diferentes trazem inúmeros efeitos colaterais como

sonolência e/ou insônia, ganho de peso, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, tontura, taquicardia, constipação, anorexia, diminuição do apetite, boca seca, disfunção sexual, tremores entre outros. Tais efeitos são, muitas vezes, responsáveis pela descontinuação do tratamento ao até mesmo não adesão ao tratamento farmacológico e são pacientes estes os que sofrem maior risco de cometerem suicídio ou se tornarem pacientes institucionalizados. Uma possível solução para esse problema seria um tratamento alternativo ou complementar baseado na nutrição e prática de atividades físicas (SEZINI; GIL, 2014).

2.2 Tratamentos alternativos

O tratamento da depressão deve considerar todas as nuances do paciente individualmente, observando os aspectos biológicos, psicológicos e sociais do paciente. Na média, não há diferenças significativas em termos de eficácia entre os diferentes antidepressivos mas o perfil em termos de efeitos colaterais, preço, risco de suicídio, tolerabilidade varia bastante, implicando em diferenças na efetividade das drogas para cada paciente. É estritamente necessário que a conduta médica seja individualizada (SOUZA, 1999).

A respeito da prescrição profilática de antidepressivos, esta irá depender da intensidade e frequência dos episódios depressivos, além de outros fatores, como o risco de suicídio, devem ser sempre avaliados. Deve-se ter em mente, porém, que não há antidepressivo ideal, entretanto, diante da gama disponível de medicações que atuam através de diferentes mecanismos de ação, é possível, mesmo em depressões consideradas resistentes, lograr êxito no tratamento. Portanto, a terapia deve abranger todos esses pontos e utilizar em cooperação a psicoterapia, mudanças no estilo de vida e a terapia farmacológica, utilizando técnicas diferentes para contextos diferentes, visto a contextualização social, cultural, biológica e psicológica da doença. Sendo a principal variável relacionada à não adesão dos pacientes os efeitos colaterais, redução ou superação torna-se fundamental para o êxito do tratamento (SOUZA, 1999).

Acerca da mudança no estilo de vida, duas grandes alternativas destacam-se quanto ao tratamento da depressão, sendo elas a prática de atividade física e a nutrição como alias no tratamento. A prática de atividade física desempenha importante função nos cuidados gerais da saúde, por proporcionar o bem-estar biopsicossocial e espiritual dos seres humanos. Nesse contexto, a atividade física configura-se em um tratamento alternativo às intervenções psicoterápicas e farmacológicas, menos invasivo e sem efeitos colaterais. Dependendo do caso pode trazer a diminuição ou até neutralização da sensação de infelicidade crônica e tristeza persistente, melhora do sistema autoimune, aumento da sensação de prazer e estímulo dos hormônios catecolaminas, contribuindo para o bem-estar biopsicossocial e espiritual dos indivíduos (CÂMARA; CÂMARA, 2018).

Já o acompanhamento nutricional, além de potencializar a ação de alguns fármacos, surge como uma alternativa para pacientes que não aderem ao tratamento medicamentoso

devido aos inúmeros e indesejáveis efeitos colaterais. A relação entre deficiências nutricionais e desordens mentais têm sido amplamente confirmada com pesquisas que mostram que deficiências de ácido graxo ômega-3, vitaminas do complexo B, minerais e aminoácidos, como o triptofano, são as mais frequentemente vistas em pacientes com depressão. A vantagem do tratamento nutricional é que ele atua na melhora da qualidade de vida geral do paciente, sem gerar efeitos colaterais negativos (SEZINI; GIL, 2014).

2.3 Triptofano como coadjuvante no tratamento da depressão

Sabido que determinados nutrientes tem papel fundamental na gênese da depressão, o tratamento nutricional deve integrar a terapia de todos os pacientes deprimidos, pois, além de ser livre de efeitos colaterais, também propicia uma melhora global na saúde do indivíduo (SEZINI; GIL, 2014).

O triptofano, um aminoácido essencial, é o único precursor da serotonina e sua concentração plasmática é determinada pelo balanço entre a ingestão dietética e sua remoção do plasma para síntese proteica. Depois de entrar no cérebro através da barreira hematoencefálica, o triptofano é convertido em serotonina em um processo de duas etapas. Primeiramente o L-triptofano é convertido a 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano hidroxilase. Em seguida, a 5-hidroxitriptofano é descarboxilada por outra enzima, formando a serotonina.

Segundo Vânia Assaly, endocrinologista e nutróloga, membro da International Hormone Society, o uso da suplementação do triptofano:

“É mais indicado para quem tem a deficiência do nutriente, causada, por exemplo, por dietas vegetarianas pobres em proteínas. Uma alimentação equilibrada supre as necessidades de triptofano”. Para ela, o suplemento age especialmente na melhora do sono, na redução da voracidade noturna e em transtornos leves de humor. (BIDERMAN, 2009)

É sabido que a serotonina tem um forte papel na fisiopatologia da depressão, bem como no mecanismo de ação de fármacos antidepressivos. Visto que a quantidade de serotonina sintetizada depende da biodisponibilidade de triptofano plasmático e da atividade da enzima triptofano hidroxilase, a ingestão adequada desse aminoácido e de nutrientes envolvidos na composição dessa enzima (magnésio e vitaminas do complexo B) é fundamental no tratamento da depressão. Algumas fontes de triptofano são: arroz integral, feijão, carne bovina, peixe, aves, abóbora, banana e manga (SEZINI; GIL, 2014).

2.4 Mecanismos moleculares de depressão: perspectivas sobre novas estratégias de tratamento

A depressão clínica e o comportamento doente estão ocorrendo em resposta a quase todos os estressores fisiológicos e ambos são fenótipos altamente relacionados. O comportamento de doença é caracterizado por mal-estar, hiperálgesia, pirexia,

desinteresse nas interações sociais, letargia, inibição comportamental, redução da atividade locomotora, exploração e limpeza, redução do desempenho reprodutivo, anedonia, sonolência e sonolência, anorexia e perda de peso, falta de concentração e ansiedade. Esse comportamento foi comprovado ser mediado por citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1, interleucina-6 e TNF-alfa (PERITO et al. 2012).

Consequentemente, os transtornos depressivos podem ser parcialmente baseados em alterações inflamatórias, isto é, interleucina-6 aumentada, TNF-alfa, receptores de interleucina-2 solúveis, proteínas de fase aguda, incluindo proteína C reativa e haptoglobina. Em uma recente meta-análise de citocinas na depressão maior, um total de 136 estudos foi identificado e em 24 estudos incluídos concentrações aumentadas das citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e interleucina-6 foram confirmadas em indivíduos deprimidos quando comparados com controles saudáveis.

Além disso, os níveis dos receptores interleucina-1beta, ciclooxygenase-2, prostaglandina-E2 e peroxidação lipídica são regulados pelo estresse. Essas citocinas inflamatórias podem interagir com praticamente todos os domínios fisiopatológicos relevantes para a depressão, incluindo metabolismo de neurotransmissores, função neuroendócrina e plasticidade sináptica (SAITO et al. 2010).

De um ponto de vista evolutivo, o comportamento depressivo e obsessivo parece fazer sentido no contexto de uma infecção, pois o isolamento social e a lavagem repetitiva podem salvar outros indivíduos da contaminação. Além disso, a depressão é um estado que pode economizar energia e, assim, ajudar o indivíduo a superar infecções graves. Na verdade, existem casos raros, em que a depressão e o comportamento obsessivo-compulsivo podem estar causalmente ligados a infecções estreptocócicas.

No entanto, pacientes depressivos, que estão usando agentes anti-inflamatórios não esteroides, parecem responder mal aos antidepressivos serotonérígicos. Nessas condições, os processos inflamatórios, em vez da medicação, podem levar a um comportamento depressivo. De fato, estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que os antidepressivos serotonina-noradrenalina mais novos podem inibir a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias e estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias (SAITO et al. 2010).

Reduções na inflamação podem, portanto, contribuir para a resposta ao tratamento. No entanto, até onde sabemos, um efeito imunossupressor dos antidepressivos serotonérígicos não foi estudado sistematicamente, mas pode afetar pessoas com doenças inflamatórias, como esclerose múltipla, doenças cardiovasculares e psoríase, que apresentam taxas elevadas de depressão. Neste contexto, o triptofano é um exemplo interessante, pois o triptofano produz uma redução consequente na síntese e liberação de serotonina no cérebro (JURUENA et al. 2004). No entanto, apesar dos promissores efeitos antimanicais do triptofano, o suplemento nutricional de aminoácidos foi banido pela administração de alimentos e medicamentos desde 1989 devido a condições raras e mortais semelhantes à

gripe associadas ao seu uso.

Muitas pessoas administradas com citocinas inflamatórias, como interferon-alfa, desenvolvem depressão que é indistinguível da depressão em populações não medicamente doentes. Até mesmo suicídios consumados foram observados em resposta ao tratamento com interferon-alfa. A importância da hipótese inflamatória da depressão está em levantar a possibilidade de que psicotrópicos com ação anti-inflamatória central possam fornecer uma nova geração de antidepressivos. As evidências experimentais e clínicas mostram que um aumento nos glicocorticóides pode levar a um aumento das citocinas pró-inflamatórias e estas, por sua vez, podem contribuir para as mudanças comportamentais associadas à depressão (JURUENA et al. 2004).

2.5 Triptofano e o humor nos sintomas depressivos.

O triptofano, um aminoácido essencial, é um precursor da síntese de serotonina. A síntese de serotonina a partir do triptofano deriva de um processo de duas etapas com a taxa de síntese de serotonina dependente das concentrações de triptofano no cérebro (FERNSTROM, 2013). Como a serotonina está envolvida na regulação do humor e da ansiedade, os baixos níveis de serotonina no cérebro podem contribuir para o aumento da ansiedade e da depressão (FERNSTROM, 2013). No entanto, o triptofano é obtido por meio da dieta, pois não pode ser sintetizado pelo corpo e como resultado, fatores dietéticos que influenciam os níveis sanguíneos de triptofano e outros aminoácidos podem modificar a captação de triptofano no cérebro e, consequentemente, a taxa de formação de serotonina (SOH & WALTER, 2011).

No entanto, o consumo alimentar de triptofano tem sido questionado como tendo um efeito sobre a ansiedade, depressão ou humor, especialmente em indivíduos saudáveis (FERNSTROM, 2013). Portanto, este estudo examinou os efeitos de alto teor de triptofano e baixo teor de triptofano na dieta sobre os escores de ansiedade, humor e depressão em uma população adulta saudável.

Como a disponibilidade de serotonina depende da ingestão de triptofano, as fontes dietéticas desse aminoácido são consideradas essenciais para uma boa saúde mental e bem-estar. No entanto, os resultados do estudo são mistos em relação aos efeitos dos níveis de triptofano no humor e na ansiedade. Por exemplo, os níveis plasmáticos de triptofano e humor de 50 mulheres saudáveis foram comparados após uma dieta de 1000 kcal com preservação de proteína de 3 semanas, com uma semana final sendo alocada aleatoriamente para receber triptofano dietético ou um placebo (ATTENBURROW et al., 2003)

O teste do Perfil dos Estados de Humor (POMS) no último dia da dieta não mostrou nenhuma mudança no humor (ATTENBURROW et al., 2003) Em outro estudo de longo prazo, mais de 29.000 homens finlandeses com idades entre 50-69 anos foram avaliados ao longo de um período de 5 a 8 anos usando um questionário de histórico alimentar de

autorrelato para determinar o consumo de aminoácidos da depressão auto-relatada dos participantes e humor. Não foram encontradas associações entre a ingestão de triptofano e depressão e humor.

Os efeitos da suplementação de triptofano no humor de participantes saudáveis também foram testados em outro estudo (MARKUS et al. 2008). Embora as mesmas quantidades de triptofano tenham sido dadas aos participantes, melhorias significativas no humor foram observadas apenas em participantes suplementados com um hidrolisado de proteína e triptofano puro em comparação com outra suplementação de triptofano (MARKUS et al., 2008).

Poucas evidências estão disponíveis sobre os efeitos da dieta no humor ou nos sintomas depressivos. Soh e Walter (2011) explicaram que é difícil alterar os níveis de triptofano plasmático apenas com dieta; portanto, a maioria dos estudos se concentrou na suplementação e depleção de triptofano (MITCHELL et al., 2011). Poucas publicações descreveram o efeito do consumo de alimentos dietéticos e depressão, embora um estudo com residentes idosos da Malásia conduzido por Badrasawi et al. (2013) é uma exceção. Outro grupo examinou a depleção de triptofano e seu efeito no humor, mas não identificou alterações no humor (ATTENBURROW et al., 2003)

Em relatórios de estudos anteriores, o consumo dietético de triptofano produziu efeitos notáveis em indivíduos que sofriam de distúrbios neuropsicológicos ou tinham um histórico de tais distúrbios, em vez de em indivíduos saudáveis (MARKUS et al., 2008). Além disso, esses estudos envolveram o uso de suplementação de triptofano ou nutrientes em pó manufaturados em vez de refeições de estudo reais.

Embora os resultados existentes sejam mistos, um estudo mais aprofundado de tratamentos baseados em nutrientes foi recomendado devido ao potencial impacto e benefícios na saúde humana como um todo (SYLVIA et al., 2013) Portanto, o objetivo deste estudo foi examinar os efeitos de um alto teor de triptofano na dieta e de baixo de triptofano na dieta sobre os escores de ansiedade, humor e depressão em uma população saudável.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A plataforma que proporcionou os melhores resultados foi, sem dúvida, a Pubmed, onde foram encontrados 5 artigos altamente relacionados à presente pesquisa. Já em 2002 Shaw, Turner e Del Mar avaliavam a eficiência do triptofano, em comparação com placebo, no tratamento de depressão. Os autores concluíram que apesar das evidências sugerirem que o triptofano atua no alívio da depressão, são necessários estudos para avaliar a eficácia e segurança do tratamento.

Por sua vez, Lindseth, Helland e Caspers (2015) compararam um grupo de 25 adultos quanto a ingestão de um dieta rica ou pobre de triptofano, acerca de diferenças na ansiedade, depressão e humor, onde concluíram houve mudança significativa no afeto mais

positivo após consumir a dieta rica em triptofano, além de menos sintomas depressivos e diminuição da ansiedade.

Dell'Osso, Carmassi, Mucci, Marazziti (2016) apontam, após densa revisão bibliográfica, que o papel do triptofano na depressão pode orientar a busca por novas opções de tratamento para depressão. Em concordância, Martínez-Cengotitabengoa e González-Pinto (2017), afirmam que uma ingestão adequada de nutrientes contribui para uma melhor saúde geral e, em particular, para a saúde mental, onde o triptofano possibilita o funcionamento adequado do cérebro, podendo ser utilizado como terapia coadjuvante no tratamento antidepressivo.

Strasser, Sperner-Unterweger, Fuchs e Gostner (2017), mais uma vez, verificam que as condições neuropsiquiátricas, como depressão e até mesmo deficiências cognitivas, estão conectadas a distúrbios de aminoácidos, como o triptofano.

Miri (2017), ao avaliar a utilização do triptofano em grupos de ratos em modelo experimental com depressão decorrente do processo de Alzheimer, verificou que o grupo que recebeu o tratamento obteve benefício na memória reativa, tendo melhores resultados na atividade para memória espacial.

Por fim, Ramírez e colaboradores (2018) dissertam como a falta do metabolismo do triptofano na produção de ácido quinolínico e interleucinas reduz a síntese de serotonina e consolida o processo depressivo.

Base de Dados	Autor/Ano	Título	Objetivos
Scielo	Miri, Andressa Leticia et al./2017	Estudo do L-triptofano na depressão ocorrida pela doença de alzheimer em modelo experimental	O objetivo do presente estudo foi verificar os efeitos do L-triptofano e analisar o comportamento motor em modelo experimental com depressão decorrente do processo de Alzheimer.
Lilacs	Ramírez, Leslie Alejandra; Pérez Padilla, Epsy Arlene; García Oscos, Francisco; Salgado, Humberto; Atzori, Marco; Pineda, Juan Carlos./2018	Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal	La hipótesis sobre las causas de la depresión basada en la acción de la serotonina y del sistema inmunológico, propone que ciertos tipos de estrés distorsionan la relación entre la actividad del sistema inmunitario innato y la del sistema nervioso central.
Pubmed	Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D./2016	Depression, Serotonin and Tryptophan.	The aim of this review is to briefly summarize the available findings on 5-HT and depression, with a special focus on alterations in tryptophan (TRP) metabolism that can shift from 5-HT synthesis towards other, potentially neurotoxic, compounds, such as the tryptophan catabolite, quinolinic acid.

Pubmed	Strasser Barbara, Sperner-Unterweger Barbara, Fuchs Dietmar, Gostner Johanna M/2017	Mechanisms of Inflammation-Associated Depression: Immune Influences on Tryptophan and Phenylalanine Metabolisms	The bioanalytical procedures for the determination of concentrations of tryptophan and phenylalanine and their respective first stable intermediates kynurenone and tyrosine as well as some analytical finesses and potential sources of errors are discussed in this chapter
Pubmed	K Shaw, J Turner, C Del Mar/2002	Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression	To determine whether 5-HTP and tryptophan are more effective than placebo, and whether they are safe to use to treat depressive disorders in adults.
Pubmed	Martínez-Cengotitabengoa, Mónica; González-Pinto, Ana/2017	Nutritional supplements in depressive disorders	In this article we review those nutrients that have been related to depression: Omega-3 fatty acids, B vitamins, s-adenosylmethionine, tryptophan, magnesium, zinc and probiotics.
Pubmed	Glenda Lindseth, Brian Helland, Julie Caspers/2015	The effects of dietary tryptophan on affective disorders	Using a randomized crossover study design, 25 healthy young adults were examined for differences in anxiety, depression, and mood after consuming a high tryptophan and a low tryptophan diet for 4 days each.

CONCLUSÃO

Com base na revisão de literatura, nos artigos e estudos de casos analisados, o aumento da ingestão alimentar de triptofano pode afetar a depressão e os escores de humor, resultando em menos sintomas depressivos e mais bons estados de humor quando mais triptofano estava presente em sua dieta.

Além disso, consumir menos triptofano nas dietas, segundo os estudos, há mais irritabilidade e ansiedade em comparação a quando os mesmos indivíduos consumiram mais triptofano.

Dessa forma, a ingestão de triptofano, principalmente para casos de depressão leve ou moderada, pode ser uma alternativa de tratamento, onde, aliada às terapias convencionais, demonstra melhores resultados.

Portanto, são necessárias mais pesquisas de cunho qualitativo que busquem comprovar a eficiência e segurança do triptofano como tratamento alternativo nos casos de depressão, de forma a disponibilizar esses tratamentos, em caso de eficácia comprovada.

REFERÊNCIAS

- ATTENBURROW MJ, Williams C, ODONTIADIS J, Powell J, Van de OUDERAA F, WILLIAMS M, COWEN PJ. The effect of a nutritional source of tryptophan on dieting induced changes in brain 5-HT function. *Psychology Medicine*. 2003;33:1381–1386.
- BADRASAWI MM, SHAHAR S, Abd MZ, HARON H. Effect of Talbinah food consumption on depressive symptoms among elderly individuals in long term care facilities, randomized clinical trial. *Clinical Interventions in Aging*. 2013;8:279–285.
- BIDERMAN, Iara. Injeção de ânimo. 2009. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/equilibrio/eq1607200907.htm>. Acesso em: 28 ago. 2020.
- CÂMARA, Deissy Alves; CÂMARA, Diana Alves. Atividade Física Como Método De Tratamento Da Depressão. In: Congresso Norte-Mineiro De Ortopedia E Medicina Esportiva, 2., 2018, Montes Claros. Anais do II Congresso Norte-Mineiro de Ortopedia e Medicina Esportiva: Acervo Saúde, 2018. p. 18-28.
- COSTA, G. M.; SILVA JUNIOR, G. G. O USO DE SUPLEMENTOS NUTRACÊUTICOS: UMA BREVE REVISÃO. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v. 28, n. 4, p. 77-81, 2019.
- DELL'OSO, Liliana; CARMASSI, Claudia; MUCCI, Federico; MARAZZITI, Donatella. Depression, Serotonin and Tryptophan. *Current Pharmaceutical Design*, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 949-954, 15 fev. 2016.
- JACOBSEN, J. P. R.; KRYSYAL, A. D.; KRISHNAN, K. R. R.; CARON, M. G. Adjunctive 5-hydroxytryptophan slow-release for treatment resistant depression: clinical and pre-clinical rationale. *Trends Pharmacology Science*, v. 37, n.11, p. 933-944, 2016.
- KANER, G.; SOYLU, M.; YÜKSEL, N.; INANÇ, N.; ONGAN, D.; BAŞMISIRLI, E. Evaluation of nutritional status of patients with depression. *BioMed research international*, 2015.
- JURUENA, Mario F.; CLEARE, Anthony J.; PARIANTE, Carmine M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticoides e sua importância na depressão. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.
- LINDSETH, Glenda; HELLAND, Brian; CASPERS, Julie. The Effects of Dietary Tryptophan on Affective Disorders. *Archives Of Psychiatric Nursing*, [S.L.], v. 29, n. 2, p. 102-107, abr. 2015.
- MARKUS CR, Firk C, GERHARDT C, KLOEK J, SMOLDERS GF. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2008;201(1):107–114.
- MARKUS CR, PANHUYSEN G, TUITEN A, KOPPESCHAAR H, FEKKES D, PETERS ML. Does carbohydrate-rich, protein-poor food prevent a deterioration of mood and cognitive performance of stress-prone subjects when subjected to a stressful task? *Appetite*. 1998;31(1):49–65.
- MARKUS R, PANHUYSEN G, TUITEN A, KOPPESCHAAR H. Effects of food on cortisol and mood in vulnerable subjects under controllable and uncontrollable stress. *Physiology & Behavior*. 2000;70(3-4):333–342. doi: 10.1016/S0031-9384(00)00265-1.
- MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA M, GONZÁLEZ-PINTO A. Nutritional supplements in depressive disorders. *Actas Esp Psiquiatr*. Sep;45(Supplement):8-15, 2017.

MIRI, Andressa Letícia et al. Study of l-tryptophan in an experimental model of depression caused by alzheimer's disease. *J. Phys. Educ.*, Maringá, v. 28, e2839, 201 .

MITCHELL E, SLETTENAAR M, QUADT F, GIESBRECHT T, KLOEK J, GERHARDT C, BOT A, EILANDER A, WISEMAN S. Effect of hydrolysed egg protein on brain tryptophan availability. *British Journal of Nutrition*. 2011;105(4):611-7.

MOLINA, M. R. A. L.; WIENER, C. D.; BRANCO, J. C.; JANSEN, K.; SOUZA, L. D. M. D.; TOMASI, E.; PINHEIRO, R. T. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. *Archives of Clinical Psychiatry*, v. 39, n. 6, p. 194-197, 2012.

MOTTA, C. C. L.; MORÉ, C. L. O. O.; NUNES, C. H. S. S. Atendimento psicológico ao paciente com diagnóstico de depressão na Atenção Básica. *Ciência Saúde Coletiva*, v. 22, n. 3, p. 911-20, 2017.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Depressão é tema de campanha da OMS para o Dia Mundial da Saúde, 2017.

PERITO, Maria Eugênia Sampaio; FORTUNATO, Jucélia Jeremias. Marcadores Biológicos da Depressão. *Revista Neurociencias*, v. 20, n. 4, p. 597-603, 2012.

RAMÍREZ, Leslie Alejandra; PÉREZ PADILLA, Elys Arlene; GARCÍA OSCOS, Francisco; SALGADO, Humberto; ATZORI, Marco; PINEDA, Juan Carlos. Nueva teoría sobre la depresión: un equilibrio del ánimo entre el sistema nervioso y el inmunológico, con regulación de la serotonina-quinurenina y el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. *Biomédica* (Bogotá) ; 38(3): 437-450, jul.-set. 2018.

SAITO, Viviane M.; WOTJAK, Carsten T.; MOREIRA, Fabrício A. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão?. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 32, p. 57-514, 2010.

SEZINI, Angela Maria; GIL, Carolina SWINWERD Guimarães do COUTTO. Nutrientes e Depressão. *Vita Et Sanitas*, Trindade, n. 8, p. 39-57, dez. 2014.

SHAW, Kelly; TURNER, Jane; MAR, Chris del. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*, [S.L.], 21 jan. 2002.

SOUZA, Fábio Gomes de Matos e. Tratamento da depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 21, supl. 1, p. 18-23, mai. 1999.

STRASSER, Barbara; SPERNER-UNTERWEGER, Barbara; FUCHS, Dietmar; GOSTNER, Johanna M.. Mechanisms of Inflammation-Associated Depression: immune influences on tryptophan and phenylalanine metabolisms. *Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications*, [S.L.], p. 95-115, 2016.

SYLVIA LG, PETERS AT, DECKERSBACH T, NIERENBERG AA. Nutrient-based therapies for bipolar disorder: a systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2013;82(1):10-19.

CAPÍTULO 21

INVESTIGAÇÃO DA ATIVIDADE ESPASMOLÍTICA DO EXTRATÓ ETANÓLICO OBTIDO DAS PARTES AÉREAS DE *SOLANUM STIPULACEUM* ROEM & SCHULT (SOLANACEAE)

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 06/11/2020

Sarah Rebeca Dantas Ferreira

Universidade Federal da Paraíba, Centro de
Ciências da Saúde
João Pessoa- PB

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7857095727518203>

Giulyane Targino Aires Moreno

Universidade Federal de Sergipe
Aracaju-SE

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3636549817730415>

Indyra Alencar Duarte Figueiredo

Universidade Federal da Paraíba, Centro de
Ciências da Saúde
João Pessoa- PB

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2715120081939408>

Filipe Rodolfo Moreira Borges de Oliveira

Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis, SC

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5619802636132417>

Tania Maria Sarmento da Silva

Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Departamento de Ciências Moleculares
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2835093153489923>

Fabiana de Andrade Cavalcante

Universidade Federal da Paraíba, Centro de
Ciências da Saúde
João Pessoa- PB

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2233846820438278>

RESUMO: Várias espécies de plantas do gênero *Solanum* (Solanaceae) são usadas popularmente para hipertensão, cólicas uterinas e intestinais, diarreia e asma, além de apresentarem efeito espasmolítico. A espécie *Solanum stipulaceum* Roem & Schult é conhecida popularmente como “jurubeba-roxa”. Já foi relatado que o extrato etanólico bruto obtido de seu caule apresenta atividades hipotensora em ratos, vasorrelaxante em artéria mesentérica de ratos e espasmolítica em útero de rata e íleo de cobaia. Diante disto, objetivou-se investigar uma possível atividade espasmolítica do extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas de *S. stipulaceum* (SS-EtOH_{PA}) em vários músculos lisos (útero de rata, íleo de cobaia, aorta de rato e traqueia de cobaia). Após a eutanásia, os órgãos de interesse eram retirados e suspensos em cubas de banho para órgãos isolados sob condições apropriadas, sendo as contrações isotônicas e isométricas monitoradas. Em útero de rata, o SSEtOH_{PA}, apenas na concentração de 729 µg/mL (n = 3), apresentou moderada eficácia frente às contrações fáscicas induzidas por ocitocina e carbacol. Semelhantemente, em íleo de cobaia, o extrato (729 µg/mL, n = 3) inibiu as contrações fáscicas induzidas por carbacol, entretanto antagonizou de maneira dependente de concentração as contrações fáscicas induzidas por histamina (n = 5). Em aorta de rato pré-contraída com fenilefrina, o extrato (243 e 729 µg/mL, n = 3) apresentou efeito relaxante tanto na presença como na ausência de endotélio funcional, entretanto, demonstrou baixa eficácia espasmolítica. Já em traqueia de cobaia, o SS-EtOH_{PA} (1–729 µg/mL, n = 5) relaxou de maneira

equipotente o órgão pré-contraído com carbacol tanto na presença como na ausência do epitélio funcional. Diante destes resultados, pode-se concluir que, o SS-EtOH_{PA} apresenta metabólitos com atividade espasmolítica não seletiva em vários músculos lisos, e em traqueia de cobaia o seu mecanismo de ação parece independente de fatores relaxantes derivados do epitélio funcional.

