

Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes

2

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes

2

Débora Luana Ribeiro Pessoa
(Organizadora)



Atena
Editora
Ano 2021

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



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

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

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação 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 de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Pablo Ricardo de Lima Falcão – Universidade de Pernambuco
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. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Ribeiro Simon Cavalcanti – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

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

Ciências Biológicas e da Saúde

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

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Profª Drª Ana Grasielle Dionísio Corrêa – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª 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. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande

Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
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. Sidney Gonçalves de Lima – Universidade Federal do Piauí
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
Profª Drª Edna Alencar da Silva Rivera – Instituto Federal de São Paulo
Profª Drª Fernanda Tonelli – Instituto Federal de São Paulo,
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 Miraniide Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. 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
Profª Ma. Adriana Regina Vettorazzi Schmitt – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Amanda Vasconcelos Guimarães – Universidade Federal de Lavras
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andrezza 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. Carlos Augusto Zilli – Instituto Federal de Santa Catarina
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Profª Drª 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. Edson Ribeiro de Britto de Almeida Junior – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
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 Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Prof. Me. Francisco Sérgio Lopes Vasconcelos Filho – Universidade Federal do Cariri
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFGA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Lilian de Souza – Faculdade de Tecnologia de Itu
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lúvia 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
Prof. Me. Luiz Renato da Silva Rocha – Faculdade de Música do Espírito Santo
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. Dr. Pedro Henrique Abreu Moura – Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Rafael Cunha Ferro – Universidade Anhembi Morumbi
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
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 Jaguaribana
Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Farmácia e suas interfaces com vários saberes 2

Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Camila Alves de Cremo
Correção: Flávia Roberta Barão
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Débora Luana Ribeiro Pessoa

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F233 Farmácia e suas interfaces com vários saberes 2 /
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 978-65-5983-181-4
DOI 10.22533/at.ed.814211206

1. Farmácia. 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

A coleção “Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 36 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo 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, saúde pública, controle de qualidade, produtos naturais e fitoterápicos, práticas integrativas e complementares, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

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 pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta 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 “Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão 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. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVA NEONATAL

Erika Gomes de Souza
Cristiane Munaretto Ferreira
Erica Freire Vasconcelos-Pereira
Vanessa Marcon de Oliveira
Vanessa Terezinha Gubert
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

DOI 10.22533/at.ed.8142112061

CAPÍTULO 2..... 12

TEOR DE ÁGUA EM DIFERENTES MARCAS DE MÉIS COMERCIALIZADAS NO BRASIL

Roberto da Silva Gusmão
Vagner Santana Muslera
Tacio Sousa Lima
Aline Araújo dos Santos Viana
Artur Eduardo Alves de Castro

DOI 10.22533/at.ed.8142112062

CAPÍTULO 3..... 26

SELF-MEDICATION PROFILE AMONG UNIVERSITY STUDENTS

Apoliana Souza Sanches da Silva
Bianca Rodrigues Acácio
Erica Freire Vasconcelos-Pereira
Cristiane Munaretto Ferreira
Vanessa