PALAVRAS-CHAVE: *Solanum stipulaceum*, Solanaceae, atividade espasmolítica. Músculo liso.

INVESTIGATION OF THE SPASMOlytic ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACT OBTAINED FROM THE AERIAL PARTS OF *SOLANUM STIPULACEUM* ROEM & SCHULT (SOLANACEAE)

ABSTRACT: Several species of plants of genus *Solanum* (Solanaceae) are popularly used for hypertension, uterine and intestinal colic, diarrhea and asthma, in addition to having a spasmolytic effect. The species *Solanum stipulaceum* Roem & Schult is popularly known as “jurubeba-roxa” and it has been reported that the crude ethanolic extract obtained from its stem has hypotensive activities in rats, vasorelaxing in rats mesenteric artery and spasmolytic in rat uterus and guinea pig ileum. In view of this, the aim was to investigate a possible spasmolytic activity of the crude ethanolic extract obtained from the aerial parts of *S. stipulaceum* (SS-EtOH_{AP}) in several smooth muscles (rat uterus, guinea pig ileum, rat aorta and guinea pig trachea). After euthanasia, the organs of interest were removed and suspended in organ bath under appropriate conditions and isotonic and isometric contractions monitored. In a rat uterus, SS-EtOH_{AP}, only at a concentration of 729 µg/mL (n = 3), showed moderate efficacy against the phasic contractions induced by oxytocin and carbacol. Similarly, in guinea pig ileum, the extract (729 µg/mL, n = 3) inhibited the phasic contractions induced by carbacol, however antagonized histamine-induced phasic contractions in a concentration-dependent manner (n = 5). In rat aorta pre-contracted with phenylephrine, the extract (243 and 729 µg/mL, n = 3) showed a relaxing effect both in the presence and in the absence of functional endothelium, however, it demonstrated low spasmolytic efficacy. In guinea pig trachea, SS-EtOH_{AP} (1–729 µg/mL, n = 5) equipotently relaxed the organ pre-contracted with carbacol both in the presence and absence of the functional epithelium. In view of these results, it can be concluded that SSEtOH_{AP} has metabolites with non-selective spasmolytic activity in several smooth muscles, and in guinea pig trachea its mechanism of action seems to be independent of relaxing factors derived from the functional epithelium.

KEYWORDS: *Solanum stipulaceum*, Solanaceae, spasmolytic activity, smooth muscle.

1 | INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais, para prevenção, tratamento e cura de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade, sendo estas uma fonte preciosa para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos, principalmente medicamentos. Em decorrência disto, produtos naturais ou derivados destes representaram cerca de 50% do total de fármacos disponibilizados para uso terapêutico entre os anos de 1981 e 2014 (VEIGA-JUNIOR; PINTO, 2005; NEWMAN; CRAGG, 2016).

Neste contexto destaca-se a espécie *Solanum stipulaceum* Roem & Schult (Solanaceae) popularmente conhecida como “jurubeba”, “fumo-bravo” (NASCIMENTO et al., 2005) ou “caicarinha” (OSORIO et al., 2015). Em triagem fitoquímica evidenciou-se nesta espécie a presença de alcaloides como solasodina, solaparnaina e solamargina que foram isolados dos frutos, do caule e ramos (SILVA; AGRA; BHATTACHARYYA, 2005; SILVA; AGRA; BHATTACHARYYA, 2007) além de flavonoides (SILVA et al., 2007) e sesquiterpenos que foram isolados do óleo essencial obtido de suas flores (OSORIO et al., 2015).

Popularmente esta espécie é utilizada como antiulcerogênica (ARAÚJO et al., 2012) e diversas atividades biológicas já foram relatadas. O extrato etanólico obtido do caule apresentou efeito hipotensor em rato e vasorrelaxante em artéria mesentérica de rato (RIBEIRO et al., 2002). Também foi realizada uma triagem farmacológica dessa espécie em alguns músculos lisos: *tônicos* (traqueia de cobaia) e *fáscicos* (*útero de rata e íleo de cobaia*), e foi evidenciado que o extrato etanólico obtido de seu caule não apresentou efeito relaxante em traqueia de cobaia, entretanto inibiu as contrações fáscicas em útero de rata e íleo de cobaia, sendo mais potente em útero (SANTOS et al., 2003).

Baseado no critério quimiotaxonômico, uma vez que, espécies deste gênero são fontes ricas de metabólitos com atividade espasmolítica (MONTEIRO et al., 2012; SILVA et al., 2012; CAVALCANTE et al., 2013; PEREIRA, 2013), aliada ao fato de que o extrato etanólico obtido do caule dessa espécie já apresentou efeito espasmolítico (SANTOS et al., 2003) decidiu-se investigar e comparar uma possível atividade espasmolítica do extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas de *S. stipulaceum* (SSEtOH_{PA}), em distintos modelos de músculo liso.

2 | METODOLOGIA

2.1 Material

2.1.1 Material Botânico e preparação do extrato para os ensaios farmacológicos

A espécie *Solanum stipulaceum* foi coletada em 2005 no Pico do Jabre (PB) pela Profa. Dra. Tania Maria S. da Silva da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) e a sua exsicata (1806) está depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier da UFPB.

Foi utilizado o extrato etanólico bruto obtido das partes aéreas de *S. stipulaceum* (SSEtOH_{PA}), cedido pela Profa. Dra. Tania Maria S. da Silva da Universidade Federal Rural de Pernambuco. O SSEtOH_{PA} era solubilizado em Cremophor® e diluído em água destilada para obtenção da solução-estoque (10 mg/mL) que era estocada a uma temperatura de 4-8 °C. A concentração final de Cremophor® na cuba nunca excedeu 0,01%, nesta concentração o mesmo é desprovido de efeito contrátil ou relaxante significante nos órgãos

a serem estudados. As concentrações do extrato SSEtOH_{PA} eram utilizadas em múltiplos de 3, sendo a concentração submáxima 243 µg/mL e a máxima 729 µg/mL. Quando na concentração submáxima o efeito observado ultrapassou 50% e na concentração máxima o efeito observado era superior a 75%, procurava-se determinar a curva concentração-resposta completa testando concentrações menores para assim verificar os efeitos máximo e mínimo do extrato.

2.1.2 *Animais*

Eram utilizados cobaias (*Cavia porcellus*) de ambos os sexos, pesando $378,0 \pm 7,4$ g, ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) pesando $256,7 \pm 12,4$ g e ratas Wistar virgens pesando $180,6 \pm 2,2$ g, todos provenientes da Unidade de Produção Animal (Biotério Prof. Thomas George) do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos da Universidade Federal da Paraíba. Antes dos experimentos, os animais eram mantidos sob rigoroso controle alimentar com uma dieta balanceada a base de ração tipo *pellets* (Presence®) com livre acesso à água, com ventilação e temperatura (21 ± 1 °C) controladas e constantes. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética em Uso de Animais da UFPB (Certidão 1905/14) do IPeFarM/UFPB.

2.2 *Métodos*

2.2.1 *Investigação do efeito do SSEtOH_{PA} em útero isolado de rata*

As ratas eram tratadas 24 horas antes do início dos experimentos com dietilestilbestrol (1 mg/kg s.c.) para sincronização hormonal do estro. Decorrido este tempo, eram eutanasiadas por decapitação com o auxílio de uma guilhotina. O útero era retirado, mantido em solução nutritiva de Locke Ringer a 32 °C sob aeração com carbogênio e suspenso verticalmente em cubas de vidro. Após o período de estabilização de 40 minutos, era induzida uma contração com 60 mM de KCl para verificar a funcionalidade do órgão. Após 15 minutos, duas contrações fáscicas de magnitudes similares, com intervalo de 15 minutos entre ambas, eram obtidas com 10^2 UI/mL de ocitocina ou com 10^5 M de CCh. O SSEtOH_{PA} era incubado por 15 minutos em preparações diferentes e independentes, e a inibição da resposta submáxima à ocitocina ou ao CCh era avaliada por comparação das respostas antes (100%, controle) e após a adição do extrato à cuba (REVUELTA; CANTABRANA; HIDALGO, 1997).

2.2.2 *Investigação do efeito do SSEtOHPA em íleo isolado de cobaia*

Após jejum de 18 horas, a eutanásia era realizada como descrita no item anterior. O íleo de aproximadamente 15 cm era retirado e mantido em solução nutritiva de Krebs modificado a 37 °C sob aeração com carbogênio. Após o período de estabilização de 30

minutos e verificação da funcionalidade do órgão, eram induzidas duas contrações isotônicas de magnitudes similares com 10^{-6} M de CCh ou de histamina. Em seguida, na ausência dos agentes contráteis, o SSEtOH_{PA} era incubado por 15 minutos em diferentes concentrações e preparações. Após este período, na presença do extrato, uma nova contração era obtida com os agentes contráteis. Os resultados foram avaliados comparando-se a percentagem da resposta contrátil na presença do extrato com aquela obtida pela amplitude média das curvas-controle, na ausência do extrato (DANIEL; KWAN; JANSSEN 2001).

2.2.3 Investigação do efeito vasorrelaxante do SSEtOH_{PA} em aorta isolada de rato

A eutanásia era realizada como no item 3.2.1. Após dissecação a aorta era dividida em anéis de 35 mm que eram suspensos individualmente por hastes de aço inoxidável em cubas de vidro contendo solução nutritiva de Krebs normal e sob tensão de 1 g. Os órgãos eram mantidos a uma temperatura de 37 °C, aerados com carbogênio (ALTURA; ALTURA, 1970). Após o período de estabilização de 60 minutos, uma primeira contração era induzida pela adição de 3×10^{-7} M de fenilefrina (FEN). A integridade do endotélio aórtico era verificada pela adição de 10^{-6} M de acetilcolina (ACh) à cuba (FURCHGOTT; ZAWDZKI, 1980) durante a fase tônica da primeira resposta induzida por FEN, onde anéis que apresentaram relaxamentos iguais ou superiores a 50% (em relação a força de contração inicial) eram considerados com endotélio funcional. A retirada do endotélio era confirmada quando o relaxamento em resposta à adição de ACh (10^{-6} M) à cuba era igual ou inferior a 10%, sendo este anel considerado sem endotélio funcional (AJAYA et al., 2003). Após um período de 30 minutos, sobre o componente tônico de uma segunda resposta induzida por FEN o extrato era adicionado em diferentes concentrações de maneira cumulativa à cuba. O relaxamento produzido pelo extrato foi expresso como a percentagem reversa da contração inicial induzida por FEN.

2.2.4 Investigação do efeito do SSEtOH_{PA} em traqueia isolada de cobaia

A eutanásia era realizada como no item 3.2.1 e o órgão era mantido sob as mesmas condições descritas para aorta de rato. A integridade do epitélio era verificada pela adição de 10^{-4} M de ácido araquidônico (AA) à cuba durante a fase tônica da primeira resposta induzida por CCh. Em seguida, era observado o efeito de concentrações crescentes do extrato sobre o órgão pré-contraído com carbacol na presença e na ausência de epitélio funcional. O relaxamento foi expresso pela percentagem reversa da contração inicial induzida por CCh. (TSCHIRHART et al., 1987).

2.3 Análise estatística

Os resultados foram expressos como a percentagem da média e o erro padrão da média (e.p.m.), e analisados estatisticamente empregando-se o teste “t” ou análise

de variância (ANOVA) “one-way” seguido do pós-teste de Bonferroni. A hipótese nula foi rejeitada quando $p < 0,05$. Como parâmetro de eficácia foi usado o efeito máximo (E_{max}) e de potência a Cl_{50} (concentração do extrato que inibe 50% do efeito de um agonista) e a CE_{50} (concentração do extrato que produz 50% do seu efeito máximo) que foram calculadas por regressão não linear (NEUBIG et al., 2003). Todos os dados foram analisados pelo programa GraphPad Prism[®] versão 5.01.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Objetivando contribuir com a caracterização do perfil farmacológico da família Solanaceae, escolheu-se *Solanum stipulaceum* para um estudo baseado no critério quimiotaxonômico, buscando avaliar uma possível atividade espasmolítica do extrato etanólico obtido de suas partes aéreas (SSEtOH_{PA}) em diversos modelos de músculo liso, além de comparar com os efeitos espasmolíticos observados com o extrato etanólico obtido do caule desta espécie (SANTOS et al., 2003). O SSEtOH_{PA} apresentou atividade espasmolítica não seletiva, porém com baixa ou moderada eficácia farmacológica em útero de rata e aorta de rato, e maior potência farmacológica em íleo de cobaia, provavelmente agindo sobre receptores histaminérgicos, e em traqueia de cobaia, sendo este efeito independente de fatores relaxantes derivados do epitélio.

Baseado no fato de que diversas espécies de *Solanum* já apresentaram atividade espasmolítica sobre o músculo liso (OLIVEIRA et al., 2006a,b; PARMAR; GANGWAL; SHETH, 2010; MONTEIRO et al., 2012; CORREIA, 2009; CAVALCANTE et al., 2013; CLEMENTINO-NETO et al., 2015) e que Santos et al. (2003) demonstraram que o extrato obtido do caule de *Solanum stipulaceum* apresenta efeito espasmolítico, resolveu-se investigar se o extrato obtido das partes aéreas desta espécie também apresentaria esta atividade.

Uma vez que as células do músculo liso estão presentes nas paredes de diversos órgãos e são vitais para a maioria das funções corporais, as suas anormalidades contribuem para uma variedade de doenças (SOMLYO; SOMLYO, 1994), como aborto, dismenorreia, diarreia, hipertensão, e asma (MURPHY, 1999).

Dessa forma, as substâncias relaxantes da musculatura lisa uterina são alternativas terapêuticas para processos fisiopatológicos como cólicas e aborto, sendo assim esse modelo é de grande importância (PAYTON; BRUCKER, 1999).

Em útero de rata ($n = 3$), na concentração de 243 μ g/mL, o SSEtOH_{PA} não inibiu as contrações fáscicas induzidas por 10⁻² UI/mL de ocitocina nem por 10⁻⁵ M de CCh. Diferentemente, na concentração de 729 μ g/mL, o SSEtOH_{PA} inibiu tanto as contrações fáscicas induzidas por 10⁻² UI/mL de ocitocina ($E_{max} = 9,2 \pm 3,4\%$, Gráf. 1A) como por 10⁻⁵ M de CCh ($E_{max} = 65,4 \pm 8,5 \mu$ g/mL, Gráf. 1B), sem apresentar diferença estatística entre esses valores, indicando que o SSEtOH_{PA}, provavelmente, não atua em nível de receptor

ocitoninérgico nem muscarínico para produzir seu efeito tocolítico.

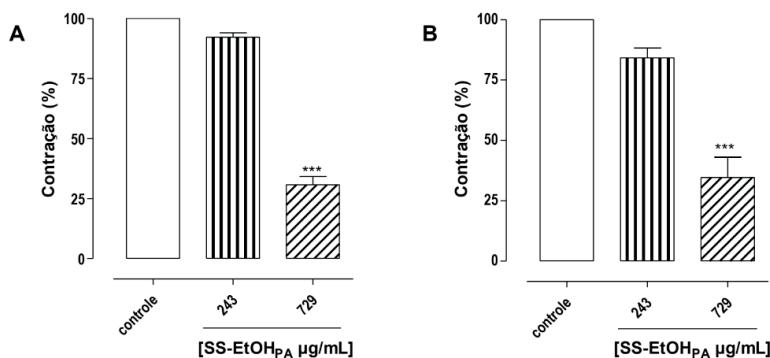


Gráfico 1 – Efeito do SSEtOH_{PA} frente às contrações fáscicas induzidas por 10² UI/mL de ocitocina (A) e por 10⁻⁵ M de CCh (B) em útero isolado de rata.

As colunas e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (n = 3). ANOVA "one-way" seguido do pós-teste de Bonferroni. ***p < 0,001 (controle vs. SSEtOH_{PA}).

Entretanto, os valores de efeitos máximos inibitórios foram inferiores a 70%, mostrando, assim, moderada eficácia farmacológica, não sendo, portanto, interessante prosseguir com o estudo de elucidação do mecanismo de ação neste modelo de músculo liso. Resultados diferentes foram observados por Santos et al., (2003), uma vez que tanto frente às contrações induzidas por ocitocina como por CCh houve uma inibição dependente de concentração e com maior potência em relação aos outros músculos lisos testados, indicando que os metabólitos responsáveis por essa atividade provavelmente possam estar presentes, majoritariamente, no caule desta espécie em relação as suas partes aéreas.

Outro modelo de músculo liso avaliado foi o músculo liso intestinal, que por sua vez é um meio importante para se investigar mecanismos de ação de substâncias que possam ser utilizadas em processos fisiopatológicos como diarreia e cólicas intestinais (KIM et al., 2008).

Em íleo de cobaia, o extrato, apenas na concentração de 729 µg/mL (n = 3, Gráf. 2A), inibiu as contrações fáscicas induzidas por 10⁻⁶ M de CCh ($E_{max} = 41,8 \pm 9,2\%$). Entretanto, o extrato (81, 243 e 729 µg/mL, n = 5) antagonizou de maneira dependente de concentração ($Cl_{50} = 263,0 \pm 21,2 \mu\text{g/mL}$) as contrações fáscicas induzidas por 10⁻⁶ M de histamina, apresentando um E_{max} de 87,3 ± 3,6% na concentração de 729 µg/mL (Gráf. 2B) e desta forma uma maior eficácia farmacológica.

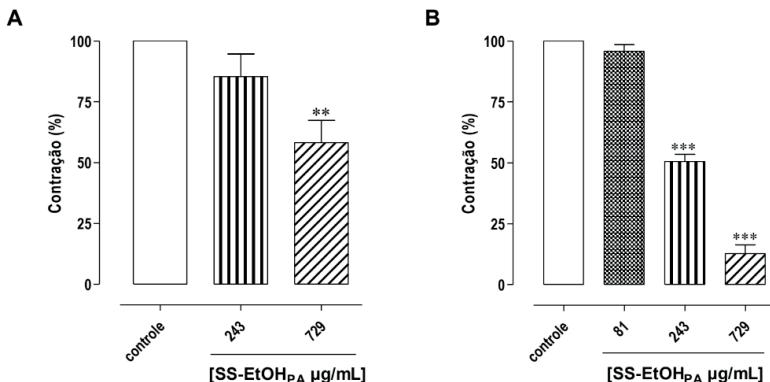


Gráfico 2 – Efeito do SSEtOH_{PA} frente às contrações fáscicas induzidas por 10⁶ M de CCh (A) e de histamina (B) em íleo isolado de cobaia.

As colunas e as barras verticais representam a média e o e.p.m., respectivamente (A: n = 3 e B: n = 5). ANOVA “one-way” seguido do pós-teste de Bonferroni. **p < 0,01; ***p < 0,001 (controle vs. SSEtOH_{PA}).

Semelhantemente, Santos et al. (2003) demonstraram uma maior potência em inibir as contrações fáscicas induzidas por histamina, mas com uma potência cerca de 4 vezes maior em relação as partes aéreas, indicando que no caule há uma maior concentração dos metabólitos com atividade espasmolítica em íleo de cobaia.

De maneira semelhante, a fase hexânica obtida das partes aéreas de *Solanum asperum* Rich. apresentou uma maior potência em inibir as contrações fáscicas induzidas por histamina (GARCIA, 2007). Essas espécies pertencem a mesma seção taxonômica e subgênero (NASCIMENTO et al., 2006) e possuem diversos metabólitos em comum, como o flavonoide quercetina (SILVA et al., 2007) que já foi relatado na literatura apresentando atividade anti-histamínica, o que pode justificar essa atividade (ROBAK; GRYGLEWSK, 1996).

Outro processo patológico que envolve a desregulação da musculatura lisa são as doenças cardiovasculares, e nas últimas décadas tem se observado um aumento da prevalência de fatores de risco para essas doenças, como o sedentarismo, a obesidade e alterações do perfil lipídico, elevando, assim, a incidência das enfermidades crônico-degenerativas, como hipertensão arterial e a aterosclerose (SCHRAMM; OLIVEIRA; LEITE, 2004), que comprometem o fluxo sanguíneo e a oxigenação de diferentes tecidos de maneira considerável, acarretando então diversos problemas para esse paciente (SCHAINFELD, 2001). Dessa forma, a busca por novas substâncias vasorrelaxantes se torna de grande valia.

Entretanto, foi observado que o SSEtOH_{PA} (729 µg/mL, n = 3) relaxou com baixa eficácia farmacológica a aorta isolada de rato pré-contraída com FEN tanto na presença ($E_{max} = 36,3 \pm 4,9\%$) como na ausência ($E_{max} = 26,3 \pm 2,0\%$) de endotélio funcional (dados

não mostrados).

De maneira semelhante, outras espécies de *Solanum*, como por exemplo: *S. paniculatum* (PEREIRA, 2013) e *Solanum jabrense* (CAVALCANTE et al., 2013) apresentaram baixa eficácia em relaxar os anéis de aorta pré-contraídos com fenilefrina, tanto na presença como na ausência de endotélio funcional.

Sabe-se que as substâncias espasmolíticas são agentes potenciais para o tratamento de diversas desordens, dentre elas também se pode citar a asma (PELAIA et al., 2002), que é uma das doenças mais incidentes atualmente, atingindo cerca de 235 milhões de pessoas e por ser subdiagnosticada e subtratada cria encargos substanciais para os indivíduos e famílias destes, podendo muitas vezes restringir as atividades diárias do paciente (WHO, 2017).

Com isso, nossos resultados mostraram que o SS-EtOH_{PA} (1–729 µg/mL, n = 5) relaxou de maneira dependente de concentração e equipotente os anéis de traqueia de cobaia pré-contraídos com 10⁶ M de CCh tanto presença ($E_{max} = 95,4 \pm 2,6\%$ e $CE_{50} = 196,2 \pm 32,2$ µg/mL) como na ausência ($E_{max} = 112,4 \pm 8,2\%$, $CE_{50} = 186,3 \pm 22,7$ µg/mL) de epitélio funcional com alta eficácia farmacológica (Gráf. 3), indicando que o efeito espasmolítico do extrato não depende de fatores relaxantes do endotélio.

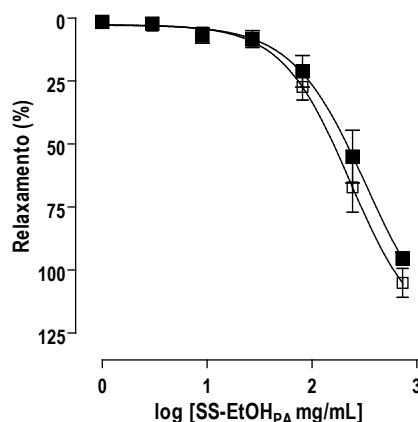


Gráfico 3 – Efeito do SS-EtOH_{PA} sobre as contrações tônicas induzidas por 10⁶ M de CCh em traqueia isolada de cobaia na presença (■) e na ausência (□) de epitélio funcional.

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

Resultados diferentes podem ser observados nos dados de Santos et al., (2003), uma vez que o extrato obtido do caule não apresentou atividade relaxante em traqueia, indicando que os metabólitos de *S. stipulaceum* com essa atividade são majoritariamente encontrados nas partes aéreas.

Corroborando esses resultados, os dados de Costa (2006) mostram que a fase acetato de etila obtida das partes aéreas de *Solanum asperum* Rich., apresentou atividade relaxante em traqueia de cobaia, desta forma, os metabólitos responsáveis por essa atividade provavelmente se mantiveram nas partes aéreas, nesta seção taxonômica.

Diante destes resultados, pode-se concluir que, assim como extrato obtido do caule de *Solanum stipulaceum* (SANTOS et al., 2003), o SS-EtOH_{PA}, obtido das partes aéreas, apresenta metabólitos com atividade espasmolítica não seletiva em vários músculos lisos. Entretanto, os metabólitos presentes nas partes aéreas parecem ser diferentes dos presentes no caule, uma vez que na triagem farmacológica realizada com o extrato obtido no caule, Santos et al. (2003) relatou que o mesmo apresentou efeito espasmolítico mais potente em útero de rata, já o obtido das partes aéreas (SS-EtOH_{PA}) foi mais eficaz em traqueia de cobaia. Conclui-se ainda que, o mecanismo de ação relaxante do SS-EtOH_{PA} em traqueia de cobaia parece não depender da liberação de fatores relaxantes derivados do epitélio.

REFERÊNCIAS

- AJAYA, M.; GILANIB, A. H.; MUSTAFAA, M. R. Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life Sciences*, v. 74, p. 603-612, 2003.
- ALTURA, B. M.; ALTURA, B. T. Differential effects of substrate depletion on drug-induced contractions of rabbit aorta. *American Journal of Physiology*, v. 219, n. 6, p. 1698-1705, 1970.
- ARAÚJO, C.A.; SILVA, D. M.; FERREIRA-JÚNIOR, W. S.; BATISTA, J. S.; SILVA, M. S. Avaliação da atividade farmacológica do extrato etanólico de *Solanum Stipulaceum* Roem & Schult, indicada como antiulcerogênica gástrica em um estudo etnobotânico no povoado Vila Capim, Arapiraca-AL. In: **IX Simpósio Brasileiro de Etnobiologia e Etnoecologia**, 2012, Florianópolis-CS, Resumos, 2012.
- CAVALCANTE, F. A. SILVA, J. L. V.; MEDEIROS, A. F. D.; CLAUDINO, F. S.; AGRA, M. F.; SILVA, T. M. S. DA; CARVALHO, M. G; BRAZ-FILHO, R.; SILVA, B. A. *Solanum jabrense* Agra & M. Nee (Solanaceae) exhibits spasmolytic activity on guinea-pig ileum. *Journal of Medicinal Plant Research*, v. 7, p. 772-776, 2013.
- CLEMENTINO-NETO, J. PEREIRA, J. C.; VASCONCELOS, L. H. C.; SOUZA, I. L. L.; SILVA, A. D. S.; SILVA, T. M. G.; RAMOS, N. S. M.; PESSÔA, H. L. F.; SILVA, T. M. S.; SILVA, B. A.; CAVALCANTE, F. A. Toxicological, antidiarrheal and spasmolytic activities of *Solanum paniculatum*. *Planta Medica*, v. 81, p. 1-7, 2015.
- CORREIA, A. C. C. Participação dos canais de potássio na ação espasmolítica de *Solanum agrarium* Sendtner em íleo de cobaia e útero de rata. [Dissertação]. João Pessoa, Universidade Federal da Paraíba, 2009.
- COSTA, V. C. Investigação da atividade espasmolítica de *Solanum asperum* Rich. e *Solanum paludosum* Moric.: Um estudo comparativo. 2006. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Biologia)-Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2006.

DANIEL, E. E.; KWAN, C.Y.; JANSSEN, L. Pharmacological techniques for the *in vitro* study of intestinal smooth muscle. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 45, p. 159, 2001.

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**. v. 288, p. 373 - 376, 1980.

GARCIA, F. M. Monitoração da atividade espasmolítica de produtos obtidos de *Solanum asperum* Rich. (Solanaceae). 2007. **Dissertação (Mestrado)** Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2007.

KIM, H. R.; APPEL, S.; VETTERKIND, S.; GANGOPADHYAY, S. S.; MORGAN, K. G. Smooth muscle signalling pathways in health and disease. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 12, p. 2165-2180, 2008.

MONTEIRO, F. S.; SILVA, A. C.; MARTINS, I. R.; CORREIA, A. C.; BASÍLIO, I. J.; AGRA, M. F.; BHATTACHARYYA, J.; SILVA, B. A. Vasorelaxant action of the total alkaloid fraction obtained from *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae) involves NO/cGMP/PKG pathway and potassium channels. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, p. 895-900, 2012.

MURPHY, R. A. Signal transduction and regulation in smooth muscle: Problems and progress. **Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology**, v. 134, p. 1-6, 1999.

NASCIMENTO, R. J. B.; SILVA, T. M. S.; AGRA, M. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BHATTACHARYYA, J. . Studies on the Alkaloids of the Stems and Branches of *Solanum stipulaceum* Roem. & Schult. In: **XIX Simpósio de plantas medicinais do Brasil**, 2006.

NASCIMENTO, R. J. B.; SILVA, T. M. S.; CAMARA, C. A.; AGRA, M. F.; FREIRE, K. R. L.; LINS, A. C. S.. Flavonóides e atividade antioxidante das folhas de *Solanum stipulaceum* Roem & Schult. In: **28 Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, 2005.

NEUBIG, R. R.; SPEDDING, M.; KENAKIN, T.; CHRISTOPOULOS, A. International union of pharmacology committee on receptor nomenclature and drug classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. **Pharmacological Reviews**, v. 55, n. 4, p. 597-606, 2003.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. **Journal of Natural Products**, v. 79, n. 3, p. 629-661, 2016.

OLIVEIRA, R. M. C.; LIMA, J. T.; RIBEIRO, L. A. A.; SILVA, J. L. V.; MONTEIRO, F. S.; ASSIS, T. S.; AGRA, M. F.; SILVA, T. M. S.; ALMEIDA, F. R. C.; SILVA, B. A. Spasmolytic Action of the Methanol Extract and Isojoripidine from *Solanum asterophorum* Mart. (Solanaceae) Leaves in Guinea-Pig Ileum. **Zeitschrift für Naturforschung**. v. 61, p. 799-805, 2006a.

OLIVEIRA, R. C. M.; MONTEIRO, F. S.; SILVA, J. L. V.; RIBEIRO, L. A. A.; SANTOS, R. F.; NASCIMENTO, R. J. B.; DUARTE, J. C.; AGRA, MARIA DE F.; SILVA, T. M. S.; ALMEIDA, F. R. C.; SILVA, B. A. Extratos metanólico e acetato de etila de *Solanum megalonyx* Sedtn. (Solanaceae) apresentam atividade espasmolítica em íleo isolado de cobaia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 146-151, 2006b.

OSORIO, A. M. B.; SILVA, T. M.; DUARTE, L. P.; FERRAZ, V. P.; PEREIRA, M. T.; MERCADANTE-SIMÕES, M. O.; EVANGELISTA, F. C. G.; SABINO, A. P.; ALCÂNTARA, A. F. C. Essential Oil from Flowers of *Solanum stipulaceum*: Composition, Effects of g-Radiation, and Antileukemic Activity . *Journal of The Brazilian Chemical Society*, v. 0, p. 1-8, 2015.

PARMAR, S.; GANGWAL, A.; SHETH, N. Evaluation of antiasthmatic activity of a polyherbal formulation containing four plant extracts. *Journal of Current Pharmaceutical Research*, v. 1, p. 40-44, 2010.

PAYTON, R. G.; BRUCKER, M. C. Drugs and Uterine Motility. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, v. 28, p. 628-637, 1999.

PELAIA, G.; GALLELLI, L.; VATRALLA, A.; GREMBIALE, R.D.; MASELLI, R.; DE SARRO, G.B.; MARSICO, S. A Potential role of potassium channel openers in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Life Sci*, vol 70, p. 977-990. 2002.

PEREIRA, J. C. Avaliação da atividade espasmolítica das partes aéreas e das raízes de *Solanum paniculatum* L.: um estudo comparativo. *[Trabalho de Conclusão de Curso]*. João Pessoa, Universidade Federal da Paraíba, Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, 2013.

REVUELTA, M. P.; CANTABRANA, B.; HIDALGO, A. Mechanisms involved in kaempferol-induced relaxation in rat uterine smooth muscle. *Life Sciences*, v. 67, p. 251–259, 1997.

RIBEIRO, E. A. N.; BATITUCCI, M. C. P.; LIMA, J. A. T.; ARAÚJO, I. G. A.; MAUAD, H.; MEDEIROS, I. A. Cardiovascular effects induced by the aqueous fraction of the ethanol extract of the stem of *Solanum stipulaceum* in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 12, p. 34-35, 2002.

ROBAK, J.; GRYGLEWSK, R.J. Bioactivity of flavonoids. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, v. 48, p. 555–564, 1996.

SANTOS, R. F.; MEDEIROS, A.F.D.; ALARCÓN, K.M.; SOUSA, J.P.; CLAUDINO, F.S.; CAVALCANTE, F.A.; SILVA, T.M.S.; SILVA, B.A. Estudo comparativo do efeito espasmolítico entre *Solanum agrarium* Sendtner e *Solanum stipulaceum* Roem & Schult. In: Souza, M.F.W. (org.) *Iniciados*. 9^a série. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, p. 99-114, 2003.

SCHAINFELD, R. M. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *Journal of the American Board of Family Medicine*, v.14, p. 443-450, 2001.

SCHRAMM, J. M. A.; OLIVEIRA, A. F.; LEITE, I. C.; Valente, J. G.; Gadelha, Â. M.; J.; 1 Portela, M. C.; 3 Campos, M. R.; Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, p. 897-908, 2004.

SILVA, M. I. G.; MELO, C. T. V.; VASCONCELOS, L. F.; CARVALHO, A. M. R.; SOUSA, F. C. F. Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga (semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 22, n. 1, p. 193-207, 2012.

SILVA, P. C. B. Investigação da atividade espasmolítica de *Solanum paraibanum* Agra: um estudo comparativo. 2007. *Trabalho de conclusão de curso*. Universidade Federal de Alagoas, 2007.

SILVA, T. M. S.; AGRA, M. F. BHATTACHARYYA, J. Chemotaxonomic investigation of two species of *Solanum* Sect. *Brevantherum* Seithe (Solanaceae). **Acta Horticulturae**, v. 745, p. 295-300, 2007.

SILVA, T. M. S.; AGRA, M. F.; BHATTACHARYYA, J. J. Studies on the alkaloids of *Solanum* of northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, p. 292-293, 2005.

SILVA, T. M. S.; NASCIMENTO, R. J. B.; AGRA, M. F.; CÂMARA, C. A. Pattern diversity of flavonoid in *Solanum* species from Brazil. In: **VI International Solanaceae Conference**, Madison, EUA, 2007.

SOMLYO, A. P.; SOMLYO, A. V. Signal transduction and regulation in smooth muscle. **Nature**, v. 372, n. 6503, p. 231-236, 1994.

TSCHIRHART, E.; FROSSAND, N.; BERTRAND, C.; LANDRY, Y. Arachidonic acid metabolites and airway epithelium-dependent relaxant factor. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 243, p. 310316, 1987.

VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. Plantas Medicinais: Cura Segura? **Química Nova**, vol. 28, p. 519-528, 2005.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Asthma. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/asthma>>. Acesso em 20 de outubro de 2020.

CAPÍTULO 22

SÍNTSE DE ARGILA INTERESTRATIFICADA PARA INCORPORAÇÃO DE APOCAROTENÓIDES EXTRAÍDOS DE SEMENTES DE URUCUM

Data de aceite: 04/02/2021

Nayara Bach Franco de Aquino

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul,
CDTEQ.
Naviraí – MS.

Cintia Hisano

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul,
CDTEQ.
Naviraí – MS.

Graciele Vieira Barbosa

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul,
CDTEQ.
Naviraí – MS.

Alberto Adriano Cavalheiro

Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul,
CDTEQ.
Naviraí – MS.

RESUMO: Vários recursos naturais são não renováveis e continuam a serem usados em larga escala para muitos propósitos, entre os quais as argilas, que estão sendo usadas cada vez mais nas áreas médica e ambiental. Por este motivo, processos de obtenção de formas sintéticas de vários tipos de argila vêm sendo pesquisados, com a vantagem de que as argilas sintéticas possuírem maiores purezas e controles de qualidade para aplicações como matrizes para fármacos. Grande parte das argilas naturais é composta de silício e alumínio, contendo grupos tetraédricos e octaédrico intercalados, formando

um grupo estrutural denominado de filossilicatos, dentre os quais, as esmectitas são as que atraem maior atenção por possuírem expansividade e alto poder adsorvente. No entanto, filossilicatos são argilas catiônicas que apresentam pouca afinidade com grupos carboxílicos e hidróxidos, que são mais bem adsorvidos em outro tipo de argila, as aniónicas, como as argilas do tipo HDL. A obtenção de argilas interestratificadas destes dois tipos tende a apresentar maior versatilidade para intercalação de princípios ativos contidos em extratos vegetais devido à diversidade de moléculas neste tipo de composição, como é o caso de extratos de apocarotenóides extraídos de sementes de urucum, de grande interesse terapêutico para controle e tratamento de doenças cardiovasculares e diabetes. Neste trabalho, desenvolveu-se um procedimento de síntese, capaz de ordenar os sítios tetraédricos separadamente do processo de ordenamento dos sítios octaédricos, levando a diferentes tipos de argilas interestratificadas com esmectita e argilominerais do tipo HDL, que apresentaram elevada capacidade adsorvente em meio etanólico para intercalação de elevada quantidade de apocarotenóides contidos em sementes de urucum.

PALAVRAS-CHAVE: adsorção, esmectitas, argila, apocarotenóides, fármaco.

SYNTHESIS OF INTERESTRATIFIED CLAY FOR INCORPORATION OF APOCAROTENOIDS EXTRACTED FROM URUCUM SEEDS

ABSTRACT: Various natural resources are non-

renewable and continue to be used on a large scale for many purposes, including clays, which are being used more and more in the medical and environmental fields. For this reason, processes for obtaining synthetic forms of various types of clay have been researched, with the advantage that synthetic clays have greater purity and quality controls for applications such as drug matrices. Most of the natural clays are composed of silicon and aluminum, containing tetrahedral and octahedral groups, forming a structural group called phyllosilicates, among which, smectites are the ones that attract the most attention because they have expansiveness and high adsorptive power. However, phyllosilicates are cationic clays that have little affinity with carboxylic and hydroxide groups, which are better adsorbed on another type of clay, anionic clays, such as HDL clays. The obtaining of interstratified clays of these two types tends to present greater versatility for the intercalation of active principles contained in plant extracts due to the diversity of molecules in this type of composition, as is the case of extracts of apocarotenoids extracted from annatto seeds, of great therapeutic interest for the control and treatment of cardiovascular diseases and diabetes. In this work, a synthesis procedure was developed, capable of ordering the tetrahedral sites separately from the ordering process of the octahedral sites, leading to different types of interstratified clays with smectite and HDL type clay minerals, which showed high adsorptive capacity in ethanolic medium for intercalation of high amount of apocarotenoids contained in annatto seeds..

KEYWORDS: Adsorption, smectites, clay, apocarotenoids, drug.

1 | INTRODUÇÃO

Na natureza, muitos dos aluminossilicatos se estruturam como filossilicatos, uma vasta classe de argilominerais caracterizada pela presença de camadas de silicatos com simetria tetragonal intercaladas com camadas de alumínio de simetria octaédrica. O termo filossilicato deriva do grego *phyllon*, que significa folha e este empacotamento de cristais tanto no plano bidimensional para constituir as folhas, camadas ou lamelas, são estruturados pelas ligações compartilhadas de oxigênio comuns às camadas. Dependendo do arranjo geométrico, estes mesmos átomos de oxigênio podem conectar as camadas na direção perpendicular, dando origem a uma estrutura tridimensional de um argilomineral específico ou uma argila interestratificada entre dois ou mais argilominerais (BRINDLEY, 1984; LINSEN et al., 2003).

Devido a este arranjo de silicatos e aluminossilicatos nos sítios tetraédricos, ocorre um desequilíbrio de cargas nas lamelas, deixando-as carregadas negativamente, o que favorece a adsorção de espécies carregadas positivamente, o que dá origem ao nome de argila catiônica para esmectitas. O grupo de filossilicatos com ordenamento 2:1 de sítios tetraédricos para octaédricos são denominados de ilita. Um tipo de ilita capaz de sofrer expansão do espaço interlamelar e adsorver cátions e água de hidratação é denominada de esmectita (DANA, 1986; BERGAYA et al., 2006; ISMAIL, 2018).

Outros tipos de argilominerais comuns em meios aquáticos basificados ricos em magnésio e contendo alumínio são derivados da brucita $Mg(OH)_2$, sendo classificados como Hidróxidos Duplos Lamelares (HDL), de fórmula geral $[Mg_{(1-x)}Al_x(OH)_2]^{+x}$, como a Hidrotalcita,

Quintinita e Meixnerita, entre outros. As estruturas do tipo HDL possuem somente sítios octaédricos interconectados por grupos hidróxidos e devido ao desequilíbrio de cargas nas lamelas, elas ficam carregadas positivamente, comportando ânions no espaço interlamelar, o que faz com que sejam classificadas como argilas aniónicas (CREPALDI et al., 1998; ULIBARRI, 2001).

Por mais que estes argilominerais sejam estáveis em seus meios reacionais de formação, quando há transporte para outros sistemas, podem haver processos de recristalização ou troca iônica com outros argilominerais, dando origem a outros argilominerais ou a argilas interestratificadas. Argilominerais do tipo HDL, por exemplo, estáveis em meio básicos, podem ser lixiviados em meios com pH mais próximo da neutralidade, onde são comuns os filossilicatos. Reações de equilíbrio então promovem a incorporação de núcleos tetraédricos das estruturas HDL ricas em magnésio e alumínio, ou apenas magnésio em sítios octaédricos dos filossilicatos, dando origem a novas estruturas interestratificadas, em geral mais estáveis que seus argilominerais precursores (Figura 1) (LIU et al., 2013; LOCH et al., 2020).



Figura 1: Esquema genérico de troca iônica em um filossilicato e núcleos de estrutura HDL e seu produto iônico, originando uma argila interestratificada.

O estudo cristalográfico de argilas interestratificadas é muito difícil de ser feito de modo acurado e quantitativo, pois muitas vezes os espaçamentos na argila interestratificada diferem levemente entre si e muitos dos planos de difração das estruturas individuais se sobrepõem no padrão de difração de raios X. Além disso, há um efeito de desordenamento interfacial, que impõe estresse de superfície nas lamelas e distorce os planos dos cristais nas lamelas, além de afetar o ordenamento da direção perpendicular, que dá origem aos ordenamentos de longo alcance nos cristais. Este conjunto de eventos de desordenamento estrutural acaba por gerar alargamento excessivo dos picos de difração (GU et al., 2015; GARCÍA-ROMERO & SUÁREZ, 2018).

As argilas interestratificadas apresentam potencialidades de aplicação enormes, desde remediação ambiental até matrizes para fármacos de liberação controlada. Neste

contexto, as esmectitas apresentam grande vantagem, pois mantêm seus esqueletos de tetraedros de silício interconectados após ataque ácido e lixiviação, permitindo que cátions diversos, incluindo cátions metais hidratados ou alquilados, sejam adsorvidos nos sítios vacantes ou espaços interlamelares (EL-SAFTY et al., 2011; BURTIS, 2008; LI & MOONEY, 2016).

Diversos tipos de moléculas orgânicas complexas podem ser incorporados em filossilicatos com estrutura esmectítica, desde que haja algum centro eletrofílico na molécula ou ela se comporte como um ácido de Lewis, como cátions metálicos. Por outro lado, se os princípios ativos tiverem características de base de Lewis, como nos ânions, então as esmectitas não são as matrizes mais apropriadas, mas sim as argilas do tipo HDL, com propriedades de argilas aniónicas. Mas, ao contrário dos esmectitas, as argilas HDL não mantêm sua integridade estrutural em meios muito ácidos, como nos fluidos estomacais (GIULIANO et al., 2003; CUNHA et al., 2010; FREDENBERG et al., 2011; PARVEEN et al., 2012; ZHOU et al., 2018).

Logo, quando a proposta para uma argila lamelar é intercalar substâncias com comportamento de base de Lewis e que são sensíveis a grandes variações de pH típica do trato gastrintestinal humano, as argilas interestratificadas de esmectita com núcleos de argilas HDL são significativamente mais vantajosas. E um destes casos, é o caso de apocarotenóides extraídos da semente de urucum, um produto natural de grande apelo popular e utilizado para as mais diversas finalidades terapêuticas (SATYANARAYANA et al., 2003; LIMA et al., 2011).

2 | METODOLOGIA EXPERIMENTAL

A amostra de argila interestratificada foi obtida com ajuste de composição correspondente a saponita dioctaédrica $\{[\text{Mg},\text{Al}](\text{Si}_4)\text{O}_{10}(\text{OH})_2\}$, segundo precipitação por etapas e dois processos de digestão a quente. Primeiro, os cátions de silício são estruturados na forma de grupos tetraédricos e depois os cátions de magnésio e alumínio competem para se rearranjarem nos sítios octaédricos das lamelas ou formar uma fase com estrutura tipo HDL.

O reagente de silicato de sódio usado no processo de obtenção possui grau de hidratação variável, a depender do lote e do fabricante, por isso é um reagente que requer padronização prévia quando usado em composições mistas. Através de padronização gravimétrica utilizando cadinhos de porcelana e calcinação em forno mufla a 550 °C por 2 horas foi possível determinar o título percentual de silicato de sódio Na_2SiO_3 , que foi de 62,12 %, o que representa grau de hidratação 4, representado pela fórmula $\text{Na}_2\text{SiO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Com base neste resultado, os cálculos foram efetuados e a amostra preparada.

Foram usadas soluções aquosas de silicato de sódio hidratado em maio básico de NaOH para garantir homogeneidade. Então, o pH da solução é reduzido com adição

de ácido nítrico concentrado por gotejamento até pH 10, onde ocorre extensa formação de precipitado de sílica gel (Figura 2.a). Esta suspensão é então aquecida e levada a um processo de digestão a 80 °C por 2 horas, com agitação magnética moderada. Em seguida, adicionam-se uma solução ácida de nitrato de magnésio e alumínio equimolar, corrigindo o pH para 11 com hidróxido de sódio e deixando a mistura em agitação por mais 2 horas, agora na temperatura de 60 °C (Figura 2.b).

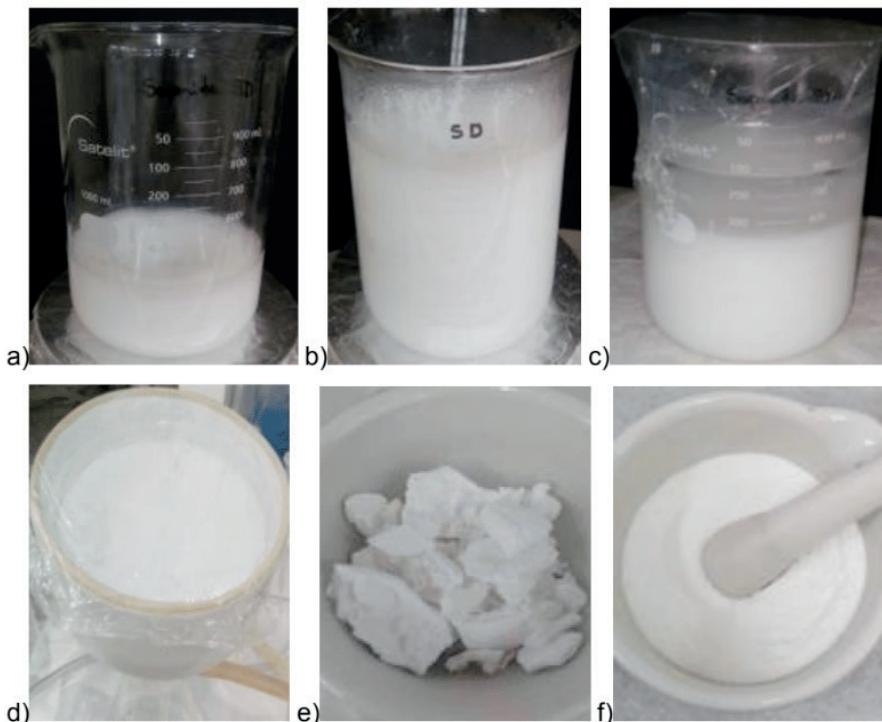


Figura 3. Sequência de síntese da saponita dioctaédrica: a) precipitação do sítio tetraédrico, b) coprecipitação do sítio octaédrico, c) decantação, d) purificação, e) secagem e f) desaglomeração.

A suspensão é então colocada em repouso em temperatura ambiente por 18 horas com o bêquer tapado com filme plástico, ocorrendo sedimentação do precipitado (Figura 2.c), o qual é filtrado e purificado com filtração a vácuo (Figura 2.d). A argila interestratificada úmida (Figura 2.e) é considerada purificada após vários ciclos de lavagem com água destilada com controle do processo feito com medidor multiparâmetros de condutividade iônica, pH e sólidos dispersos para o filtrado em cada ciclo. Por fim, a amostra foi seca em estufa a 80 °C por 24 horas e triturada em almofariz de porcelana (Figura 2.f).

Os apocarotenóides foram extraídos de sementes saudáveis de urucum (Figura 3).

Para este procedimento, as sementes foram manipuladas com uso de luvas e com mínimo de perturbação mecânica em sua superfície, evitando o desprendimento de fragmento de células vegetais. Deste modo, uma suspensão etanólica contendo 0,5 g de argila para 100 mL de etanol foi preparada e colocada em um bêquer posicionado sobre uma placa de agitação e aquecido a 50 °C e as sementes colocadas em uma peneira plástica posicionada na boca do bêquer, permitindo o contato das sementes com a suspensão sendo agitada durante 1 hora.



Figura 2: Sementes saudáveis da planta de urucum usadas para extração de apocarotenóides em meio etanólico.

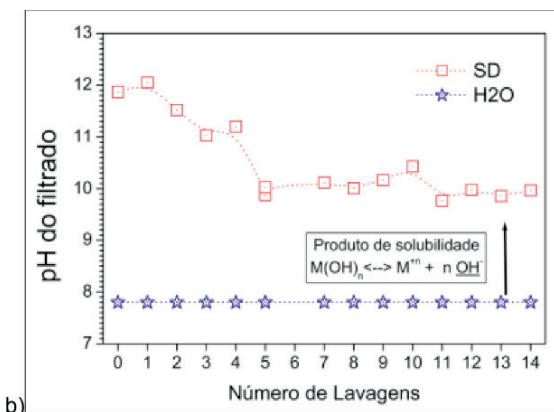
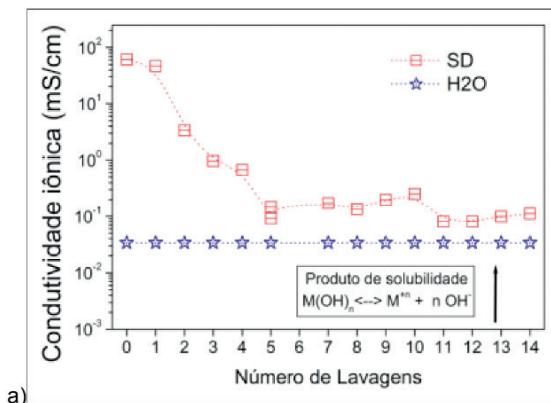
3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na Figura 4 são mostradas as curvas de variação para os valores de condutividade, pH e sólidos dispersos totais (SDT) ao longo do processo de purificação, obtidos com medidor Multiparâmetros nos filtrados em cada ciclo de lavagem com água destilada. Observa-se que o valor da condutividade tarda 5 ciclos para ser reduzido a valores próximos ao da água destilada usada no processo de lavagem. De acordo com a variação da condutividade iônica, observa-se que há uma dependência da carga de contra-íon na solução mãe e da natureza lamelar da estrutura que dificulta a dessorção destas espécies químicas durante a lavagem.

O valor de pH (Figura 4.b), entretanto, não se reduz muito além de um determinado valor por causa da natureza do produto iônico do precipitado, determinado pelo hidróxido de magnésio presente, que tem um pH de equilíbrio entre 10 e 10,5. Este aspecto influencia também na quantidade de sólidos dispersos (Figura 4.c) ao longo do processo de lavagem. A variação deste parâmetro mostra que o processo de precipitação prender as partículas em suspensão presentes na água usada no processo, em processo similar ao tratamento convencional de água.

A partir de certo ponto do processo de purificação, a partir do terceiro ciclo de purificação, a lixiviação do precipitado se inicia, em especial devido à dissolução parcial da componente de hidróxido de magnésio, solúvel em pH neutro. Isso libera tanto as partículas inerentes da água previamente capturadas, como também fragmentos da argila interestratificada até o ciclo 10.

A partir do ciclo 11, o valor se estabiliza acima do valor da água, mostrando que o material sofrerá apenas lixiviação a partir deste ponto do processo, podendo ser considerado plenamente purificado. Em outras palavras, o processo de purificação termina quando os valores de condutividade, pH e SD se estabilizam a partir de um determinado ciclo de lavagem, mas também se observa que a taxa de escoamento da água de lavagem tende a se tornar cada vez mais lenta, indicando que o espaço interlamelar já foi comprimido pela falta de água de hidratação de espécies iônicas, retiradas no processo de purificação.



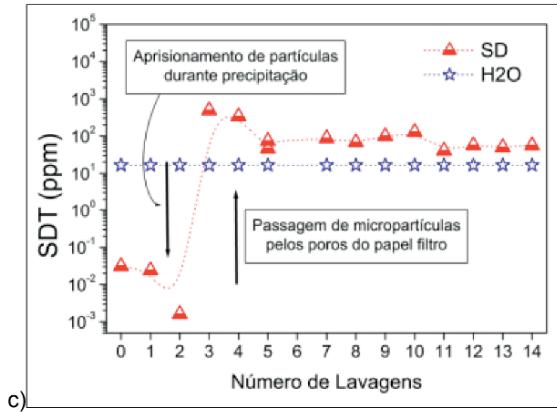


Figura 4: Controle do grau de purificação: a) condutividade, b) pH e c) SDT.

Na Figura 5 pode ser observado o padrão de difração de raios X para a amostra purificada e seca a 100 °C por 24 horas. A identificação de fases através do banco de dados JCPDS levou à conclusão de que a amostra é constituída por uma mistura de três fases, a saber: silicato amorfo hidratado (SHA), Saponita Trioctaédrica Catiônica (STC) e Hidróxido Duplo Lamelar (HDL) na forma de Meixnerita. Estas fases estão descritas na Tabela 1.

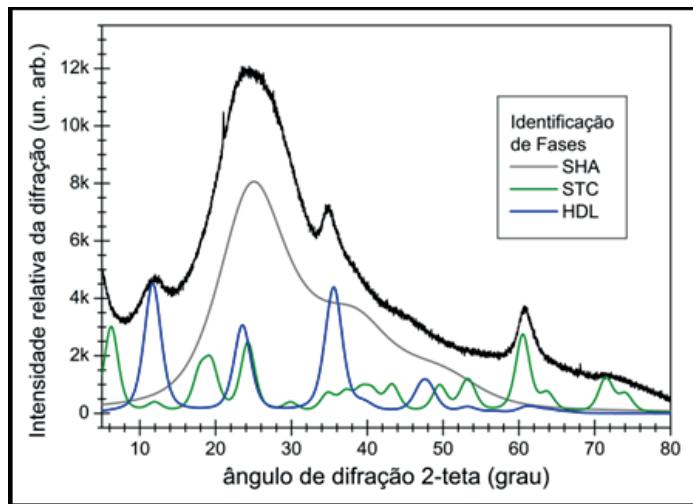


Figura 5. Difratograma de raios X para a amostra de argila interestratificada.

Fase	Designação	Composição	Sistema Cristalino	Referência JCPDS
SHA	Silicato Hidratado Amorfo	$\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	Indefinido	38-448
STC	Saponita Trioctaédrica Catiônica	$[\text{Mg}_3\}{\text{Si}_3\text{Al})\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \text{II} (\text{H}^+).4\text{H}_2\text{O}$	Hexagonal	13-86
HDL	HDL Aniônica (Meixnerita)	$\text{Mg}_{0,625}\text{Al}_{0,375}(\text{OH})_2 \text{II} (\text{OH})_{0,375} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	Romboédrico	50-1684

Tabela 1: Fases identificadas nas amostras de argila interestratificadas.

Com base neste resultado, é possível inferir que o núcleo tetraédrico previamente ordenado somente com silício, o que deveria levar a cristalização da fase de saponita dioctaédrica, acabou incorporando alumínio no segundo processo de digestão, formando núcleo tetraédrico de silício e alumínio característico da saponita trioctaédrica. Este rearranjo ocorre em paralelo com a cristalização da fase HDL, uma vez que há no segundo processo igual proporção entre cátions de magnésio e alumínio, mas parte do alumínio é capturada no sítio tetraédrico, deixando o meio reacional rico em magnésio, uma condição favorável para cristalização da fase HDL da meixnerita.

Como o pó da amostra de argila interestratificada seca a 100 °C apresentou-se com textura de polvilho após trituração, foi possível obter uma suspensão etanólica bem estável em etanol, permitindo a intercalação de apocarotenóides das sementes in natura de urucum com um procedimento muito simples usando apenas peneira plástica (Figura 6.a).



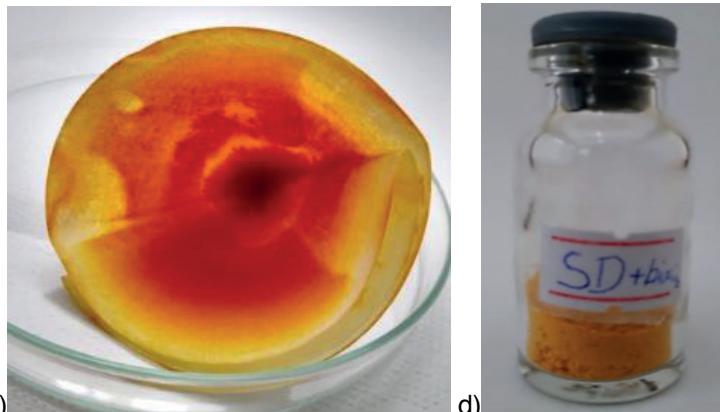


Figura 6: Procedimento de intercalação de apocarotenóides na argila interestratificada: a) início da adsorção por contato, b) suspensão de argila intercalada de apocarotenóides, c) filtração em papel e d) amostra final.

A suspensão resultante do contato com as sementes mostrou-se carregada de apocarotenóides, dada a coloração característica (Figura 6.b). Após filtração em papel filtro comum (Figura 6.c) e secagem em estufa com circulação forçada de ar a 50 °C por 24 horas, o material foi removido do papel e armazenado em frasco vedado (Figura 6.d).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foi proposto desenhar um procedimento de síntese capaz de obter argila interestratificada de esmectita e estrutura HDL com processo intrínseco de digestão para uma composição análoga a saponita dioctaédrica. Foi possível mostrar através de Difratometria de raios X que há um equilíbrio de três fases interestratificadas e que o alumínio é capaz de ser inserido no sítio tetraédrico mesmo após cristalização prévia. Mas também, desempenha papel fundamental na nucleação e estabilização da fase meixnerita, um hidróxido duplo lamelar com características de argila aniónica. O uso de uma suspensão de argila interestratificada em etanol em contato superficial com as sementes mostrou-se um procedimento altamente efetivo para promover a intercalação dos apocarotenóides nos espaços interlamelares da argila preparada. A coloração avermelhada do compósito final mostra que há grande quantidade de bixina, o principal apocarotenóides das sementes de urucum e que possui propriedades terapêuticas.

5 | SUPORTE FINACEIRO E AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FUNDECT, CNPq, CAPES e FINEP pelo apoio financeiro e bolsas de pesquisa concedidas.

REFERÊNCIAS

BERGAYA, F.; THENG, B. K. G.; LAGALY, G. **Handbook of Clay Science**, Elsevier: Amsterdam. 2006.

BRINDLEY, G. W. Order-Disorder in Clay Mineral Structures, Chapter 2. In:Brindley G.W. and Brown, G. Crystal Structure of Clay Minerals and their X-ray Identification. London: **Mineralogical Society**, p.125 – 195, 1984.

BURTIS, C.; ASHWOOD, E.; BRUNS, D. **Fundamentos da Química Clínica**. 6º edição, Editora Elsevier. Rio de Janeiro, 2008. p. 489.

CREPALDI, E. L.; VALIM, J. B. Hidróxidos duplos lamelares: síntese, estrutura, propriedades e aplicações. **Química Nova**, v. 21, n. 3, p. 300–311, 1998.

CUNHA, V. R. R.; FERREIRA, A. M. C.; VERA, R. L. Hidróxidos duplos lamelares: nanopartículas inorgânicas para armazenamento e liberação de espécies de interesse biológico e terapêutico. **Química Nova**, v. 33, n. 1, p. 159-171, 2010.

DANA, J. D. **Manual de mineralogia**. Rio de Janeiro: LTC, 642 p. 1986.

EL-SAFTY, S. A; SHAHAT, A.; AWUAL, M. R. Efficient adsorbents of nanoporous aluminosilicate monoliths for organic dyes from aqueous solution. **Journal of Colloid and Interface Science**, V. 359, p. 9-18, 2011.

FREDENBERG, S.; WAHLGREN, M.; RESLOW, M.; AXELSSON, A. The mechanisms of drug release in poly(lactic-coglycolic acid)-based drug delivery systems - A review. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 415, n. 1, p. 34-52, 2011.

GARCÍA-ROMERO, E.; SUÁREZ, M. A structure-based argument for non-classical crystal growth in natural clay minerals. **Mineralogical Magazine**. v. 82, n.1, p. 171-180, 2018.

GIULIANO, G., ROSATI, C., BRAMLEY, P. M. **Trends in Biotechnology**. V. 21, n. 12, p. 513-516, 2003.

GU, Z.; ATHERTON, J. J.; XU, Z. P. Hierarchical layered double hydroxide nanocomposites: structure, synthesis and applications. **Chemical Communications**. v. 51, n. 15, p. 3024-3036, 2015.

ISMAIL, S. **Soil Colloidal Chemistry**. Compiled and Edited by Dr. Syed Ismail, Marthwada Agril. University Parbhani,MS, India, 2018.

JCPDS-ICDD, PCPDFWIN, Version 2.1, June 2000, **Copyright© 2000**.

LI, J.; MOONEY, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. **Nature Reviews Materials**. v. 1, n. 12, art. 16071, 2016.

LIMA, P. R. P., OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; STRINGHETA, P. C.; TINOCO, A. L. A.; SILVA, J. F. Bixin, Norbixin and Quercetin and lipid metabolism effects in rabbits. **Brazilian Journal of Veterinarian Research Animal Science**, v. 38, n. 4, p. 196-200, 2001.

LINSEN, T.; MEES, F.; CASSIERS, K.; COOL, P.; WHITTAKER, A.; VANSANT, E. F. Characterization of the Acidic Properties of Mesoporous Aluminosilicates Synthesized from Leached Saponite with Additional Aluminum Incorporation. **J. Phys. Chem. B** . v. 107, n. 33, p. 8599-8606, 2003.

LIU, M.; HOU, L.; XI, B.; ZHAO, Y.; XIA, X. Synthesis, characterization, and mercury adsorption properties of hybrid mesoporous aluminosilicate sieve prepared with fly ash. **Applied Surface Science**, v. 15, n. 273 p. 706-716, 2013.

LOCH, P.; HUNVIK, K. W. B.; PUCHTLER, F.; WEIB, S.; SELJELID, K. K.; RØREN, P. M.; RUDIC, S.; RAAEN, S.; KNUDSEN, K. D.; BORDALLO, H. N.; FOSSUM, J. O.; BREU, J. Spontaneous formation of an ordered interstratification upon Ni-exchange of Na-fluorohectorite. **Applied Clay Science**, V. 198, IF 4.605, p. 2020.

PARVEEN, S.; MISRA, R.; SAHOO, S. K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine**. V. 8, n. 2, p. 147-166, 2012.

SATYANARAYANA, A.; PRABHAKARA RAO, P. G.; RAO, D. G. Chemistry, processing and toxicology of annatto (*Bixa orellana* L.). **Journal of Food Sciences Technology**, v. 40, n. 2, p. 131-141, 2003.

ULIBARRI, M. A; PAVLOVIC, I.; BARRIGA, C.; HERMOSIN, M. C.; CORNEJO, J. Adsorption of anionic species on hydrotalcite-like compounds: effect of interlayer anion and crystallinity. **Applied Clay Science**, v. 18, n. 1-2, 17-27, 2001.

ZHOU, Y.; QUAN, G.; WU, Q.; ZHANG, X.; NIU, B.; WU, B.; HUANG, Y.; PAN, X.; WUA, C. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. v. 8, n. 2, p. 165-177, 2018.

CAPÍTULO 23

ANÁLISE DO RÓTULO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS COM AÇÕES ANSOLÍTICAS ALIADAS AO EMAGRECIMENTO, VENDIDOS EM DROGARIAS

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 05/11/2020

Katarine Leite da Silva

Centro Universitário Estácio da Bahia, Curso de Nutrição
Salvador-Bahia

<http://lattes.cnpq.br/6674912933544135>

Erika de Sarges Moreira Mello

Centro Universitário Estácio da Bahia, Curso de Nutrição
Salvador-Bahia

<http://lattes.cnpq.br/5965599297435761>

Cintia Dantas dos Santos

Centro Universitário Estácio da Bahia, Curso de Nutrição
Salvador-Bahia

<https://orcid.org/0000-0003-1823-7527>

Mayara Cardoso Lima

Centro Universitário Estácio da Bahia, Curso de Nutrição
Salvador-Bahia

<http://lattes.cnpq.br/3532967919585828>

Matheus Sobral Silveira

Centro Universitário Estácio da Bahia, Curso de Nutrição
Salvador-Bahia

<http://lattes.cnpq.br/1303597595680249>

RESUMO: Introdução: A rotulagem dos medicamentos é extremamente importante, principalmente pelo seu poder de informação

ao usuário, além de muitas vezes, ser o único documento que fornece instruções básicas. Objetivo: Verificar se o rótulo dos medicamentos fitoterápicos isentos de prescrição médica, coadjuvantes no emagrecimento e comercializados em drogarias online, estão de acordo com os requisitos previstos pela RDC nº 71/09. Método: Trata-se de um estudo transversal, desenvolvido através da análise do rótulo de medicamentos fitoterápicos. A amostra foi representada pelos medicamentos que agem como controladores da ansiedade e que podem ser prescritos por nutricionistas especialistas, sendo estes comercializados em drogarias online na cidade de Salvador, Bahia. Utilizou-se como instrumento de coleta uma lista de checagem, contendo os itens de exigências e obrigatoriedades previstos na RDC Nº 71, de 22 de dezembro de 2009. Análise estatística realizada de forma descritiva, com detalhamento dos resultados obtidos. Resultados: Quanto à composição, tratam-se de medicamentos simples à base da espécie *Passiflora Incarnata L.* e da associação *Passiflora Incarnata L.*, *Crataegus Oxyacantha L.* e *Salix Alba L.* Após a aplicação da lista de checagem e a posterior análise dos rótulos dos 14 medicamentos fitoterápicos, foram identificados que 64% dos rótulos constavam irregularidades e apenas 36% estavam de acordo com a legislação. Os itens que apresentaram maior inadequação foram: especificação do derivado vegetal (50%); concentração do princípio ativo (35,71%); via de administração (28,57%); a frase “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO” (21,42%); e o número de registro no Ministério da Saúde (21,42%). Conclusão: A análise

dos rótulos demonstrou que a maioria não estava em conformidade, pois não constavam alguns itens exigidos pela RDC nº 71/09. Portanto, é notório que ocorre uma deficiência na fiscalização da embalagem secundária dos medicamentos fitoterápicos comercializados nos sites das drogarias. Salienta-se que tais informações são importantes para promoção do uso racional de medicamentos.

PALAVRAS – CHAVE: Medicamentos fitoterápicos; rotulagem; controle de ansiedade; embalagem secundária.

ANALYSIS OF THE LABEL OF PHYTOTHERAPY MEDICINES WITH ANSIOLYtic ACTIONS ALLYED TO WEIGHT LOSS, SOLD IN DRUGS

ABSTRACT: Introduction: The labeling of medicines is extremely important, mainly due to its power of information to the user, in addition to often being the only document that provides basic instructions. Objective: To verify if the label of herbal medicines that are exempt from medical prescription, assist in weight loss and sold in online drugstores, are in accordance with the requirements provided by RDC nº 71/09. Method: This is a cross-sectional study, developed through the analysis of the label of herbal medicines. The sample was represented by the drugs that act as anxiety controllers and that can be prescribed by specialist nutritionists, which are marketed in online drugstores in the city of Salvador, Bahia. A checklist was used as a collection instrument, containing the items of requirements and obligations provided for in RDC No. 71, of December 22, 2009. Statistical analysis performed in a descriptive manner, with details of the results obtained. Results: Regarding the composition, these are simple medicines based on the species Passiflora Incarnata L. and the association Passiflora Incarnata L., Crataegus Oxyacantha L. and Salix Alba L. After the application of the checklist and the subsequent analysis of the labels of the 14 herbal medicines, it was identified that 64% of the labels contained irregularities and only 36% were in accordance with the legislation. The items that showed the greatest inadequacy were: specification of the vegetable derivative (50%); concentration of the active ingredient (35.71%); route of administration (28.57%); the phrase "PHYTOTHERAPY MEDICINE" (21.42%); and the registration number with the Ministry of Health (21.42%). Conclusion: The analysis of the labels showed that the majority was not in conformity, as there were no items required by RDC No. 71/09. Therefore, it is notorious that there is a deficiency in the inspection of the secondary packaging of herbal medicines sold on drugstore websites. It is emphasized that such information is important to promote the rational use of medicines.

KEYWORDS: Herbal medicines; labeling; anxiety control; secondary packaging.

1 | INTRODUÇÃO

A rotulagem dos medicamentos é extremamente importante, principalmente pelo seu poder de informação e influência ao usuário, além de muitas vezes, ser o único documento de consulta que fornece instruções básicas, utilizado após a dispensação e prescrição. No entanto, não havendo rotulagem adequada que garanta informações precisas, o consumidor fica vulnerável à utilização indevida de determinado produto (NASCIMENTO JUNIOR; NASCIMENTO; COSTA, 2019; LOPES, 2018).

No que diz respeito aos medicamentos fitoterápicos, é preciso estar atento aos riscos associados, pois como qualquer outro medicamento, é necessário que o paciente tenha acesso à informação correta sobre a utilização (SILVA *et al.*, 2016).

No âmbito da nutrição, os medicamentos fitoterápicos costumam ser indicados como coadjuvantes na perda de peso, muitas vezes em função de suas ações ansiolíticas, termogênicas, antioxidantes, entre outras (PAVANELLI; MEZA; TIYO, 2011).

Desde 2015, com o estabelecimento da nova Resolução do Conselho Federal de Nutricionistas nº 556, de 11 de abril de 2015, é permitida ao profissional nutricionista com especialidade em Fitoterapia, a prescrição de medicamentos fitoterápicos de uso oral, sejam estes a droga vegetal in natura ou em suas diversas formas farmacêuticas. De acordo com a mesma Resolução, esta prescrição fica vedada aos fitoterápicos isentos de prescrição médica inclusos na Instrução Normativa nº 02, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2015; BRASIL, 2014).

Algumas patologias possuem um apelo maior com relação ao uso de medicamentos fitoterápicos, dentre elas a obesidade. Por ser uma das doenças multifatoriais mais complexas, não é de surpreender que haja a comercialização de produtos auxiliares para o emagrecimento, que visam satisfazer a necessidade de alternativas terapêuticas. No entanto, embora estes possuam menores interações, também existem efeitos colaterais associados (ELDALO *et al.*, 2017; HASANI-RANJBAR *et al.*, 2009; YIMAM *et al.*, 2019).

Uma das possíveis causas da obesidade na população mundial é a ansiedade. Alguns estudos apontam que citocinas cerebrais pró-inflamatórias (como TNF- α) estão relacionadas ao aumento de peso, e a ansiedade fornece pistas importantes sobre como elas podem atuar, pois está diretamente associada à inflamação e alterações cognitivas neste contexto causando influência nos padrões de sono, ingestão de alimentos, adiposidade abdominal e os efeitos de intervenções para perda de peso. (FOURRIER *et al.*, 2019; AMIRI; BEHNEZHAD, 2019).

Os fitoterápicos com propriedades ansiolíticas podem ser usados pela população como coadjuvantes na perda de peso, mas é necessário assegurar o efeito antobesidade, os mecanismos subjacentes de ação, segurança a longo prazo e efeitos colaterais e toxicológicos. Uma questão importante a ser abordada é se o efeito alcançado provém de doses apropriadas e seguras (ASTELL; MATHAI; SU, 2013; CERCATO *et al.*, 2015).

Diante disso, o uso correto de medicamentos vem sendo discutido ao longo dos anos com o objetivo de proteger a saúde da população contra o consumo indiscriminado e inadequado desse arsenal terapêutico. Uma ferramenta de suma importância que pode garantir a utilização racional é a propagação eficiente de informação de qualidade para o usuário e o prescritor (RAMALHO, 2012).

Embora haja publicação e atualização de normas reguladoras pela ANVISA, ainda são encontrados produtos que não estão em conformidade com as exigências legais, sendo possível perceber que muitas empresas menosprezam os cuidados com a rotulagem

(SILVA, 2013; NUNES, 2014).

Portanto, o objetivo desta pesquisa foi verificar se o rótulo dos medicamentos fitoterápicos isentos de prescrição médica, coadjuvantes no emagrecimento e comercializados nas drogarias online, estão de acordo com os requisitos previstos pela RDC nº 71/09.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, desenvolvido através da análise do rótulo de medicamentos fitoterápicos, no período de março a maio de 2020. A amostra foi representada pelos medicamentos que agem como controladores da ansiedade e que podem ser prescritos por nutricionistas, comercializados nas drogarias online.

A utilização de drogarias online deve-se à condição de pandemia causada pela disseminação da COVID-19, que impossibilitou a pesquisa de campo, no entanto condicionou um novo âmbito de análise.

Como critério de inclusão, a coleta de dados foi realizada nos sites das drogarias da cidade de Salvador, que apresentaram no sítio eletrônico a opção de pesquisa pelo medicamento fitoterápico e a foto ilustrativa legível da embalagem. Na busca, três redes atenderam aos critérios de análise, sendo descritas como drogarias A, B e C, que por questões éticas, não possuem os nomes oficiais mencionados na pesquisa.

Utilizou-se como instrumento de coleta uma lista de checagem, contendo os itens de exigências e obrigatoriedades previstos na RDC Nº 71, de 22 de dezembro de 2009, que estabelece as regras para a rotulagem de medicamentos, com as informações mínimas necessárias na embalagem secundária, assim como informações que devem conter no rótulo dos medicamentos de venda sem exigência de prescrição médica. A mesma foi reformulada para adequar-se ao que pode ser identificado na imagem da embalagem do medicamento comercializado no site da drogaria. Assim, foram retirados os seguintes itens: gênero, espécie, endereço completo, CNPJ, “INDÚSTRIA BRASILEIRA”, SAC, responsável técnico, lote, fabricação, vencimento e selo lacre. As frases “Descrição do derivado vegetal”; “Conteúdo (Peso líquido/Volume/Unidades farmacêuticas)”; “Denominação “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO” com tamanho mínimo de 30% da altura do maior caractere do nome comercial”; “Restrição de uso por faixa etária: “USO ADULTO”, “USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE____”, “USO PEDIÁTRICO ACIMA DE ____””; “Sigla e número de registro no MS” e “Composição qualitativa e quantitativa”, foram modificadas para “Quantidade total de peso líquido, volume e unidade farmacêutica”; “Restrição de uso por faixa etária”; “Frase “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO””; “Especificação do derivado vegetal, após ou abaixo do nome botânico”; “Número de registro no MS” e “Composição quantitativa de cada princípio ativo”. Ao final, foi elaborada uma planilha para verificar a presença de 13 itens da RDC no rótulo dos medicamentos.

Na pesquisa foram avaliados diversos medicamentos fitoterápicos sendo eles simples e compostos, onde segundo a ANVISA entende-se por simples aquele medicamento constituído por apenas uma planta medicinal, enquanto que o fitoterápico composto é aquele obtido a partir de mais de uma planta (BRASIL, 2014).

Como critério de exclusão, não foram analisadas amostras repetidas que continham nos sites das diferentes drogarias.

Realizou-se a análise estatística de forma descritiva, com detalhamento dos resultados obtidos, utilizando-se o programa Microsoft Excel como recurso para formatar ilustração.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

As amostras foram coletadas no site das 3 drogarias que apresentaram a comercialização dos medicamentos fitoterápicos online, as mesmas serão identificadas como drogaria A, B e C, sendo analisados no total 14 rótulos de medicamentos fitoterápicos, equivalentes a 11 embalagens secundárias encontradas na drogaria A, 2 na drogaria B e 1 na C. Quanto à composição, tratam-se de medicamentos simples à base da espécie *Passiflora Incarnata L.* e da associação *Passiflora Incarnata L., Crataegus Oxyacantha L. e Salix Alba L.*, conforme classificados no quadro 1.

Drogarias	Total de amostras (nº)	Total de amostras (%)
Drogaria A	11	78,57
<i>Passiflora Incarnata</i>	8	57,14
<i>Passiflora Incarnata L., Crataegus Oxyacantha L. e Salix Alba L.</i>	3	21,43
Drogaria B	2	14,28
<i>Passiflora Incarnata</i>	1	7,14
<i>Passiflora Incarnata L., Crataegus Oxyacantha L. e Salix Alba L.</i>	1	7,14
Drogaria C	1	7,14
<i>Passiflora Incarnata</i>	1	7,14

Quadro 1 - Quantidade e percentual dos rótulos analisados de medicamentos fitoterápicos em cada drogaria.

Fonte: dados coletados no site das drogarias, 2020.

Dante desta análise inicial, percebeu-se que todos os medicamentos encontrados possuem a *Passiflora Incarnata L.* em sua composição. Estudos apontam que esse extrato pode aumentar a resiliência e a qualidade de vida dos pacientes com ansiedade, reduzindo

assim os sintomas relacionados ao estresse, à instabilidade emocional e auxiliando no tratamento de pessoas com queixas de distúrbios do sono (GUERRERO; MEDINA, 2017; SAMPATH *et al.*, 2011).

De acordo com o que prevê a RDC nº71/09, os rótulos das embalagens secundárias dos medicamentos devem conter algumas informações e constitui um elemento importante na eficácia e segurança do emprego destes produtos, devendo ser avaliada por suas finalidades técnicas, informativas, mercadológicas e sociais (BRASIL, 2009).

Conforme o *check list* realizado e a descrição do quadro 2, do total de 14 rótulos avaliados, os itens que apresentaram maior inadequação foram: a especificação do derivado vegetal, correspondente a 7 amostras (50%); concentração do princípio ativo, com 5 amostras (35,71%); via de administração, 4 amostras (28,57%); a frase “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO” e o número de registro no MS, ambos equivalentes a 3 amostras (21,42%).

Itens exigidos	Não conformidade (%)		
	Drogaria A	Drogaria B	Drogaria C
	11 amostras	2 amostras	1 amostra
Nome comercial	0	0	0
Nomenclatura botânica	0	0	0
Concentração do princípio ativo	18,18	100	100
Via de administração	27,27	0	100
Quantidade total de peso líquido, volume e unidade farmacêutica	7,14	0	0
Forma farmacêutica	7,14	0	0
Restrição de uso por faixa etária	7,14	0	0
Nome do fabricante	7,14	0	0
Indicação do medicamento	0	0	0
Frase “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”	27,27	0	0
Especificação do derivado vegetal, após ou abaixo do nome botânico	54,54	0	100
Composição quantitativa de cada princípio ativo	7,14	0	0
Número de registro no MS	0	100	100

Quadro 2 - *Check list* de não conformidades dos dados exigidos legalmente nos rótulos de medicamentos fitoterápicos, de acordo com a RDC nº 71/09.

Fonte: dados coletados na pesquisa, 2020.

Conforme descrito no quadro 2, observou-se a ausência de itens exigidos pela legislação, podendo comprometer o tratamento dos usuários de medicamentos fitoterápicos. É possível identificar que o rótulo das embalagens de medicamentos é de suma importância, por possuir caráter formal e pelo poder de propagar informação ao consumidor, além de ser um documento imprescindível de consulta, diante disso, as informações descritas precisam

estar adequadas à legislação vigente (SILVA, 2013).

Conforme os achados da pesquisa, percebeu-se que o item com maior inadequação foi a especificação do derivado vegetal com 50%. Sua definição está associada como o produto da extração da planta medicinal in natura ou da droga vegetal, podendo ocorrer na forma de extrato, tintura, alcoolatura, óleo fixo e volátil, cera, exsudato e outros (BRASIL, 2014).

A descrição do derivado da droga vegetal é de suma importância, pois é caracterizado pela reprodutibilidade e constância da qualidade das substâncias responsáveis pela ação terapêutica (BRASIL, 2013).

A concentração de cada princípio ativo, representando 35,71%, D foi outro item com maior inadequação e conforme específica a RDC nº 71/09 no inciso 3º do art. 5º, essa informação deve ser expressa pela concentração de cada derivado vegetal e a composição do medicamento deve indicar a relação real (em peso ou volume do derivado vegetal utilizado), a correspondência em marcadores e a descrição do derivado (BRASIL, 2009).

De acordo com o estudo realizado por Monteiro (2016), a concentração do princípio ativo é de grande valor na utilização de qualquer medicação seja ela fitoterápica ou não, pois pode levar ao uso de sub-dosagem ou causar interferência entre fármacos, caso o paciente faça uso de algum outro medicamento, acarretando efeitos colaterais e possíveis danos à saúde.

Foram observados que 28,57% dos medicamentos apresentaram irregularidades no item “Via de administração”, seguido da frase “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”, onde 21,42% dos medicamentos comercializados não apresentaram a informação na embalagem.

No quesito “Via de administração”, se o medicamento for conduzido por vias diferentes da indicada pelo fabricante, pode representar variação na biodisponibilidade do fármaco e, portanto, modificar a resposta terapêutica, causando possíveis efeitos colaterais e danos à saúde (GIMENES *et al*, 2011).

Com relação à frase “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”, Moura, Carvalho e Falcão (2014), descrevem que a ANVISA exige que seja inserida nos rótulos, pois além de medicamentos fitoterápicos, outros derivados de plantas medicinais podem ser registrados, como alimentos ou cosméticos.

Exige-se a utilização de “MEDICAMENTO FITOTERÁPICO”, para que não haja associação com a simples indicação de “FITOTERÁPICO”, que segundo o Programa da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, seria qualquer produto obtido de planta medicinal, ou de seus derivados, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa (BRASIL, 2009).

O número do registro do medicamento no MS, é uma importante informação que precisa ser descrita no site para que o consumidor possa realizar a consulta e se certificar do registro do medicamento (BRASIL, 2010). Estes são representados em sua totalidade

por 21,42% dos rótulos que apresentavam a inconformidade.

Com a aplicação da lista de checagem e a posterior análise dos rótulos dos 14 medicamentos fitoterápicos para controle da ansiedade como coadjuvantes para perda de peso, foram identificados que 64% (n=9) dos rótulos constavam com irregularidades e apenas 36% (n=5) estavam de acordo com a legislação (Gráfico 1).

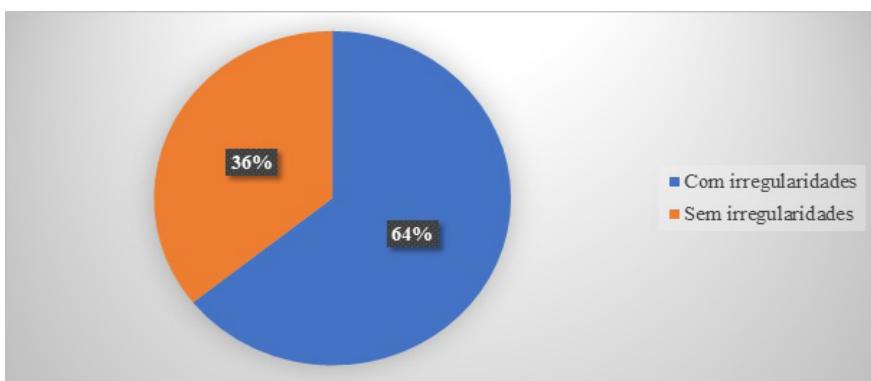


Gráfico 1 - Percentual de rótulos dos medicamentos fitoterápicos com irregularidades e sem irregularidades.

Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Através das análises observa-se que a maioria das embalagens dos medicamentos fitoterápicos encontra-se inadequada, pois estas ainda não estão totalmente de acordo com a legislação vigente, deixando faltar informações importantes aos pacientes, podendo resultar na má utilização do produto e consequente ineficácia do mesmo (FREITAS; TIUMAN, 2013).

No estudo de Silva (2013), foram analisadas 9 embalagens secundárias de medicamentos disponíveis em duas grandes redes de drogarias do Rio de Janeiro, onde apenas 33,33% atenderam a todos os itens da rotulagem analisados de acordo com as exigências legais. Através desse estudo, foi possível compreender que os desvios encontrados podem levar a uma utilização incorreta dos medicamentos, interferindo na eficácia e até mesmo na segurança do produto.

4 | CONCLUSÃO

Portanto, a análise dos rótulos dos medicamentos fitoterápicos encontrados mostrou que a maioria não estava em conformidade, pois deixaram de apresentar alguns itens exigidos pela RDC nº 71/09. As informações que estavam ausentes são importantes para promoção do uso racional de medicamentos, e para que o consumidor tenha a garantia de

estar adquirindo um produto adequado e eficaz, conforme afirmado em estudos anteriores.

Foram encontradas dificuldades na busca de estudos que abordem a análise de rotulagens dos medicamentos fitoterápicos comercializados em sítio eletrônico, sendo interessante o surgimento de estudos ampliados para esse contexto, pois tem sido crescente a aquisição desses produtos através de plataformas online.

Observou-se uma deficiência na fiscalização da rotulagem de medicamentos fitoterápicos comercializados nos sites das drogarias, pois os elementos ausentes estão previstos como obrigatórios na legislação vigente. Sendo assim, esta pesquisa se faz importante, pois traz um diagnóstico dos atuais problemas existentes nessa comercialização, além disso, reforça a necessidade de ações de monitoramento e penalidade mais eficazes da vigilância sanitária, assim como reforços para a promoção da saúde, educando a sociedade para que sejam conferidos os dados disponibilizados no site da ANVISA.

Levando em consideração o número de materiais analisados nesta pesquisa e a limitação de espécies encontradas com efeitos ansiolíticos coadjuvantes no emagrecimento, frente à extensa gama de fitoterápicos existentes, o trabalho também se mostra útil para impulsionar mais estudos acerca de outros grupos de plantas medicinais efetivas.

REFERÊNCIAS

AMIRI, S.; BEHNEZHAD, S. **Obesity and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis.** *Neuropsychiatrie*. Irã, v.33, n.2, p.72-89, 2019. DOI:10.1007/s40211-019-0302-9. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/30778841>. Acesso em:18 maio 20.

ASTELL, K. J.; MATHAI, M. L.; SU, X. Q. **Plant extracts with appetite suppressing properties for body weight control: A systematic review of double blind randomized controlled clinical trials.** *Complementary Therapies in Medicine*. Austrália, v.21, n.4, p.407–416, 2013. DOI:10.1016/j.ctim.2013.05.007. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/252322964_Katie's_systemic_review_paper_PDF. Acesso em:18 maio 20.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/05/programa-nacional-plantas-medicinais-fitoter--picos-pnmpf.pdf>. Acesso em: 14 maio 20.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 71, de 22 de dezembro de 2009.** Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 23 de dezembro de 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0071_22_12_2009.html. Acesso em: 10 fev 20.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 14, de 31 de março de 2010.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 5 de abril de 2010. Disponível em: <https://www.diariodasleis.com.br/busca/exibalink.php?numlink=213878>. Acesso em: 10 mar 20.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução CFN nº 525, de 25 de junho de 2013.** Regulamenta a prática da Fitoterapia pelo nutricionista, atribuindo-lhe competências para, nas modalidades que específica, prescrever plantas medicinais e chás medicinais, medicamentos fitoterápicos, produtos tradicionais fitoterápicos e preparações magistrais de fitoterápicos como complemento da prescrição dietética e dá outras providências. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 28 de junho de 2013. Disponível em: Acesso em: 10 fev 20.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução Normativa nº 2, de 13 de maio de 2014.** Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 14 de maio de 2014. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3295949/IN_02_2014_COMP.pdf/173d7c28-f985-4976-b8b5-268d91e997a. Acesso em: 10 mar 20.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução CFN nº 556, de 11 de abril de 2015.** Altera as Resoluções nº 416, de 2008, e nº 525, de 2013, e acrescenta disposições à regulamentação da prática da Fitoterapia para o nutricionista como complemento da prescrição dietética. D.O.U. - Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 14 de maio de 2015. Disponível em: https://www.cfn.org.br/wp-content/uploads/resolucoes/Res_556_2015.htm. Acesso em: 10 fev 20.

CERCATO, L. M. *et al.* **A systematic review of medicinal plants used for weight loss in Brazil: Is there potential for obesity treatment?** Journal of Ethnopharmacology. Irlanda, v.176, p. 286–296, 2015. DOI: 10.1016/j.jep.2015.10.038. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874115301975>. Acesso em: 20 maio 20.

ELDALO, A. S. *et al.* **Use of Herbal Medicines in the Treatment of Obesity in Taif, Saudi Arabia.** Arábia Journal of Medicine & Medical Sciences. Arábia Saudita, v. 5, n.2, p.149-154, 2017. DOI: 10.4103/1658-631X.204862. Disponível em: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC6298359&blobtype=pdf>. Acesso em:18 maio 20.

FOURRIER, C. *et al.* **Brain tumor necrosis factor- α mediates anxiety-like behavior in a mouse model of severe obesity.** Brain, behavior, and immunity. França, v. 77, p. 25-36, 2018. DOI:10.1016/j.bbi.2018.11.316. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889159118302897?via%3Dihub>. Acesso em:18 maio 20.

FREITAS, J. L.; TIUMAN, T. S. **Análise das bulas e embalagens secundárias de medicamentos fitoterápicos comercializados em Terra Roxa, PR.** Voos Revista Polidisciplinar Eletrônica da Faculdade Guairacá, Paraná, v. 4, n. 2, p. 03-20, 2013. Disponível em: <http://www.revistavoos.com.br/seer/index.php/voos/article/viewArticle/181>. Acesso em: 25 out. 2019.

GUERRERO, F.A.; MEDINA G.M. **Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep.** Sleep Sci. México, v.10, n.3, p. 96-100, 2017. DOI:10.5935/1984-0063.20170018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410738/>. Acesso em: 15 mai 20.

HASANI-RANJBAR, S. *et al.* **A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity.** World J Gastroenterol. 2010;15(25):3073-3085. DOI:10.3748/wjg.15.3073

JÚNIOR, W. N.; NASCIMENTO, W. L; COSTA, D. A. F. **Análise da adequação de embalagens, bulas e peças publicitárias de medicamentos fitoterápicos.** Infarma - Ciências Farmacêuticas. Teresina, v. 31, n.1, p. 54-62, 2019. Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=2410>. Acesso em: 28 out. 2019.

LOPES, L. C. **Regulamentação da Rotulagem da Presença de Alimentos Alérgenos em Medicamentos, Cosméticos, Perfumes e Saneantes Domissanitários: A Tutela Jurisdicional Coletiva.** Dissertação apresentada à Banca Pública de Defesa do Programa de Mestrado Profissional em Prestação Jurisdicional e Direitos Humanos (MPPJDH), da Universidade Federal do Tocantins (UFT) em parceria com a Escola Superior da Magistratura Tocantinense (ESMAT), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Palmas, 2018. Disponível em: <http://umbu.uft.edu.br/bitstream/11612/991/1/Lilian%20Carvalho%20Lopes%20-%20Dissertação.pdf>. Acesso: 27 out 2019.

MONTEIRO, D. C. **Análise da conformidade dos rótulos de medicamentos fitoterápicos comercializados nas redes de drogarias de Manaus.** Projeto PIBIC/PAIC (relatório final), UFAM-Universidade Federal do Amazonas. Amazonas, 2015. Disponível em: http://riu.ufam.edu.br/bitstream/prefix/5329/1/RelatorioDiana_Final-2015-Geral_Modifica%C3%A7%C3%A3o_03.pdf. Acesso em: 26 out. 2019.

MOURA, C. M.; CARVALHO, A. C.B.; FALCÃO, D. P. **Rotulagem de medicamentos fitoterápicos industrializados: está adequada às diretrizes legais?** Vigilância sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia. São Paulo, v. 2, n. 2, p. 60-66, 2014. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/140>. Acesso em: 28 out. 2019.

NUNES, A. S. **Análise dos Produtos de Origem Vegetal Disponíveis Em Uma Farmácia No Município De Nova Veneza - Sc.** Monografia apresentada à Diretoria de Pós-graduação da Universidade do Extremo Sul Catarinense- UNESC, para a obtenção do título de especialista em farmacologia Latu- Sensu. Criciúma, 2014. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/2372>. Acesso em: 26 out. 2019.

PAVANELLI, M.F.; MEZA, S.K.L., TIYO, R. **Fitoterápicos mais prescritos por nutricionistas de um município paranaense.** In: VII EPCC – ENCONTRO INTERNACIONAL DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA CESUMAR Out 25-28, 2011, Maringá. Anais eletrônicos... Paraná: CESUMAR, 2011. Disponível em: [http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2011/anais/sheila_karina_luders_meza\(1\).pdf](http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2011/anais/sheila_karina_luders_meza(1).pdf). Acesso em: 10 maio 20.

RAMALHO, L. S. **Informações sobre medicamentos fitoterápicos: análise de bulas e propagandas em revistas populares.** 2012. ix, 117 f., il. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)—Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

SILVA, D. T. **Análise comparativa de embalagens contendo Ginkgo biloba L.** Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação Lato Sensu como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7767/2/5.pdf](http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/7767/2/5.pdf). Acesso em: 25 out. 2019.

SILVA, J.D. *et al.* **Qualidade das bulas de fitoterápicos no Brasil.** Vigilância sanitária em debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia, São Paulo, v.4, n.2, p. 56-64, 2016. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/677>. Acesso em: 27 out. 2019.

SAMPATH, C. *et al.* **Anxiolytic effects of fractions obtained from Passiflora incarnata L. in the elevated plus maze in mice.** Phytotherapy Research. v.25, n.6, p.789-795, 2011. DOI:10.1002/ptr.3332. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.3332>. Acesso em: 15 mai 20.

YIMAM, M. *et al.* **Evaluation of Natural Product Compositions for Appetite Suppression.** J Diet Suppl. 2019;16(1):86-104. DOI:10.1080/19390211.2018.1429518

CAPÍTULO 24

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA DROGA VEGETAL *OCOTEA DUCKEI* VATTIMO

Data de aceite: 04/02/2021

Data de submissão: 04/11/2020

Laisla Rangel Peixoto

Universidade Federal da Paraíba, PPGPNSB
João Pessoa – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/2746644412521266>

Natanael Teles Ramos de Lima

Universidade Federal da Paraíba, PPGPNSB
João Pessoa – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/1455430555856006>

Gabriela Ribeiro de Sousa

Universidade Federal da Paraíba, PPGPNSB
João Pessoa – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/9243468343116028>

Josean Fechine Tavares

Universidade Federal da Paraíba, PPGPNSB
João Pessoa – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/6009412640611523>

Fabio Santos de Souza

Universidade Federal da Paraíba, PPGPNSB
João Pessoa – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/4903883301058477>

José Maria Barbosa Filho

Universidade Federal da Paraíba, PPGPNSB
João Pessoa – Paraíba
<http://lattes.cnpq.br/8892459126928726>

RESUMO: *Ocotea duckei* Vattimo, popularmente conhecido como “ouro-de-cheiro”, “ouro-pimenta” e “ouro-canela” é um membro da

família Lauraceae encontrada no Nordeste do Brasil. Popularmente é utilizado no tratamento de neuralgia, dispepsia, anorexia e dor. O presente estudo teve por objetivo determinar as características físico-químicas da droga vegetal obtida de *O.duckei*. As partes aéreas após coleta, passaram por processo de secagem e foram trituradas para a obtenção da droga vegetal. Foi realizada a caracterização físico-química da droga vegetal, para determinação da granulometria, densidade, teor de umidade, pH, Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Análise Termogravimétrica (TG) e Análise Térmica Diferencial (DTA). O pó foi classificado como grosso, apresentou propriedades de fluxo aceitável, como reafirmado pelo índice de compressibilidade (25%). Além disso, foi classificado como de fácil escoamento, baixo teor de umidade (5,8%) e valor médio do pH de 6,01. A presença das bandas no FTIR sugere a presença de grupos funcionais como aminas, álcoois, ésteres, cetonas, ácidos carboxílicos e indica uma variedade de metabólitos secundários, tais como flavonoides, alcaloides, esteroides e polifenóis. A análise do TG da droga vegetal mostrou a ocorrência de três etapas de perda de massa. A análise da DTA mostrou três picos endotérmicos. Os resultados obtidos contribuíram para o maior conhecimento das propriedades físicas e químicas da *O.duckei* e estabelecem parâmetros sobre o desenvolvimento de produtos fitoterápicos, assegurando sua qualidade, segurança e eficácia.

PALAVRAS - CHAVE: Caracterização; Lauraceae; Ocotea.

CHARACTERIZATION PHYSICOCHEMICAL OF DRUG PLANT *OCOTEA DUCKEI* VATTIMO

ABSTRACT: *Ocotea duckei* Vattimo, popularly known as “laurel-of-smell”, “laurel-pepper” and “laurel-cinnamon” is a member of the Lauraceae family found in Northeast Brazil. It is popularly used to treat neuralgia, dyspepsia, anorexia and pain. The present study aimed to determine the physical-chemical characteristics of the vegetable drug obtained from *O.duckei*. The aerial parts after collection, went through the drying process and were crushed to obtain the vegetable drug. The physical-chemical characterization of the plant drug was carried out to determine the granulometry, density, moisture content, pH, spectroscopy in the Fourier Transform Infrared Region (FTIR), Thermogravimetric Analysis (TG) and Differential Thermal Analysis (DTA). The powder was classified as coarse, presented acceptable flow properties, as reaffirmed by the compressibility index (25%). In addition, it was classified as easy to drain, low moisture content (5.8%) and average pH value of 6.01. The presence of the bands in the FTIR suggests the presence of functional groups such as amines, alcohols, esters, ketones, carboxylic acids and indicates a variety of secondary metabolites, such as flavonoids, alkaloids, steroids and polyphenols. The TG analysis of the plant drug showed the occurrence of three stages of mass loss. The DTA analysis showed three endothermic peaks. The results obtained contributed to a greater knowledge of *O.duckei*’s physical and chemical properties and set parameters on the development of herbal products, ensuring their quality, safety and effectiveness.

KEYWORDS: Characterization; Lauraceae; Ocotea.

1 | INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, as plantas são utilizadas como fonte de medicamentos para o tratamento das enfermidades que acometem o homem, de modo a aumentar suas chances de sobrevivência através da melhoria da saúde (Lopes et al., 2015). Tem-se percebido, cada vez mais, o uso e a aceitação dos fitoterápicos pela população. Fatores que podem justificar tal crescimento envolvem os avanços nos estudos científicos que proporcionaram produção de fitoterápicos seguros e eficazes, bem como a busca dos indivíduos por terapias alternativas menos agressivas nos atendimentos primários da saúde (Siqueira e Martins, 2018).

Para validação de plantas potencialmente terapêuticas são necessárias investigações para estudar desde a relação medicina tradicional e popular; isolamento, purificação e caracterização de princípios ativos; observação da estrutura/atividade e investigação farmacológica de extratos e/ou seus constituintes químicos isolados, até a operação de formulações para a produção de fitoterápicos (Mourão, 2018).

A família Lauraceae é constituída por cerca de 50 gêneros e 3000 espécies, de acordo com recente publicação, é a quarta família com maior número de espécies (Beech et al., 2017). O maior gênero de Lauraceae é *Ocotea*, com 428 espécies (The Plant List 2013). *Ocotea duckei* Vattimo, popularmente conhecido como “louro-de-cheiro”, “louro-

pimenta” e “iouro-canela” (Barreto, 1990) é um membro da família Lauraceae encontrada no Nordeste do Brasil. Popularmente é utilizado no tratamento de neuralgia, dispepsia, anorexia e dor (Villamizar, 2010).

Assim, considerando o potencial terapêutico das espécies vegetais encontradas nos biomas paraibanos, em especial da família Lauraceae, este trabalho dá continuidade ao estudo de *O. duckei* Vattimo, através da caracterização fisico-química da espécie.

2 | PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Coleta e identificação do material botânico

As partes aéreas de *O. duckei* foram coletados no município de Santa Rita, estado da Paraíba, em março de 2019. A identificação botânica do material vegetal foi realizada pela Prof^a. Dra. Maria de Fátima Agra, do Centro de Biotecnologia (Cbiotec/UFPB). A exsicata desta espécie encontra-se depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (JPB), do Centro de Ciências Exatas e da Natureza (CCEN/ UFPB) sob o código AGRA 4309. E cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob código nº A8EE18F.

2.2 Obtenção da droga vegetal

O material vegetal (partes aéreas) das duas coletas foi desidratado em estufa com ar circulante à temperatura de 40 °C durante 72 horas. Após secagem, foi submetido a um processo de pulverização em moinho mecânico, obtendo-se 3 kg, da primeira coleta e 3,800 kg, da segunda coleta, da droga vegetal.

2.3 Caracterização físico-química da droga vegetal

2.3.1 Granulometria da droga vegetal

O ensaio de granulometria seguiu a metodologia descrita na Farmacopeia Brasileira (2010). O procedimento utilizou 25 gramas da droga vegetal das partes aéreas da *O. duckei*, que foi submetida a uma série de tamises com abertura de malhas diferenciadas (1,18; 0,71; 0,35; 0,149; 0,074 MM) dotado de um vibrador (Bertel), durante 15 minutos. O tamanho das partículas foi analisado em triplicata e avaliado pela quantificação percentual de retenção do pó em cada tamis de acordo com a seguinte equação (1)

$$\% \text{ retido pelo tamis} = \frac{P1 + P2 + P3}{3} \times 100 \quad (1)$$

Onde,

P1, P2 e P3 = peso da amostra retida em cada tamis (em gramas).

2.3.2 Determinação da densidade da droga vegetal

A determinação da densidade seguiu o método descrito na Farmacopeia Brasileira (2010), na qual 10 gramas da droga vegetal das partes aéreas de *O. duckei* foi acondicionado em uma proveta de 50 mL e submetidas a sucessivas quedas de até 500 vezes a uma altura de 20 cm. Com o volume inicial medido, calculou-se a densidade aparente (equação 2) e, após o processo, a densidade compactada (equação 3). A partir das densidades aparente (da) e compactada (dc), determinou-se o Fator de Hausner (FH) e o Índice de compressibilidade (IC), conforme a equação (4) e a equação (5), respectivamente (Aulton, 2005).

$$Da = \frac{Ma}{Va} \quad (2) \quad Dc = \frac{Ma}{Vc} \quad (3) \quad FH = \frac{Dc}{Da} \quad (4) \quad IC = \frac{Dc - Da}{Da} \times 100 \quad (5)$$

Onde,

Ma = massa aparente;

Va = volume aparente;

Vc = volume compactado.

2.3.3 Teor de umidade da droga vegetal

Dois gramas da droga vegetal foram transferidos para pesa-filtro (Cadinho) previamente dessecado e tarado. A amostra foi submetida a aquecimento em estufa a 105 °C durante 24 horas, com posterior resfriamento em dessecador e pesagem. Os resultados de três determinações foram avaliados em termos de porcentagem ponderal sobre a quantidade da amostra, utilizando a equação 7.

$$\% \text{ Perda} = \frac{Pu - Ps}{Pa} \times 100 \quad (7)$$

Onde,

Pa = peso da amostra (g).

Pu = peso do pesa-filtro contendo a amostra antes da dessecção (g).

Ps = peso do pesa-filtro contendo a amostra após a dessecção (g).

2.3.4 Determinação do potencial hidrogeniônico (pH) da droga vegetal

Pesou-se em um béquer 5 g da droga vegetal e, em seguida, foi adicionada 50 mL de água destilada. A mistura foi submetida a rotação mecânica, de forma que as partículas ficassem suspensas. O eletrodo do pHmetro foi inserido ao béquer e esperou-se o equipamento estabilizar até obter um valor fixo.

2.3.5 Espectroscopia na região de infravermelho com transformada de fourier (FTIR) da droga vegetal

A FTIR foi determinada utilizando um equipamento Spectrum 400 da Perkin Elmer. A técnica FTIR foi usada para analisar a droga vegetal, utilizando a faixa de varredura de 4000 a 400 cm^{-1} .

2.3.6 Análise termogravimétrica (TGA) e análise térmica diferencial (DTA) da droga vegetal

A análise da droga vegetal foi obtida em termobalança modelo TGA-50H da Shimadzu (Quioto-Japão), sob a razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$, em faixa de temperatura de 25 a 900 $^{\circ}\text{C}$, e em atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL min^{-1}). Foi utilizada uma massa de aproximadamente 7 mg da amostra, acondicionada em cadinho de alumina. Os cálculos de perda de massa foram realizados com auxílio do programa Tasys 60 da Shimadzu®.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Caracterização físico-química da droga vegetal

3.1.1 Distribuição granulométrica da droga vegetal

O tamanho das partículas contidas na droga vegetal influencia a interação com o solvente e o material vegetal. Portanto a distribuição granulométrica configura um parâmetro preliminar importante para a escolha do processo extrativo e do solvente adequado, já que influencia diretamente na eficiência do processo extrativo (Migliato et al., 2007). De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010), o pó resultante de *O. duckei* foi classificado como pó grosso, aquele cujas partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal demalha de 1,70 mm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 355 mm. (Tabela 1).

TAMIS (MM)	N1	N2	N3	Média	DP	%
1,18 (16)	11,8566	10,2916	13,2164	11,79	1,46	47,2
0,71 (25)	7,7851	7,8578	5,9876	7,21	1,06	28,8
0,35 (45)	3,3071	3,9477	3,3647	3,54	0,35	14,2
0,149 (100)	1,1423	1,9224	1,6845	1,58	0,40	6,3
0,074 (200)	0,2862	0,6067	0,4813	0,46	0,16	1,8
Recipiente	0,1522	0,2635	0,1224	0,18	0,07	0,7

Tabela 1. Percentual de massa da droga vegetal de *O. duckei*, retida em diferentes tamanhos de malhas

Este parâmetro constitui um fator determinante na homogeneidade e reprodutibilidade dos processos extractivos. Pós de tamanho maior favorecem o processo extractivo, pois partículas muito finas podem aderir às partículas maiores, aumentando a viscosidade do meio e criando uma barreira que impeça a penetração de solventes. Portanto, o pó obtido precisa ser testado frente a diferentes processos extractivos, para obtenção de maior eficiência na extração (Marques et al., 2012).

3.1.2 Densidade da droga vegetal

A determinação da densidade foi utilizada para avaliar as características de escoamento e compressibilidade do pó (Tabela 2).

Propriedades físico-químicas	Valores
Densidade de compactação (g mL ⁻¹)	0,3125
Densidade bruta (g mL ⁻¹)	0,25
Índice de Compressibilidade (%)	25
Fator de Hausner	1,25

Tabela 2. Parâmetros obtidos no ensaio de propriedades de fluxo da droga vegetal de *O. duckei*.

Os resultados encontrados de Índice de Compressibilidade (IC) e Fator de Hausner (FH) são relacionados com os valores e com a classificação do tipo de fluxo do pó, mostrados na Tabela 3.

Fluxo	IC	FH
Excelente	<=10	1,00 - 1,11
Bom	11 - 15	1,12 - 1,18
Favorável	16 - 20	1,19 - 1,25
Aceitável	21 - 25	1,26 - 1,34
Pobre	26 - 31	1,35 - 1,45
Muito pobre	32 - 37	1,46 - 1,59
Péssimo	>38	>1,60

Tabela 3. Classificação do tipo de fluxo de um pó (USP 35, 2012).

O Fator de Hausner (FH) é uma medida indireta da facilidade de fluxo de pó, sendo que materiais que possuem valores superiores a 1,5 são classificados como coesivos, enquanto que os que apresentam valores inferiores a 1,25 são enquadrados como de fácil

escoamento e valores entre 1,25 e 1,5 exigem a adição de lubrificantes para melhorar o escoamento, prevendo assim o potencial de compactação/compressão (Lagos et al., 2012).

A droga vegetal de *O. duckei* apresentou propriedades de fluxo aceitável, como reafirmado pelo índice de compressibilidade (25%). Além disso, foi classificado como de fácil escoamento, que é fundamental no processo de fabricação de formas farmacêuticas sólidas, a exemplo dos comprimidos e cápsulas (Gupta et al., 2013).

3.1.3 Teor de umidade da droga vegetal

A média do valor obtido do teor de umidade da droga vegetal de *O. duckei* foi de 5,8%, conforme a Tabela 4.

	U (%)
N1	5,7
N2	5,9
N3	5,7
Média	5,8
DP	0,097411

Tabela 4. Teor de umidade da droga vegetal de *O. duckei*.

O teor máximo de umidade estabelecido nas diferentes farmacopeias varia entre 8 e 14%, com poucas exceções especificadas nas monografias. Esta determinação é importante para o controle microbiológico, pois o excesso de umidade em drogas vegetais acelera a ação de enzimas, podendo acarretar a degradação de constituintes químicos, além de possibilitar o desenvolvimento de fungos, bactérias, hidrólise e atividade enzimática. Mesmo para extratos secos, há necessidade da análise do teor de umidade nesses derivados vegetais, pois são muito higroscópicos (Marques et.al., 2012).

3.1.4 pH da droga vegetal

A droga vegetal de *O. duckei* e a água destilada apresentaram um valor médio de pH de 6,01 e 6,73, respectivamente. Esse valor sugere a presença de substâncias ácidas, uma vez que, nas plantas, encontram-se diversos ácidos minerais orgânicos combinados sob a forma de sais, ésteres, lactonas, lipídeos, essências, resinas e proteínas. Partes desses componentes ácidos também podem estar contidos no citoplasma da planta, podendo ser dosados para caracterizar se um determinado extrato vegetal tem caráter ácido ou básico (Guizzo et.al., 2015).

3.1.5 FTIR da droga vegetal

O espectro de infravermelho (Figura 1) mostrou uma banda larga e de média intensidade em 3337 cm^{-1} , referente ao estiramento axial -NH (Grupamento amina - Amina secundária). Duas bandas de pequena intensidade foram observadas em 2921 cm^{-1} e 2849 cm^{-1} , as quais são indicativas de hibridização sp^3 , correspondentes a grupos metílicos e metilênicos, respectivamente. Em 1741 cm^{-1} pode-se observar uma banda de baixa intensidade sugestiva de grupamento carbonila (C=O) e em 1677 e 1596 cm^{-1} pode-se observar duas bandas sugestiva de estiramento vibracional da ligação C=C de compostos aromáticos. Além disso, uma banda intensa e estreita, de estiramento C-O foi observada em 1030 cm^{-1} .

A presença dessas bandas sugere a presença de grupos funcionais como aminas, álcoois, ésteres, cetonas, ácidos carboxílicos e indica uma variedade de metabólitos secundários, tais como flavonoides, alcaloides, esteroides e polifenóis.

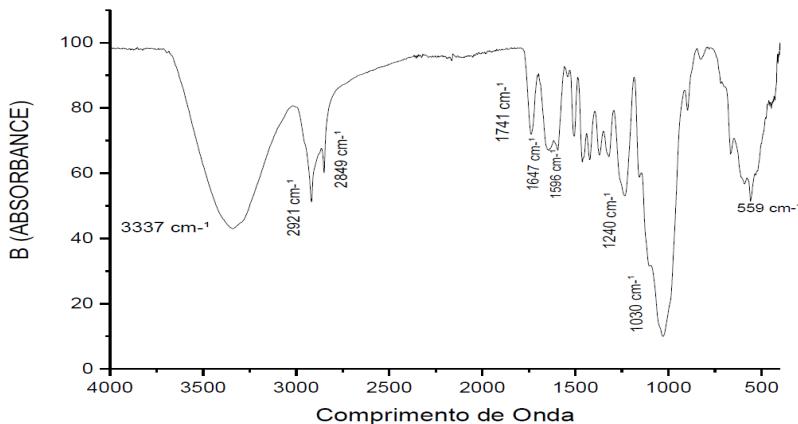


Figura 1. Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier da droga vegetal de *O. Duckei*

3.1.6 TGA e DTA da droga vegetal

A decomposição térmica da droga vegetal de *O. duckei* ocorreu em três etapas (Figura 2 e Tabela 5). Na primeira etapa, que ocorreu entre $30,00$ e $192,78\text{ }^{\circ}\text{C}$, houve uma perda de massa equivalente a 8,29%. A literatura relata que este evento pode ser relacionado à desidratação da droga vegetal e a evaporação de constituintes voláteis (Wesolowski, 2003). A etapa seguinte ocorreu entre $192,78$ e $444,06\text{ }^{\circ}\text{C}$, na qual apresentou a maior perda de massa a 52,42% o que pode estar associada à degradação térmica de componentes orgânicos da droga vegetal (Wesolowski et al., 2003).

A terceira etapa foi entre $444,06$ e $594,99\text{ }^{\circ}\text{C}$, com perda de massa igual a 23,67%.

Esta última perda pode ser referente à queima dos restos carbonizados da matéria orgânica (Araújo et.al., 2006). O resíduo final da amostra foi de 2,04%, representando o percentual da amostra que não sofreu degradação total nas condições de análise.

Na Figura 2 está representada a curva de análise térmica diferencial da droga vegetal de *O. duckei*. Foi possível observar a presença de três picos endotérmicos. O primeiro pico, ocorreu em 320 °C. Pela temperatura de ocorrência, este pico pode estar relacionado ao primeiro evento de decomposição térmica evidenciado na TG. O segundo pico, também endotérmico, ocorreu em 460 °C. O último pico foi evidenciado em 500 °C, temperatura dentro da faixa de ocorrência da etapa de degradação térmica com maior perda de massa.

A aplicação conjunta das técnicas de TG e DTA são ferramentas úteis e auxiliam a caracterização do material vegetal quanto ao seu comportamento de degradação térmica, mostrando como ocorre a decomposição e a entalpia envolvida nas principais etapas.

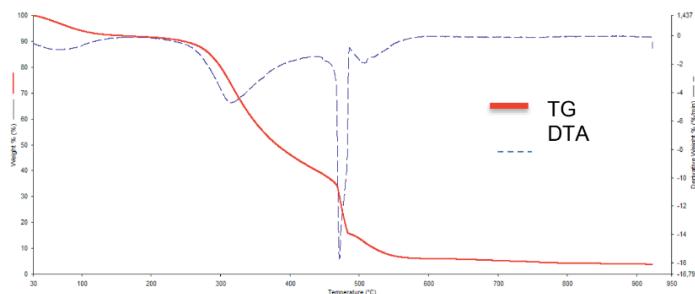


Figura 2. Curva Termogravimétrica (TG) e Curva Térmica diferencial (DTA) da droga vegetal e *O.duckei*.

Etapas	Onset- Endset (°C)	Perda de massa (%)
1 ^a Etapa	30,00 - 192,78 °C	8,29%
2 ^a Etapa	192,78 - 444,06 °C	52,42%
3 ^a Etapa	444,06 - 594,99 °C	23,67%

Tabela 5. Dados da curva termogravimética da droga vegetal de *O.duckei*.

4 | CONCLUSÕES

O presente estudo possibilitou o controle de qualidade da droga vegetal de *O. duckei* a partir da determinação da distribuição granulométrica, pH, densidade, teor de umidade, bem como a investigação dos seus principais grupos de metabólitos secundários (alcaloides, lignoides), identificados através do FTIR e MEV/EDS. Esse estudo mostrou também a aplicação da análise térmica (TG e DTA), obtendo-se resultados importantes sobre a sua estabilidade, padronização e composição da droga vegetal.

Dante disto, o presente trabalho contribui para o conhecimento físico-químico do gênero *Ocotea*, através do estudo da espécie *O. duckei*.

REFERÊNCIAS

- Araújo, A.A.S.; Mercuri, L.P.; Seixas, S.R.S.; Storpirtis, S; Matos, J.R. Determinação dos teores de umidade e cinzas de amostras comerciais de guaraná utilizando métodos convencionais e análise térmica. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 269-277, 2006.
- Barreto, R. C. O gênero *Ocotea* Aubl. (Lauraceae) no estado de Pernambuco. In: XXVI Congresso nacional de botânica. Brasília, Brasil. **Sociedade Brasileira de Botânica**, v. 1, p. 175-199. 1990.
- Beech, E.; Rivers, M.; Oldfield, S.; Smith, P. P. GlobalTreeSearch: The first complete global database of tree species and country distributions. **Journal of Sustainable Forestry**, v. 36, p. 454-489, 2017.
- Farmacopeia Brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, v. 2, 2010.
- Guizzo, P. L.; Bredda, T. C. C.; Scarpa, M. V. C.; Navarro, F. F. Controle de Qualidade e triagem fitoquímica da droga vegetal das folhas de *Morus nigra* L. (MORACEAE). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, p. 259-265, 2015.
- Gupta, E.; Purwar, S.; Sundaram, S.; Rai, G. Nutricional e valores terapêuticos de *Stevia rebaudiana*: Uma revisão. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 46, p. 3343-3353, 2013.
- Lagos V. V.; Pereira, R. N.; Bertol. C. D. Propriedades micromeríticas e análise físico-química de matérias-primas de allopurinol. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, p. 385-393, 2012.
- Lopes M. A.; Nogueira I. S.; Obici S.; Albiero A. L. M. Estudo das plantas medicinais, utilizadas pelos pacientes atendidos no programa “Estratégia saúde da família” em Maringá/PR/Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 4, p. 702-706, 2015.
- Marques, G. S.; Lyra, M. A. M.; Peixoto, M. S.; Monteiro, R. P. M.; Leão, W. F.; Xavier, H. S.; Soares, L. A. L.; Neto, P. J. R. Caracterização fitoquímica e físico-química das folhas de *Bauhinia forficata* Link coletada em duas regiões brasileiras. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, p. 57-62, 2012.
- Migliato, K. F.; Moreira, R. R. D.; Mello, J. C. P.; Sacramento, L. V. S.; Corrêa, M. A.; Salgado, H. R. N. Controle da qualidade do fruto de *Syzygium cumini* (L.) Skeels. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, p. 94-101, 2007.
- Mourão, P.J.P. ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIVIRAL DE EXTRATOS DE PLANTAS MEDICINAIS OCORRENTES EM RIO BRANCO. 2018.
- Siqueira, A.B.L; Martins, R.D. Prescrição fitoterápica por nutricionistas: percepção e adequação à prática. **VITALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 30, n. 1, p. 72-83, 2018.
- The Plant List. 2013. Disponível em <http://theplantlist.org/1.1/browse/A/Lauraceae/Ocotea/> (acesso em 12/12/19).

Villamizar, V. E. M. Metabolitos secundarios con actividad biológica (farmacológica), aplicación etnobotánica; y fitoquímica de algunas especies de los géneros: *Ocotea*, *Cryptocarya*, *Litsea*, *Caryodaphnopsis*, *Machilus* y *Actinodaphne* (Lauraceae). Duazary: **Revista internacional de Ciencias de la Salud**, v. 7, p. 152-170, 2010.

Wesolowski, M., Suchacz, B.; Konieczynski, P. The application of artificial neural networks for the selection of key thermoanalytical parameters in medicinal plants analysis. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 6, p. 811-820, 2003.

CAPÍTULO 25

ANÁLISE DESCRIPTIVA DE DADOS APLICADA À DROGARIA COMO DIRECIONAMENTO PARA O CUIDADO FARMACÉUTICO

Data de aceite: 04/02/2021

Data da Submissão: 03/11/2020

**Nathally Rannielly Mendonça da Paz
Monteiro**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca – Av.
Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis -
Caruaru - PE

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de Pernambuco.
Centro Universitário do Vale do Ipojuca – Av.
Adjar da Silva Casé, 800 - Indianópolis -
Caruaru - PE

Centro Universitário Faculdade Vale aleldar do
Ipojuca

RESUMO: Atualmente existe uma grande procura por anti-inflamatórios em drogarias, por não necessitarem de receituários na venda e por seus benefícios no tratamento de sintomas como inflamação, febre e dores, tanto leves como moderadas. No caso, com a grande procura por anti-inflamatórios, torna-se necessário uma maior atenção em sua dispensação, isto é, o profissional de farmácia necessita de um cuidado especial no atendimento e dispensação. O presente estudo teve como objetivo identificar o perfil da comercialização de anti-inflamatórios em uma rede de drogarias presente na região agreste e zona da mata. O estudo foi observacional, analítico e transversal, focado nos dados de dispensação entre os meses de janeiro e dezembro de 2019. No resultado final

destacou-se o paracetamol que representou 28,111% (N=2625) dos registros, seguido por ibuprofeno com 27,629% (N=2580) e nimesulida com 14,650% (N=1368), outras situações que também mereceram destaque foram as vendas dos seguintes princípios ativos: indometacina e etoricoxibe. Ao final da análise dos dados constatou-se que os objetivos almejados foram alcançados, confirmado a importância do estudo.

PALAVRA - CHAVE: Anti-inflamatórios, Farmácia, Cuidados Farmacêuticos

DESCRIPTIVE DATA ANALYSIS APPLIED
TO DRUGSTORES A DIRECTION FOR
PHARMACEUTICAL CARE

ABSTRACT: Currently there is a high demand for anti-inflammatory medication in drugstores because they do not require a prescription to be sold, as well as for its benefits when treating symptoms as inflammation, fever, and both mild and moderate pain. In this case, with the significant demand for those medicines, a special attention in its dispensing becomes essential, which means the pharmacist must take a special care when serving customers and dispensing those medications. The present study aimed to identify the anti-inflammatory commercialization profile in a drugstore chain located in the agreste and zona da mata regions. The study was observational, analytical, and cross-sectional, focused on the dispensation data between January and December/2019. In the result, paracetamol stood out, which represented 28,111% (N=2625) of the records, followed by ibuprofen with 27,629% (N=2580) and

nimesulide with 14,650% (N=1368). Other situations that also deserved to be emphasized were the sales of the following active ingredients: indomethacin and etoricoxib. At the end of the data analysis, the objectives were met, confirming the importance of the study.

KEYWORDS:Anti-inflammatory medication, Pharmacy, Pharmaceutical Care

INTRODUÇÃO

Em uma farmácia existem inúmeras classes de medicamentos, mas apenas uma pode ser vendida sem prescrição médica, e dessa forma, indicados por farmacêuticos, como é o caso dos medicamentos do tipo AINEs, nessa classe de medicamentos pode ser citado os anti-inflamatórios muito utilizados atualmente. Os anti-inflamatórios trazem consigo benefícios para o tratamento de sintomas como dor e febre, ocasionados pela inflamação, mas para a utilização desse tipo de medicamento se faz necessário alguns cuidados em sua administração, pois, em contrapartida, também podem desencadear efeitos indesejáveis ao organismo e em alguns casos podendo até mesmo levar a efeitos irreversíveis (AZEVEDO et al., 2019).

Não podemos deixar passar despercebidas as vantagens na utilização desses medicamentos para o tratamento de algumas enfermidades, mas por trás desses benefícios encontramos uma rede de complexidades existentes no produto, por isso deve ser levado em conta ao ser prescrito, e sendo assim, deve-se sempre priorizar a utilização de forma consciente, segura e eficaz desses medicamentos (LUIZ; MEZZAROBA, 2013).

Diante da alta toxicidade existente nos anti-inflamatórios, os órgãos que mais são acometidos por intoxicação no organismo são o fígado e os rins, levando assim a inúmeras delimitações ao uso desse tipo droga em pacientes portadores de enfermidades ligadas a esses mesmos órgãos. Com o uso indiscriminado de anti-inflamatórios, o organismo pode sofrer efeitos indesejáveis, sendo um deles direcionados aos rins, onde, essa nefrotoxicidade é acometida principalmente por ação inibitória na síntese de prostaglandinas, e dessa forma, a indicação de uso dessa classe de medicamentos deve ser feita de forma consciente e criteriosa, principalmente em pacientes que são avaliados como, de alto risco de apresentar lesões renais, tais como: idosos, hipertensos, diabéticos, pacientes hipovolêmicos ou que estejam utilizando diuréticos (MELGAÇO et al., 2010).

O uso prolongado desses medicamentos também pode trazer complicações hepáticas para o organismo, esses tipos de dano são os mais difíceis de ser identificados no início da enfermidade, pois, as sintomatologias são apresentadas apenas em estados mais graves da doença, dificultando assim o tratamento. Deveriam ser realizados de forma periódica, exames para quem faz uso desse tipo de medicação, e assim, suspender o uso do medicamento caso exista o aumento das aminotransferases, queda da albumina ou caso o tempo de protrombina permanecerem prolongados, evitando assim, danos mais severos ao organismo (MONTEIRO et al., 2008).

Com o uso desse tipo de medicamento de forma crônica pode desencadear no corpo humano, inúmeras reações adversas, onde foi evidenciado que a população adulto-jovem e, principalmente as pessoas do sexo feminino que são as mais adeptas, necessitando assim, um maior cuidado na venda desses produtos e proporcionar maiores esclarecimentos para esse público (SILVA et al., 2019).

O objetivo desse trabalho é identificar o perfil da dispensação de anti-inflamatórios nas unidades das drogarias Farmácias Nathally, no agreste pernambucano e zona da mata.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

Foi realizada uma pesquisa observacional, analítica e do tipo transversal, com dados de vendas de medicamentos anti-inflamatórios obtidos através de relatórios de uma rede de farmácia em Pernambuco no ano de 2019. Neste estudo foram explorados percentuais de vendas de anti-inflamatórios existentes em uma rede de farmácia, após esses dados sofrerem análise, foi realizado um estudo comparativo desses municípios.

Local da Pesquisa

A pesquisa foi realizada em 12 unidades da Farmácia Nathally nas cidades: Bezerros, Gravata, Toritama, Santa Cruz do Capibaribe, Barreiros e São Lourenço da Mata.

Coleta de dados

Foram analisados os relatórios de vendas de anti-inflamatórios, no período de janeiro a dezembro do ano de 2019, onde, através desses dados disponibilizados pela empresa, foram observados os relativos à quantidade vendida na classe de anti-inflamatório, identificação de sazonalidade e análise comparativa da venda dos medicamentos entre as unidades.

Análise de dados

O instrumento de pesquisa foi constituído em uma análise documental, onde todos os dados encontrados foram analisados e tabulados através do software Microsoft Excel e expostos em tabelas e gráficos.

RESULTADOS E DISCURSÃO

Na tabela 1 pode ser observado que ao longo de 2019, os registros de dispensação de variados anti-inflamatórios nas unidades da rede de drogarias estudada, num total de 12 filiais, obteve-se uma média de 778,16 ($\pm 22,04$) registros de dispensação realizadas de janeiro a dezembro de 2019.

Mês	N	Média	Desvio Padrão
Janeiro	772	8,911	16,132
Fevereiro	738	8,882	15,635
Março	763	9,880	19,166
Abril	800	9,970	20,038
Maio	816	10,579	21,482
Junho	784	10,290	20,505
Julho	775	9,664	19,195
Agosto	766	9,420	18,669
Setembro	750	9,202	18,09
Outubro	796	8,9146	15,986
Novembro	792	8,667	16,987
Dezembro	786	9,313	17,683
Total	9338	113,692	219,568

Tabela 1. Média e desvio padrão do registro de dispensação, segmentado pelos meses de 2019 em doze unidades da drogaria.

Fonte: do autor

Diante dos dados obtidos e apresentados acima, foi possível observar que os meses de mais relevância na venda de anti-inflamatórios foram maio e junho, que apresentaram uma média de 10,579 ($\pm 21,482$) e 10,290 ($\pm 20,505$) respectivamente, podendo estar ligado às mudanças de temperatura ambiental, já em contrapartida o mês de maior redução na venda foi o de fevereiro que apresentou uma média de 8,882 ($\pm 15,635$). Da Silva, Da Silva (2012), apontam que a venda de anti-inflamatórios teve início no mês de maio, devido à queda das temperaturas, e dessa forma, deixando os indivíduos com uma maior predisposição para o acometimento de doenças respiratórias.

Na tabela 2 podem ser observadas as principais drogas que tiveram registro de dispensação ao longo de 2019. O paracetamol que representou 28,111% (N=2625) dos registros, seguido por ibuprofeno com 27,629% (N=2580) e nimesulida com 14,650% (N=1368), esses princípios ativos são dispensados em variadas apresentações, sólidas e líquidas, tanto como genérico, similares ou medicamentos de referência.

Wannmacher e Ferreira (2005) apontam que o paracetamol e ibuprofeno encontram-se, em um mesmo patamar quando se refere à eficácia antitérmica, corroborando com o resultado encontrado, aonde a diferença entre eles não chega a 0,5%, estando eles com o percentual muito além do terceiro colocado. Quando comparado a outras referências, é possível verificar que os princípios ativos mais dispensados em uma farmácia de manipulação do município de Itaperuna, no Rio de Janeiro foram o paracetamol que

também se encontra em primeiro lugar com um total de 60,40%, seguido do naproxeno com 14,11%, e em terceiro lugar a nimesulida com 12,75% (DE ALMEIDA E DA SILVA, 2013).

É possível verificar também que os princípios ativos indometacina, etoricoxibe e diclofenaco, possuem baixas quantidades vendidas, quando comparadas com os demais itens listados abaixo.

Ativo	N	Média	Desvio Padrão	%
Ácido A. Salicílico	814	4,515	4,834	8,717
Celecoxibe	221	1,791	1,214	2,367
Diclofenaco	116	1,845	1,329	1,242
Etoricoxibe	113	1,593	1,307	1,210
Ibuprofeno	2580	11,387	20,711	27,629
Indometacina	25	1,12	0,439	0,268
Meloxicam	719	2,999	3,649	7,700
Naproxeno	260	3,131	4,23	2,784
Nimesulida	1368	9,145	14,396	14,650
Paracetamol	2625	14,376	24,329	28,111
Piroxicam	497	2,863	2,573	5,322
Total	9338	54,765	79,011	100

Tabela 2. Média e desvio padrão dos registros de dispensação, segmentado por princípio ativo durante o ano de 2019.

Fonte: do autor

No gráfico 1, observa-se a variação mensal da dispensação de medicamentos por número de unidades, ou seja, quantas unidades de cada tipo de princípio ativo foram dispensadas ao longo do ano. O número de registros das principais drogas dispensadas na tabela 2 fornece um panorama quanto ao total de registros feitos, no gráfico 1 que podem ser analisadas as variações mensais em valores absolutos. No ano de 2019 foram registradas 88510 unidades dispensadas, o paracetamol aparece com pico de dispensação no mês de maio, chegando a 4031 unidades dispensadas nas doze filiais analisadas. É um número bastante considerável, se este valor for dividido pelas doze filiais teremos uma média de 335,91 unidades de paracetamol dispensados apenas no mês de maio.

Diante de todas as possíveis indicações encontradas nas bulas dos medicamentos ibuprofeno, nimesulida e paracetamol pode-se observar que: no Ibuprofeno destacam-se cefaléia, mialgias, dor de garganta, dor de dente, dismenorreias, processos reumáticos, traumas do sistema músculo esquelético (componentes inflamatórios e dolorosos) e indicado para alívios de dores de alguns pós-cirúrgicos. Já o nimesulida, possui indicação para cefaléia, mialgias, sinusites, faringoamigdalites, otites, e outros inúmeros quadros

de dores, febres e problemas inflamatórios. E por fim, o paracetamol é indicado parador de cabeça, enxaqueca, dor de garganta, cólicas menstruais, dor após procedimentos odontológicos, dismenorreia e febre.

Este dado reflete também o início do período de propagações dos vírus respiratórios, onde os anti-inflamatórios e podem ser considerados como um grande aliado no tratamento de doenças respiratórias (MATOS, et al., 2020). O paracetamol quando administrado de forma responsável pode ser considerado seguro, mas, quando utilizado de forma descontrolada, ou seja, em sobredose, pode provocar transtornos à saúde do indivíduo, devido ao seu efeito hepatotoxic, sendo assim, é necessário que o farmacêutico trabalhe informando os pacientes desse risco trazido pelo paracetamol (LOPES; MATHEUS, 2012).

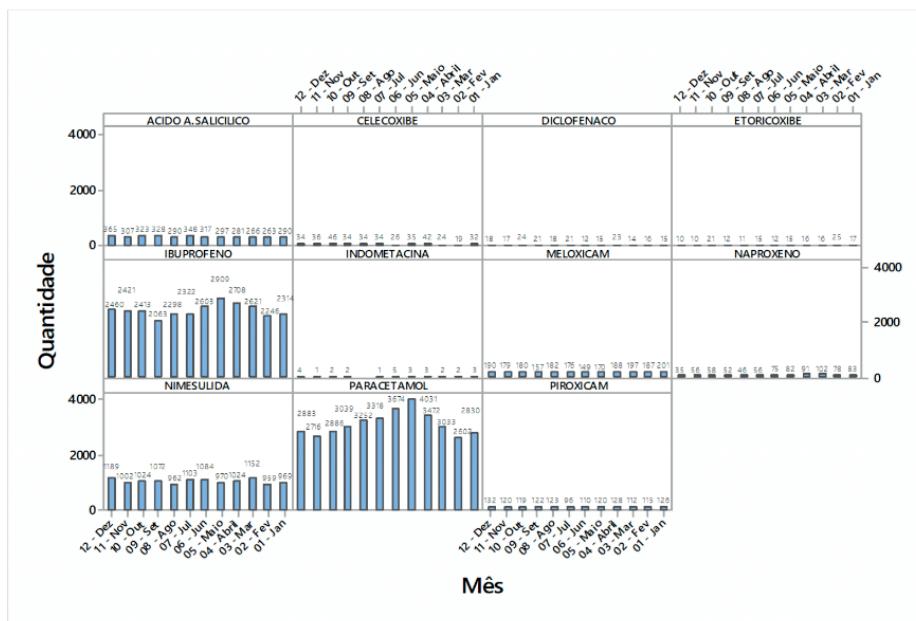


Gráfico 1. Variação mensal de dispensação de unidades dos principais anti-inflamatórios comercializados ao longo do ano de 2019.

Fonte: do autor

No gráfico 2 podem ser observadas as variações mensais por filial, nele também, pode ser observado que as filiais 5, 7, 8, 10, 11 e 12 tiveram baixa dispensação de medicamentos como a indometacina, e na filial 11, o etoricoxibe, bem como todos os outros medicamentos contendo os princípios ativos citados. Essa observação permite tanto uma abordagem para maximização do estoque de medicamentos, quanto uma minimização de desabastecimento, além de proporcionar uma melhoria nos processos de cuidados

farmacêuticos como um todo.

É possível observar que as filiais 1, 6, 3, 4, 5, 9, 10, 7, 8, 2, 11, e 12, nessa ordem, são as que apresentam, da maior para a menor, a dispensação de paracetamol durante o ano de 2019. Através de dados como esse, é possível fazer um planejamento para a realização da atenção farmacêutica para os pacientes de cada unidade. Assim, é possível direcionar treinamentos e recursos para a minimização de problemas decorrentes da utilização de medicamentos. Da mesma forma podemos observar que as filiais 6, 1, 3, 4, 10, 9, 2, 5, 7, 8, 11, e 12, nessa ordem, também do maior para o menor quanto à dispensação de ibuprofeno. Nesse tipo de análise permite observar que as filiais podem representar características da sua localidade que podem ser estudadas mais profundamente, como por exemplo, idade e sexo dos pacientes usuários desses medicamentos, com a finalidade de promover ações de conscientização e redução de casos de intoxicação medicamentosa.

A nimesulida quando analisado anteriormente, apresentou-se como o terceiro princípio ativo mais vendido na drogaria, e após um estudo mais aprofundado tornou-se possível observar que as filiais que menos contribuíram para essa colocação foram as 11, 8 e 12, estando todas com vendas abaixo de 350 unidades. Segundo Domingues et. al. (2019), a nimesulida é bastante usada no Brasil, principalmente por pessoas acima dos 60 anos, podendo, dessa forma, ser um ponto base para a observação, devido à população idosa nas cidades estudadas estarem abaixo das demais faixas etárias, como mostra os dados encontrados no IBGE (2010), onde, Bezerros (14,606%), Gravatá (11,871%,), Santa Cruz do Capibaribe (6,665%,), Toritama (6,213%), Barreiros (9,272%) e São Lourenço da Mata (9,190%) apresentam esses percentuais de indivíduos acima dos 60 anos, corroborando com o estudo.

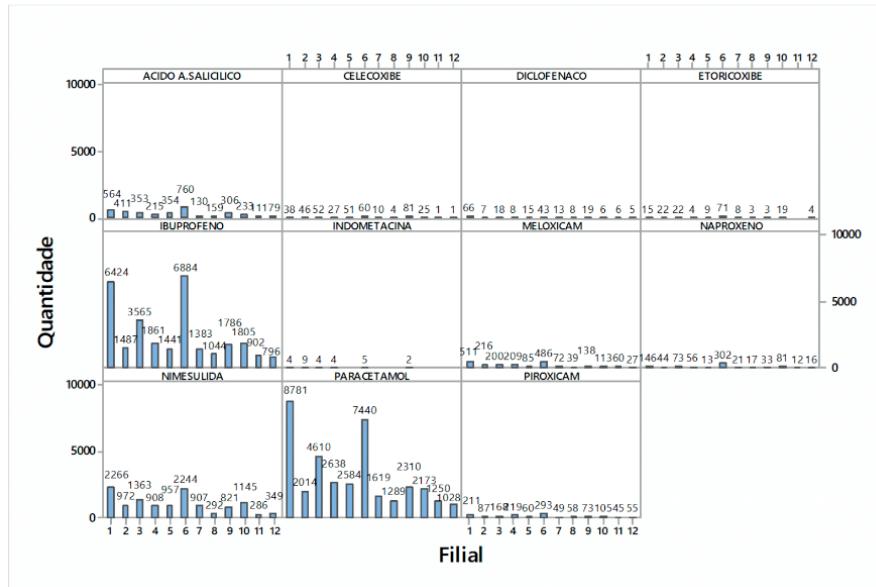


Gráfico 2. Variação por filial da dispensação de unidades dos principais anti-inflamatórios comercializados ao longo do ano de 2019.

Fonte: do autor

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a crescente procura por AINEs nas drogarias e os cuidados diários dos farmacêuticos nas dispensações de anti-inflamatórios, e com a metodologia proposta e trabalhada, tornou-se possível a averiguação de quais são os medicamentos que estão sendo mais dispensados, onde, destacam-se o paracetamol, o ibuprofeno e a nimesulida. Outras situações que também mereceram destaque foram as vendas dos princípios ativos indometacina e etoricoxibe.

A inter-relação existente entre a idade de pacientes que procuram tratamento com anti-inflamatórios de forma indiscriminada e a classe social que mais faz uso desse tipo de medicação necessitam de um estudo mais aprofundado, garantindo assim, maneiras capazes de minimizar as vendas irregulares e consequentemente os possíveis efeitos causados nos pacientes.

Através dos dados analisados, é possível realizar um planejamento detalhado para a aquisição de medicamentos anti-inflamatórios, assim como as ações direcionadas para os usuários dos medicamentos em cada unidade e nos meses que são mais prováveis de ter aumento na busca pelos medicamentos estudados.

REFERÊNCIAS

AZEVEDO, Renata Cristina Taveira, et al. “**Uso contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais em idosos e a insuficiência renal aguda.**” *Anais do Seminário Científico do UNIFACIG 4* (2019).

BESSONE, Fernando. **Hepatotoxicidade pelos AINEs.** GED gastroenterol. endosc. dig, 2011

CASTEL-BRANCO, M. M. et al. **As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs.** *Acta Farmacéutica Portuguesa*, v. 2, n. 2, p. 19-27, 2013.

CHAHADE, Wiliam Habib; GIORGI, Rina Dalva Neubarth; SZAJUBOK, José Carlos Mansur. **Antiinflamatórios não hormonais.** Einstein, v. 6, n. Supl 1, p. S166-S74, 2008.

DA SILVA, Afonso Ferreira; DA SILVA, Denise Aparecida. **Fármacos Anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de Itaocara,** Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Acta BiomedicaBrasiliensis*, v. 3, n. 2, p. 1-14, 2012.

DE ALMEIDA, Paula Couto; DA SILVA, Denise Aparecida. **Anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia de manipulação do município de itaperuna-rio de janeiro, brasil.** *Acta BiomedicaBrasiliensis*, v. 4, n. 1, p. 24-35, 2013.

DOMINGUES, Fagner Simões et al. **Riscos do uso indiscriminado do anti-inflamatório nimesulida.** FIGUEIREDO, Washington Luís Melo; ALVES, Túlio César Azevedo. **Uso dos anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor aguda.** *Revista Neurociências*, 2015, 23.3: 463-467.

GUIA DA FARMÁCIA. **Entenda as diferenças entre anti-inflamatórios esteróides e não esteróides.** 2017. Disponível em <<https://guiadafarmacia.com.br/materia/anti-inflamatorios-esteroides-e-nao-esteroides/>> Acessado em 01.05.2020

IBGE. Censo de 2010. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/sao-lourenco-da-mata/panorama>>. Acesso em: 18 out. 2020.

IBGE. Censo de 2010. Disponível em:<<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/gravata/panorama>>. Acesso em: 18 out. 2020.

IBGE. Censo de 2010. Disponível em:<<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/santa-cruz-do-capibaribe/panorama>>. Acesso em: 18 out. 2020.

IBGE. Censo de 2010. Disponível em:<<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/toritama/panorama>>. Acesso em: 18 out. 2020.

IBGE. Censo de 2010. Disponível em:<<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/barreiros/panorama>>. Acesso em: 18 out. 2020.

IBGE. Censo de 2010. Disponível em:<<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pe/bezerros/panorama>>. Acesso em: 18 out. 2020.

KARYNA, Hellayne Karyna Oliveira Sousa Duarte; ALMEIDA, Francyellen Almeida da Silva; JORGE, Ronney Jorge de Souza Raimundo. **Estudo sobre automedicação no uso de anti-inflamatórios não Esteróides na cidade de Valparaíso de Goiás.** *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 9, n. 5, p. 142-153, 2016.

LIMA, Alana Silva; DE OLIVEIRA ALVIM, Haline Gerica. **Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico.** *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, 2018, 1.Esp: 169-174.

LOPES, Juliana; MATHEUS, Maria Eline. **Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem).** *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 93, n. 4, p. 411-414, 2012.

LOURENÇO, Emerson Luiz Botelho et al. **Consumo de antiinflamatórios esteroides em farmácia comunitária.** *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 6, n. 3, 2002.

LUCAS, Guillherme Nobre Cavalcanti, et al. **Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais.** *Brazilian Journal of Nephrology*, 2019, 41.1: 124-130.

LUIZ, Gustavo Henrique Reale; MEZZAROBA, Leda. Efeitos tóxicos de medicamentos decorrentes de erros de medicação. *Infarma-Ciências Farmacêuticas*, v. 20, n. 7/8, p. 18-27, 2013.

MARTINS, Nayana Bandeira et al. **Análise de prescrição médica de antibióticos de uma farmácia comercial do município de Imperatriz-MA.** *Revista Científica do ITPAC*, v. 7, n. 4, p. 1-9, 2014.

MATOS, Luiz Eduardo Oliveira et al. **Central de informações sobre a COVID-19-Compilado de informações:** volume 1. 2020.

MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho et al. **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais.** *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, v. 43, n. 4, p. 382-390, 2010.

MONTEIRO, Elaine Cristina Almeida et al. **Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).** *Temas de reumatologia clínica*, v. 9, n. 2, p. 53-63, 2008.

PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. **Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides.** *Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamentos: temas selecionados.* Brasília: Ministério da Saúde, 2012, 41-50.

RIBAS, João Luiz Coelho; SILVA, Itela de Socorro Rocha. **Aumento do uso de antiinflamatório após a RDC 20/2011.** *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 10, n. 5, p. 23-36, 2016.

SANDOVAL, Alline Correia, et al. **O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs).** 2017.

SILVA, Mairon Mota, et al. **“O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos.”** *Cadernos da Medicina-UNIFESO* 2.2 (2019).

VILELA, Patrícia Carneiro Teixeira. **Perturbações Fisiológicas Induzidas pelos Anti-Inflamatórios Não Esteroides: A Problemática da Banalização do Acesso ao Medicamento.** 2019. PhD Thesis. Universidade de Coimbra.

WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, MBC. **Paracetamol versus dipirona: como mensurar o risco.** *Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Uso racional de medicamentos: temas selecionados.* Brasília: OPAS, 2005.

CAPÍTULO 26

A CANNABIS SATIVA PARA FINS TERAPÊUTICOS: UMA ANÁLISE DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

Data de aceite: 04/02/2021

Amanda Rafaela Carvalho da Silva

Severina Rodrigues de Oliveira Lins

RESUMO: A *Cannabis sativa*, popularmente conhecida como Maconha, é uma planta da família das canabináceas, originária da África. Apresenta grande potencial terapêutico, apesar de suas propriedades psicotrópicas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o termo droga abrange qualquer substância não produzida pelo organismo com propriedade de atuar sobre um ou mais de seus sistemas. Objetivo: Avaliar evidências científicas dos benefícios medicinais como também dos malefícios proporcionados à sociedade pelo seu uso indiscriminado. Metodologia: Foi realizada revisão da literatura realizada no período de 02/2016 a 09/2016, a partir de livros e artigos científicos, pesquisados em periódicos digitais (Scielo e Google Acadêmico). Resultados e Discussão: A *C. sativa* tem sido apontado como droga de uso ilícito de maior consumo no mundo. Canabinoides são compostos orgânicos, psicoativos ou não, presentes na *C. sativa*. Muitos destes detêm potencial terapêutico e podem ser encontrados facilmente tanto no cânhamo industrial como nas formas resinosas da planta. A ANVISA supracita *C. sativa*, encontrada na lista de plantas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas e o THC

(tetraidrocanabinol) na lista das substâncias de uso proscrito no Brasil de substâncias entorpecentes. Em contrapartida, a *C. sativa* produz também um canabinoide não psicoativo, inibidor das principais propriedades do THC, o Canabidiol ou CBD, o qual é considerado o mais importante componente na produção sintética do próprio THC. Assim, enquanto o THC age proporcionando estágios de euforia, o CBD atua como bloqueador e inibidor do senso de humor. Dentre as diversas funções do CBD, destaca-se sua atividade como anticonvulsivante para epiléticos, nas desordens do movimento distônico, bem como sintomas da doença de Huntington, como socorro para casos de insônia crônica e como um antipsicótico. Conclusão: O uso de *C. sativa* parece possuir vasto potencial terapêutico, sendo esta de grande interesse da comunidade científica; uma droga de uso comum pode ser melhor administrada, gerando, no lugar do desconforto social hoje evidente, uma melhoria na qualidade de vida de inúmeros pacientes.

PALAVRAS - CHAVE: Fitoterápico; Tratamento; Alternativo.

CANNABIS SATIVA FOR THERAPEUTIC PURPOSES: AN ANALYSIS OF RISKS AND BENEFITS

ABSTRACT: Cannabis sativa, popularly known as Marijuana, is a plant of the cannabis family, originally from Africa. It has great therapeutic potential, despite its psychotropic properties. According to the World Health Organization (WHO), the term drug covers any substance not produced by the body with property to act

on one or more of its systems. Objective: To evaluate scientific evidence of the medicinal benefits as well as the harm provided to society by its indiscriminate use. Methodology: A literature review was carried out in the period from 02/2016 to 09/2016, from books and scientific articles, researched in digital journals (Scielo and Google Academic). Results and Discussion: *C. sativa* has been pointed out as a drug of illicit use of greater consumption in the world. Cannabinoids are organic compounds, psychoactive or not, present in *C. sativa*. Many of these have therapeutic potential and can be easily found in both industrial hemp and resinous forms of the plant. The ANVISA mentioned above, *C. sativa*, found in the list of plants that can originate narcotic and/or psychotropic substances and THC (tetrahydrocannabinol) in the list of substances of prohibited use in Brazil of narcotic substances. On the other hand, *C. sativa* also produces a non-psychoactive cannabinoid, an inhibitor of the main properties of THC, Cannabidiol or CBD, which is considered the most important component in the synthetic production of THC itself. Thus, while THC acts by providing euphoric stages, CBD acts as a blocker and inhibitor of the sense of humor. Among the various functions of CBD, its activity as an anticonvulsant for epileptics, in dystonic movement disorders, as well as symptoms of Huntington's disease, as a help in cases of chronic insomnia and as an antipsychotic stands out. Conclusion: The use of *C. sativa* seems to have a vast therapeutic potential, which is of great interest to the scientific community; a drug of common use can be better administered, generating, instead of the social discomfort evident today, an improvement in the quality of life of numerous patients.

KEYWORDS: Phytotherapeutic; Treatment; Alternative.

1 | INTRODUÇÃO

Mesmo sendo utilizada há séculos para recreação e fins medicinais e ser muito consumida em todo o mundo, nenhuma droga de abuso promove tantas contradições do que a cannabis sativa. O seu consumo fica apenas atrás do consumo de álcool e de cigarros, logo se configura na droga ilícita mais usada no mundo (WATSON, 2015).

A planta cannabis sativa possui mais de 400 elementos, desses aproximadamente 60 deles são compostos por canabinóides. O principal ativo psicoativo da cannabis é o D9-tetrahidrocannabinol (D9-THC), que foi isolado pela primeira vez nos anos 60. Sua atuação no cérebro é complexa, dose-dependente e possivelmente é o elemento encarregado pelo induzimento de sintomas psicóticos em indivíduos vulneráveis, o que é adaptável com o efeito de elevar o efluxo pré-sináptico de dopamina no córtex pré-frontal medial (IVERSEN, 2013).

A *Cannabis sativa* é um arbusto da família Moraceae, conhecido também pelo nome de «cânhamo da Índia», cresce livremente em quase todo mundo, em especial, nas regiões tropicais e temperadas. Planta dióica, pois tem espécimes masculinas e femininas. Além de *Cannabis sativa*, outros nomes destinados aos devirados da Cannabis são marijuana, hashish, charas, bhang, ganja e sinsemla. O Hashish (haxixe) e charas são chamados a resina seca extraída das flores, que detém a maior porcentagem de compostos psicoativos (de 10 a 20%). Já a denominação maconha é utilizada no Brasil

para os derivados da Cannabis sativa (ROBSON, 2000).

De acordo com o Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (2012), a cannabis sativa em alguns países como Portugal, Espanha, Canadá, Uruguai, Estados Unidos da América (19 Estados) Holanda e Israel, dentre outros, após sua legalização fazem utilização de suas propriedades terapêuticas. Estudos apontam que a utilização dos elementos existentes na planta para fins medicinais é indicada para o tratamento de inúmeras doenças como epilepsia, câncer e dor crônica (INPAD, 2015).

A *C. sativa* pode produzir diversos efeitos subjetivos em humanos: euforia, indisposição, entorpecimento, mudança da percepção do tempo, elevação da interferência na atenção seletiva e no tempo de reação, mudança nas funções sensoriais, dano do controle motor, do aprendizado e dano transitório na memória de curto prazo, além de boca seca, taquicardia e hipotensão postural, crises de ansiedade, ataques de pânico e intensificação de sintomas psicóticos já existentes (CARLINI, 2014).

O uso medicinal da *C. sativa* hoje é liberado em determinados estados americanos e em países como Holanda e Bélgica, para reduzir sintomas associados ao tratamento de câncer, AIDS, esclerose múltipla e síndrome de Tourette. Boa parte dos oncologistas e pacientes defendem o uso da *Cannabis*, ou do D⁹-THC, como agente antiemético, no entanto, ao comparar com demais agentes terapêuticos, a *Cannabis* tem um efeito menor do que os fármacos existentes. Entretanto, seus efeitos podem ser elevados quando relacionados com outros antieméticos. Assim, o uso da *Cannabis* na quimioterapia pode ser eficaz em pacientes que apresentem náuseas e vômitos, pois tais sintomas não são controlados com outros medicamentos (KUMAR, 2010).

No entanto, a legislação brasileira considera a maconha como droga ilícita e proíbe a sua posse, a compra e transporte. Recentemente, a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, decidiu pela retirada do canabidiol (CBD), um dos elementos presentes na maconha, da lista de substâncias proibidas no Brasil (ANVISA, 2015).

Diante do exposto, o objetivo principal desse estudo é compreender o uso da *C. sativa* para fins terapêuticos e analisar os riscos e benefícios da mesma. Além de, analisar o panorama histórico e compreender a legislação vigente no Brasil, e assim identificar quais as recentes modificações com permissão do uso do canabidiol

2 | METODOLOGIA

Esta pesquisa seguiu os princípios de uma revisão de literatura. Para tal foram levados em consideração os artigos inseridos nas bases de dados Lilacs e SciELO, no período entre de maio de 2020 a outubro de 2020. Como critérios de buscas dos artigos foram utilizadas as palavras-chaves: medicamentos; cannabis sativa; tratamento. Também foram feitas buscas em livros e monografias. Dos artigos recuperados nesta pesquisa inicial, foram selecionados apenas aqueles que se enquadram nos critérios de inclusão

com os descritores: tratamentos por meio da Cannabis, publicados em português e em inglês. Foram selecionados 8 artigos.

RESULTADOS

Plantas Medicinais

É notável que, as plantas medicinais configuram-se como objeto de estudo da farmacognosia, uma das ramificações da farmacologia, focalizada a analisar e especificado as bases medicinais de origem natural, empregadas como matéria-prima para a manipulação de medicamentos (OLIVEIRA, 2013).

Com tal relevância das plantas como matéria prima, a aplicação de plantas na terapêutica é secular, e está profundamente associada com a própria evolução da humanidade. Para manusearem as plantas como medicamentos, as civilizações antigas analisavam suas próprias experiências e analisavam o uso das plantas pelos animais, observando assim, que a raiz, o caule, as folhas podem prover substâncias ativas que serão empregadas no desenvolvimento de um novo medicamento (OLIVEIRA, 2000). O uso medicinal se encaixa como uma terapia (fitoterapia) com a função de auxiliar na cura de patologias profundas, com baixo custo e sem agressividade, pois incita as defesas naturais do organismo e reintegra o ser humano às suas raízes terrestres (SILVA, 2015).

Por meio da pesquisa farmacológica de plantas medicinais, além de permitir considerável desenvolvimento para a terapêutica de várias doenças, também tem disponibilizado ferramentas convenientes para o estudo teórico de fisiologia e farmacologia (CARLINI, 2014).

De acordo com a ANVISA (2015), fitoterápicos, utilizam, unicamente, como princípio ativo a planta, como também considerado como fitoterápico o uso de plantas e suas porções com objetivo terapêutico. A difusão da fitoterapia no Brasil ocorreu devido a intima origem na cultura popular que certificando sua eficiência e autenticidade (SILVA, 2015).

As plantas medicinais correspondem, incontestavelmente, as mais antigas armas empregadas no tratamento de enfermidades humanas e de animais. Houve época, entretanto, em que a fitoterapia parecia estar morrendo. A indústria químico-farmacêutica produzia os mais diversos tipos de fármacos, que se mostravam eficazes no tratamento de diversos tipos de enfermidades. Entretanto, o custo desses medicamentos era cada vez mais alto. Grande parte da população do mundo permanecia marginalizada e sem acesso a esses benefícios (CARLINI, 2014).

Por outro lado, efeitos colaterais decorrentes do uso de medicamentos obtidos por síntese eram cada vez mais frequentes. Não existia vantagem em se tratar rápida e eficientemente um mal se introduzindo outro. Os medicamentos precisavam ser ao mesmo tempo eficazes, seguros e de custo acessível a todos (MALTA et al., 2013).

A composição química de plantas naturais desempenha, na área de pesquisa com um fator de grande relevância, sabendo-se que só através de dos métodos utilizados nessa esfera consegue-se alcançar além do isolamento e a purificação de novos compostos, como a exata indicação estrutural e subsequentemente a síntese total ou parcial. Os desenvolvimentos nessa área se acentuaram especialmente a partir da década de 70. Ressalta-se ainda que o futuro dos avanços das descobertas de novos medicamentos passa necessariamente por essa área da ciência (OLIVEIRA, 2000).

A revolução acerca da fitoterapia em 1978, com a Assembleia Geral da Organização Mundial de Saúde (OMS), onde deu início a um programa que se dava enfatizava o uso de plantas medicinais. A finalidade maior da OMS era atingir a meta “Saúde para todos no ano 2000”. Logo, os estudos de plantas medicinais começaram a ser incentivada, no Brasil, a Central de Medicamentos (CEME) elaborou lista de plantas reservadas as pesquisas de suas propriedades medicinais. A vasta variedade de espécies vegetais, característica da flora brasileira, fez com que a atenção de pesquisadores do mundo inteiro se voltasse para o Brasil. No entanto, Brasil, muito ainda há por ser feito (MAHAN; STUMP, 2011).

O grande problema da fitoterapia ainda é o estudo científico e aprofundado das plantas medicinais, que popularmente, é de serventia para todos os males, por escassos estudos fomenta, em alguns casos, o desmerecimento da fitoterapia. Outro problema relacionado à fitoterapia são as crenças populares que afirmam que “se é vegetal e natural, é bom, e mal não faz”. No entanto, diversas plantas possuem princípios tóxicos. O uso indiscriminado de plantas pode acarretar danos (ARNOUS et al, 2008). De suma importância é a situação dos medicamentos especificados como fitoterápicos neste cenário, sabendo-se que eles não têm seus preços controlados nem monitorados pela Câmara de Medicamentos, assim sendo, tal medida é vista pelo setor farmacêutico, como incentivo ao crescimento do setor (BRASIL, 2014).

Nota-se que não há no complexo industrial da saúde, na esfera pública do SUS, um laboratório oficial industrial farmacêutico que produza ou possua registro de medicamento fitoterápico junto à ANVISA.

Panorama Histórico do Uso de Alucinógenos

A relação do homem com as drogas é algo remonto desde milhares de anos, nos mais variados lugares e épocas, sendo em tratamento terapêutico ou em usos religiosos. A utilização da Cannabis como droga iniciou-se por volta de 4.000 anos, na China. Seu descobrimento foi concedido ao imperador e farmacêutico chinês Shen Nieng, que utilizava o uso da planta em tratamento farmacologia, na medicação do reumatismo, abatimento, e como sedativo (NAHAS, 1986).

De acordo com Mahan (2011), ao estudar antropologicamente o uso milenar das drogas, afirma que a dimensão mítica da droga é compatível com um sistema de valores e representações da sociedade presente tanto na repressão quanto no consumo.

Na Índia em 1000 a.c., cuja denominação era Changha, era utilizado de modo terapêutico, sendo utilizado para constipação intestinal, falta de concentração, malária e doenças ginecológicas. Além do uso religioso da cannabis anteriormente ao terapêutico, objetivando “libertar a mente das coisas mundanas e concentrá-la no Ente Supremo” (GRAEFF, 1989, p.123).

Conforme Robson (2000) relata que Heródoto em sua descrição, relata a utilizavam da maconha na produção de roupas, como em práticas religiosas. Além do fato concerne a rituais funerários, em banhos de vapor que tinham como objetivo de purificar os vivos do contato com a morte.

Segundo Nahas (1986) a indicação da cannabis para mudar o estado mental e não precisamente como remédio iniciou-se no continente indiano, onde a erva era vista como sagrada, presente em rituais religiosos. Os sacerdotes cultivavam em seus próprios jardins, e usavam as flores, folhas e caules cozidos promovendo a fabricação de um líquido vigoroso chamado de bhang. Além há escritos do licor,

“Este licor promovia supostamente uma união mais íntima com Deus quando bebido antes de cerimônias religiosas. Os indianos chamavam o bhang de “fonte de prazeres”, voador-celestial” e “dissipador de pesares”(p.28).

Há três teses que acerca da origem da maconha:

- 1) Seriam os chineses os principiantes no uso da Cannabis como erva medicinal, e na utilização de suas fibras para confecção de papel;
- 2) A origem da maconha estaria na Índia, tendo como embasamento textos escritos na era Védica 2.500 a.c.,
- 3) Existe outra tese de que a maconha teria origem na região do mar Cáspio e Pérsia, que correspondem na atualidade aos países do Paquistão, Irã e Afeganistão (COSTA e GONTIÈS, 1997).

Quando a maconha foi introduzida no Oriente Médio, advinda da Índia, foi muito aceita. Além do consumo de álcool ser proibido pela religião muçulmana, os povos fizeram uso da maconha, onde a mesma tinha capacidade de reproduzir o estado de euforia sem que acometessem pelo pecado mortal. Conforme Nahas (1986), um monge na região do Oriente Médio, em suas declarações dizia “Deus todo poderoso vos concedeu como um favor especial as virtudes desta planta, que dissiparão as sombras que obscurecem vossas almas e iluminarão vossos espíritos” (p.29).

Posteriormente, nos Estados Unidos, em 1720 a planta era cultivada na região litorânea, e as fibras do caule eram usadas na confecção de cordas, barbantes, tapetes e sacos. Das sementes extraia-se o óleo para sabões, tintas, dentre outros (NAHAS, 1986).

De acordo com Lewin (1970) ressalta que em 8 de outubro de 1800, o general Napoleão Bonaparte, decretou no Egito as seguintes proibições quanto ao uso da cannabis, quais sejam:

Art. I: Fica proibido em todo Egito fazer uso da bebida fabricada por certos muçulmanos com a cannabis (haxixe), bem como fumar as sementes da cannabis, os bebedores e fumantes habituais desta planta perdem a razão e são acometidos de violentos delírios que lhes proporciona cometer abusos de todos tipos;

Art.II: A preparação da bebida de haxixe fica proibida em todo Egito. As portas de todos os bares ou albergues onde é servida serão fechadas com um muro e seus proprietários colocados na cadeia por uma duração de três meses;

Art.III: Todos os pacotes de haxixe que chegarão a alfândega serão confiscados e queimados publicamente.

Por volta do século XIX, o homem ocidental tem acesso as substâncias da cannabis, através das experiências científicas, e não apenas pelo anseio de encontrar a plenitude.

Carlini (2014) elenca as principais convenções internacionais que se sucederam para discussão acerca das drogas, que foram elas:

- Convenção Única sobre Drogas Narcóticas em Genebra na Suíça, 1961, que relata as primeiras diretrizes de fiscalização internacional das substâncias narcóticas, entre elas a morfina é a mais relevante.
- Convenção em Viena, a de drogas psicotrópicas, que passaram a ser regulamentadas a fabricação, venda, importação e exportação das anfetaminas, barbitúricos e benzodiazepínicos.
- Convenção internacional, a dos precursores de reagentes químicos para a produção de drogas de abuso, daí inclui-se a cocaína que na sua fabricação utiliza-se de ácido clorídrico, permanganato e acetona.

Portanto, sabe-se que o assunto das drogas é algo que se influência nas inúmeras relevâncias, seja econômica, política e social. Tornando cada vez mais necessário o estudo da prática de um programa eficiente acerca do uso das drogas (CARLINI, 2014).

Canabinóides

O primeiro caso comprovado de isolamento, puro, de um princípio ativo da *Cannabis*, D⁹-THC, foi em 1964, por Gaoni e Mechoulam. Devido ao interesse nos efeitos ocasionados pelos compostos extraídos da *Cannabis*, diversos estudos vêm sendo realizados objetivando de identificar possíveis associações entre estrutura química e atividade biológica presente nestes compostos. Nos anos 70, muitos compostos canabinóides foram isolados e sintetizados e as principais rotas de síntese e biossíntese foram explicadas.

A conquista sintética de compostos canabinóides é uma área de grande interesse, pois determinados laboratórios acadêmicos e indústrias fomentaram fármacos fundamentados nas estruturas de compostos canabinóides, no entanto, encontra-se complexidade

foi o isolamento dos efeitos psicotrópicos, o que não possibilita o uso medicinal destes compostos (ARNOUS et al, 2008).

Uma exceção foi o Nabilone (Figura 1), uma substância com alto indicie de potência do tipo canabinóide, apresentando-se com sucesso em seu uso como agente antiemético no Reino Unido e em outros países (MECHOULAM, 2008). Estruturas de compostos canabinóides, mas uma das dificuldades encontradas foi o isolamento dos efeitos psicotrópicos, o que impossibilitou o uso medicinal destes compostos (ASTHON, 2001).

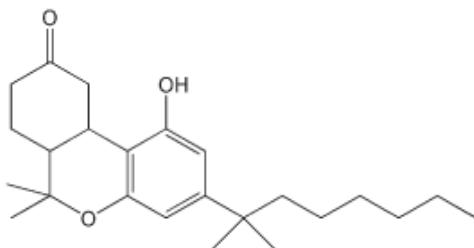


Figura 1:Estrutura Química de Nabilone.

Fonte: Mechoulam, 2008.

Os compostos canabinóides que apresentam atividade biológica reconhecida são: o D⁹-THC, usados como antiemético e como estimulante do apetite; o D⁸-THC, visto mais barato que o D⁹-THC para conseguir e, segundo estudos de propriedades antieméticas, tão ativo quanto o D⁹-THC, e não é comercializado por motivos estritamente comerciais. Apesar das aplicações citadas acima, os canabinóides apresentam um largo espectro de aplicação medicinal (MECHOULAM, 2008).

Cannabis e seu uso na medicina

O uso terapêutico dos canabinóides é um assunto por vezes contraditório, pois, mesmo que as propriedades terapêuticas, estas propriedades apresentam também efeitos psicotrópicos, tidos como os principais vilões na utilização medicinal destes compostos. Dois exemplos de fármacos desenvolvidos embasados em compostos canabinóides são o Marinol® (Dronabinol, (-)-D⁹-THC) e o Cesamet® (Nabilone), que atualmente foi liberado para uso terapêutico no Reino Unido (OLIVEIRA, 2000).

As estruturas dos compostos canabinóides existentes nestes fármacos podem ser demonstradas na Figura 2. Estes medicamentos são comercializados para controle de náuseas ocasionadas de tratamentos de quimioterápicos, estimulantes do apetite, durante processos de anorexia desenvolvidos em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (PALMER, 2002).

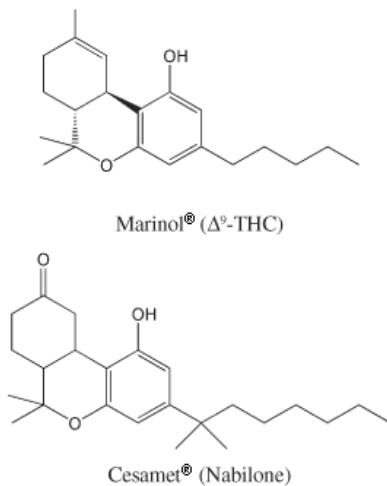


Figura 2: Compostos Canabinóides presentes nos fármacos Marinol® e no Cesamet® .

Fonte: Palmer, 2012.

Mesmo que os canabinóides atuem com efeitos diretos sobre específicos órgãos, os principais efeitos farmacológicos analisados estão associados ao sistema nervoso central (IVERSEN, 2003). Alguns exemplos de uso terapêutico dos canabinóides são analgésicos, controle de espasmos em pacientes portadores de esclerose múltipla, tratamento de glaucoma, efeito broncodilatador, efeito anticonvulsivo, entre outros (BAKER, 2010).

A biologia e o comportamento relacionados às áreas do cérebro ilustradas na Figura 3 são consistentes com os efeitos comportamentais produzidos pelos canabinóides (Tabela 1). A maior intensidade de receptores encontra-se em células dos gânglios basais, envolvidas nos movimentos de coordenação do corpo. Os receptores CB₁ também são excessivas no cerebelo, no hipocampo, responsável pela aprendizagem, memória e stress e, no córtex cerebral, responsável pelas funções cognitivas (KALSO, 2011).

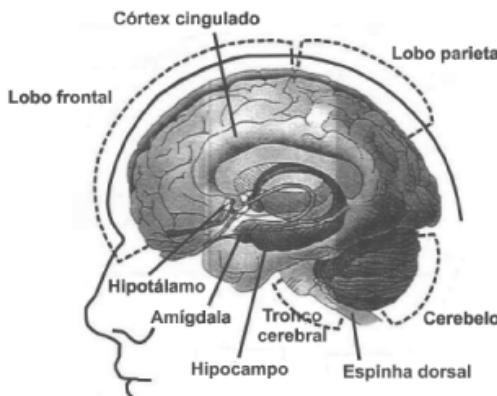


Figura 3: Algumas Regiões que os Canabinóides atuam.

Fonte: Kalso, 2011.

Regiões do cérebro nas quais os receptores canabinóides são abundantes

Região do cérebro	Funções associadas à região
Gânglios basais	Controle de movimentos
Cerebelo	Coordenação dos movimentos do corpo
Hipocampo	Aprendizagem, memória, stress
CôrTEX cerebral	Funções cognitivas

Regiões do cérebro nas quais os receptores canabinóides estão moderadamente concentrados

Região do cérebro	Funções associadas à região
Hipotálamo	Funções de manutenção do corpo (regulação da temperatura, balanço de sal e água, função reprodutiva)
Amígdala	Resposta emocional, medo
Espinha dorsal	Sensação periférica, incluindo dor
Tronco cerebral	Sono, regulação da temperatura, controle motor

Tabela 1: Regiões do Cérebro onde os receptores de Canabinóides são abundantes.

Fonte: Kalso, 2011

Todos os atos médicos estão baseados no binômio risco-benefício, e a maconha não é uma exceção. Apesar do THC ser o princípio ativo mais estudado, existem outros

componentes com possíveis usos terapêuticos, como o: canabidiol. O possível uso terapêutico dos cannabinoides, mede-se com os mesmos parâmetros com que se valora outras moléculas potencialmente terapêuticas, ou seja, baseada em análises científicas metodologicamente rigorosas (ARNOUS et al, 2008).

Os riscos do consumo da maconha não devem ser considerados apenas em função dos efeitos adversos agudos, senão também e, sobretudo nos efeitos de longo prazo em sujeitos com doenças crônicas, dadas os riscos de aparição de tolerância aos ditos efeitos terapêuticos (KALSO, 2011).

Fatores como a idade, o estado imune, e o desenvolvimento de doenças intercorrente ou concomitante deve ser considerado na determinação do risco. Nos estudos levados a cabo até o momento, a maconha pode ter utilidade terapêutica em:

- Analgesia – existem evidências da capacidade analgésica da maconha. Estudos indicam que existe uma estreita margem terapêutica entre as doses efetivas e as que provocam efeitos indesejáveis no sistema nervoso central;
- Transtornos Neurológicos e dos Movimentos – há evidências de que a maconha melhora os espasmos provocados pela esclerose múltipla e a lesão parcial da medula espinhal, porém não há publicações de que a cannabis seja superior ou equivalente a terapia existente;
- Náuseas e Vômitos Associadas a Terapias Oncológicas – em estudos sobre pacientes que não conseguiram alívio mediante a medicina tradicional (Reino Unido), 78% admitiram uma notável melhoria ao fumar maconha, na Europa, desde 1985 os oncologistas foram legalmente autorizados a administrar oralmente o THC sintético em forma de cápsulas;
- Glaucoma – o descobrimento de que a maconha reduz a pressão intraocular, se deu acidentalmente em experimento na Universidade da Califórnia. Os sujeitos da experiência eram totalmente voluntários que fumavam maconha cultivada pelo governo. A maconha reduziu a pressão intraocular por uma média de 4 a 5 horas. Os investigadores concluíram que a maconha pode ser mais útil do que os medicamentos convencionais e provavelmente atuam por um mecanismo diferente, essa conclusão foi confirmada em experiências adicionais com seres humanos e estudos com animais;
- Estimulante do Apetite – estudos clínicos e de segmento em população sadia, mostraram uma forte relação entre o uso de maconha e o aumento do apetite. A maconha aumenta o prazer de comer e o número de refeições ao dia “larica”;
- Estresse – pode ser um bom alimento para o espírito, porque a fumaça aromática ajuda a reconciliação com nós mesmos;
- Insônia – inúmeras pessoas que sofrem de insônia encontraram no uso da maconha uma forma de dormir com tranquilidade; (ARNOUS et al, 2008).

3 | CONCLUSÃO

É necessário pensar a questão da legalização deslocando o enfoque dado a droga para o sujeito. Possibilitando uma intervenção direta na sociedade, pois os recursos destinados hoje em dia ao combate do narcotráfico estariam a disposição para serem aplicados na recuperação dos usuários.

Sabe-se que diversos compostos do tipo canabinoídes produzem algum tipo de propriedade terapêutica, mas também apresentam como efeito colateral propriedades psicotrópicas, limitando seu uso como medicamento. No entanto, estudos da relação entre estrutura química e atividade biológica têm sido realizados no sentido de modificar a estrutura química destes compostos a fim de suprimir sua psicoatividade. O estudo das relações estrutura-atividade (SAR) visa estabelecer relações entre descriptores moleculares e atividade biológica em questão, colaborando na elucidação do mecanismo de ação dos compostos canabinóides.

Apesar de apresentar atividades terapêuticas comprovadas por pesquisas, o efeito colateral, isto é, a psicoatividade, ainda funciona como um obstáculo quanto à utilização da planta *Cannabis* com finalidade terapêutica. Como foi apresentado neste trabalho, é grande o interesse da comunidade científica sobre os compostos canabinóides, em virtude de apresentarem um grande espectro de atividades biológicas. Em parte, este interesse se deve ao fato da química da *Cannabis* ser extremamente complexa e ainda não estar perfeitamente compreendida, além das controvérsias relacionadas ao efeito colateral. Com o intuito de colaborar nesta discussão, este trabalho busca contribuir para o conhecimento dos possíveis processos envolvidos no uso terapêutico da *Cannabis*, visando o suporte para áreas de pesquisa sobre planejamento de novos compostos canabinóides que apresentem atividade terapêutica e ausência de atividade psicotrópica.

Os imensos recursos gastos na erradicação da produção, repressão aos traficantes e criminalização dos usuários não foram capazes de reduzir a oferta nem de reduzir o consumo de drogas. Pequenos êxitos, obtidos aqui e ali com a eliminação de uma determinada fonte de produção foram invariavelmente compensadas pelo surgimento de outras organizações criminosas e pela migração da produção para outras áreas.

O direcionamento prioritário das ações repressivas contra os consumidores tem o efeito desastroso de dificultar o acesso à medidas de saúde pública capazes de reduzir mortes decorrentes da contaminação pelo vírus do HIV/AIDS, overdose e outras consequências nocivas do consumo de drogas. A insistência em ações ineficazes de repressão da produção e encarceramento de usuários representa um imenso desperdício de recursos públicos que poderiam ser muito melhor utilizados em ações voltadas para a redução da demanda por drogas e para a redução do dano causado pelas mesmas.

Acabar com a política repressiva e ineficaz de criminalização, marginalização e estigmatização de pessoas que usam entorpecentes sem, no entanto, causar danos a

outras pessoas. Questionar, ao invés de reforçar, preconceitos e visões equivocadas sobre temas controversos com equívocos comuns sobre o mercado e o uso de drogas e tóxicos.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Canabidiol é reclassificado como substância controlada.** Notícia publicada em: 21 jan. 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2015/canabidiol+e+reclassificado+como+substancia+controlada>>. Acesso em: 10/2020.

ANVISA. **Importação de canabidiol**, 2015. Disponível em: . Acesso em: 05 mar. 2020.

ARNOUS IG AW, Shirakawa I, Finkelfarb E. **Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects.** Psychopharmacology. (Berl). 2008;76(3):245-50.

ASTHON, C. H.; *Br. J. Psychiatry* 2001, 178, 101.

BAKER, D.; Pryce, G.; Croxford, J.; Brown, P.; Pertwee, R.; Hoffman, J.; Laynard, L.; *Nature* 2010, 2, 84.

BAUDELAIRE, Charles. O Poema do Haxixe. Tradução Annie Paulette Marie Camber. Rio de Janeiro: Newton, 1996.

BRASIL. **PARECER N° 1.11, 2014 Da COMISSÃO DE DIREITOS HUMANOS E LEGISLAÇÃO PARTICIPATIVA sobre a Sugestão 8/2014, que propõe a Regulamentação da Maconha para fins Medicinais, Recreativos e Industriais.**

CARLINI, Elisaldo. **A História da Maconha no Brasil.** São Paulo: CEBRID, 2006.

CARLINI, Elisaldo. **Maconha (Cannabis Sativa): da “erva de diabo” a medicamento**, ed. Ciência e Cultura. 2014.

COSTA, Rogério de Souza; GONTIÈS, Bernard. **Maconha: Aspectos farmacológicos, históricos e antropológicos.** ed. Unipê, Paraíba, V. 1, 1997.

GRAEFF, Frederico Guilherme. **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação.** ed. São Paulo: E.P.U. 1989.

HENMAN Anthony ; JUNIOR Osvaldo Pessoa. **Djamba, Sarabamba – Coletânea de Textos Sobre a Maconha.** São Paulo, 1986.

HUXLEY, Aldous. As Portas da Percepção e Céu e Inferno. Tradução Osvaldo de Araújo Souza. Rio de Janeiro: Globo, 1987.

INPAD, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drogas. Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas: Relatório 2012. Disponível em: . Acesso em: 03 mar. 2020.

INPAD, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e Outras Drogas. **Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas:** Relatório 2012. Disponível em: <<http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2014/03/Lenad-II-Relat%C3%B3rio.pdf>>. Acesso em: 11/2016.

Iversen, L.; *Brain* 2013, 126, 1252.

KALSON, Harold. **Medicinal use of Cannabis:** history and currentstatus, ed. Pain Res Manage, 2011.

Kumar, R. N.; Chambers, W. A.; Pertwee, R. G.; *Anaesthesia* 2001, 56, 1059.

LEWIN, Louis. **Phantastica:** Drogues psychédéliques, stupéfiantes- narcotiques, excitantes, hallucinogenes, Paris, 1970

LIEVENSTEIN, Claude. A Drogen. Tradução Marina Camargo Celidônio. São Paulo: Brasiliense, 1980.

MAHAN, G.; STUMP, M.; Rivara, S.; Piazzi, P. V.; Kathuria, S.; Piomelli, D.; *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 11, 3965.

MALTA, J. M.; Carlini, E. A.; Pereira, A. E.; Ramos, O. L.; Pimentel, C.; Gagliardi, R.; Sanvito, W. L.; Lander, N.; Mechoulam, R.; *Pharmacology* 2013, 21, 175.

Mechoulam, R.; *Marijuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*, Academic Press: New York, 2008.

NAHAS, Gabriel. A **MACONHA OU A VIDA VOL 1**, ed. Nordica, 1985.

NAHAS, Gabriel. A **MACONHA OU A VIDA VOL 2**, ed, Nordica, 1986.

Observatório Geopolítico das Drogas. <www.ogd.org> Acesso em 10/2016.

OLIVEIRA, Carlos Roberto. **Um pouco da história da maconha**, 2013 . Acesso em: out. 2020.

PALMER, D. Spread and distribution of viral antigen in nervous canine distemper. *Acta Neuropathologica*, v. 67, p. 211-218, 1985.

Robson, P.; *Br. J. Psychiatry* 2000, 178, 107.

ROCCO, ROGÉRIO. O que é legalização das Drogas. 11ed, São Paulo, ed.brasiliense, 1996.

SILVA, Jundson dos Santos. **Doenças que podem ser tratadas com maconha**, 2015, Disponível em: . Acesso em: set. 2020.

WATSON SJ, Benson JA , Joy JE. **Marijuana and medicine:** assessing the science base: a summary of the 2010 Institute of Medicine report. *Arch Gen Psychiatry*. 2015;57(6):547-52.

SOBRE O ORGANIZADORA

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA - Possui graduação em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Maranhão (2005). Em 2007 se especializou em Hematologia Clínica, pela Universidade Federal do Maranhão. Possui também especializações em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – 2010), Tecnologias e Educação à distância (Universidade Cidade de São Paulo – 2011), Docência do Ensino Superior (Faculdades Signorelli – 2012) e Farmacologia Aplicada à prática clínica (Unileya – 2019). Obteve seu Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Maranhão (2008) e o Doutorado em Biotecnologia – Rede Nordeste de Biotecnologia (2016) da Universidade Federal do Maranhão, na área de concentração em Produtos Naturais. Professora Adjunta desde 2014 na Universidade Federal do Maranhão, Campus Pinheiro, dos cursos de Medicina e Enfermagem, nas áreas de Aspectos Morfológicos do ser humano (Farmacologia) e Epidemiologia. Atua como Pesquisadora vinculada ao Laboratório de Pesquisa e Pós-graduação em Farmacologia, no Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Maranhão, nas áreas de Toxicologia e Farmacologia de produtos naturais, com ênfase em atividade gástrica. Também desenvolve pesquisas na área de Práticas Integrativas e Complementares em saúde. Consultora da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Maranhão - FAPEMA. Membro e tutora do Grupo Tutorial de Práticas Integrativas e Complementares do Programa de Educação Tutorial (PET – Saúde) Interprofissionalidade, em parceria com o Ministério da Saúde. Membro Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSIn). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

ÍNDICE REMISSIVO

A

- Adulteração 65, 67
Alho 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49
Alternativo 62, 221, 227, 287
Anti-Inflamatórios 161, 162, 171, 172, 173, 219, 223, 277, 278, 279, 280, 282, 284, 285, 286
Antiparasitários 134, 142
Apocarotenóides 10, 243, 246, 247, 248, 251, 252
Argila 10, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252
Atenção Farmacêutica 9, 161, 167, 169, 171, 173, 193, 203, 204, 205, 209, 210, 211, 213, 214, 283
Atividade Espasmolítica 9, 230, 231, 232, 235, 237, 239, 240, 241

B

- Benzodiazepínicos 114, 195, 196, 198, 200, 202, 293
Biodsorvente 51, 59, 60, 61, 62

C

- Cajazeira 1, 2, 3
Canabidiol 143, 148, 149, 150, 287, 288, 289, 297, 299
Cápsulas 7, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 100, 101, 102, 105, 106, 107, 272, 297
Cebola 43, 44, 45, 46, 47, 48
Clonazepam 195, 196, 197, 198, 200, 201, 202
Controle de ansiedade 256
Controle de qualidade 7, 1, 67, 68, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 92, 93, 96, 97, 104, 105, 106, 107, 274
Cosméticos 2, 5, 9, 26, 29, 30, 33, 39, 106, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 261, 265
Cuidados Farmacêuticos 277, 282, 285

D

- Dependência Medicamentosa 9, 195, 197, 198, 200, 201
Depressão 7, 9, 108, 109, 110, 111, 116, 117, 118, 199, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229
Dermocosméticos 8, 123, 126, 127

E

Efeito cicatrizante 6, 12, 20, 21

F

Farmacêutico 10, 26, 27, 68, 70, 74, 75, 94, 123, 124, 132, 151, 152, 153, 159, 161, 163, 165, 169, 171, 172, 173, 193, 194, 203, 204, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 277, 282, 291

Farmácia magistral 7, 73, 81, 83, 87, 91, 131

Fármacos 2, 5, 26, 28, 29, 33, 39, 51, 52, 53, 55, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 69, 74, 82, 86, 102, 105, 111, 115, 137, 138, 152, 162, 164, 166, 170, 171, 218, 221, 222, 231, 233, 243, 245, 261, 285, 289, 290, 293, 294, 295

Fitoterápicos 7, 10, 13, 65, 66, 67, 71, 85, 108, 112, 118, 119, 120, 121, 122, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 290, 291

G

Gestão de estoque 8, 123, 124, 125, 126, 127, 130, 131, 132

H

Hipertensão 155, 162, 167, 168, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 230, 235, 237

L

Lauraceae 266, 267, 268, 275, 276

Legislação 78, 79, 83, 187, 189, 191, 192, 193, 204, 210, 255, 260, 261, 262, 263, 289, 299

M

Medicamentos 2, 5, 8, 10, 13, 29, 38, 52, 53, 63, 66, 68, 70, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 88, 89, 90, 93, 106, 107, 108, 116, 117, 119, 120, 121, 124, 137, 138, 148, 151, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 175, 178, 183, 185, 186, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 223, 231, 233, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 286, 289, 290, 291, 294, 297

Metilfenidato 8, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186

Mieloperoxidase 12, 15, 22, 24

Mulungu 7, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118

Músculo liso 231, 232, 235, 236

N

Nanoemulsão 6, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40

Nitazoxanida 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142

NITAZOXANIDA 8, 134, 139, 141, 142

O

Ocotea 10, 266, 267, 275, 276

Óleos Vegetais 27, 29, 40

P

Plantas medicinais 7, 22, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 108, 112, 117, 119, 120, 121, 122, 144, 149, 240, 242, 261, 263, 264, 275, 290, 291

Q

Quercetina 3-6-O-acetyl- β -glicosídeo 12

R

Rotulagem 9, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 255, 256, 257, 258, 262, 263, 265

Rotulagem de produtos 9, 187, 189, 192

S

Serotonina 217, 218, 219, 220, 222, 223, 224, 226, 229

Sistema Único de Saúde 7, 71, 119, 120, 121, 148, 159

Solanaceae 9, 230, 231, 232, 235, 239, 240, 242

T

TDAH 174, 175, 176, 177, 178, 180, 182, 183, 184

Tratamento 7, 9, 1, 2, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 39, 40, 44, 52, 53, 62, 63, 64, 66, 74, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 116, 117, 118, 120, 121, 134, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 147, 148, 149, 150, 152, 155, 157, 161, 163, 167, 169, 171, 172, 175, 178, 183, 188, 193, 194, 196, 198, 199, 200, 203, 204, 208, 210, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 231, 238, 243, 248, 260, 266, 267, 268, 277, 278, 282, 284, 287, 289, 290, 291, 295

Tratamento de Alzheimer 143

Triptofano 9, 217, 219, 222, 223, 224, 225, 226, 227

U

Uso irracional 8, 68, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 170, 171, 173, 184

FÁRMACOS, MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- 📷 [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- ⬇ www.facebook.com/atenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2021

FÁRMACOS, MEDICAMENTOS, COSMÉTICOS E PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS

- 🌐 www.atenaeditora.com.br
- ✉ contato@atenaeditora.com.br
- ⌚ [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
- FACEBOOK www.facebook.com/atenaeditora.com.br



Atena
Editora
Ano 2021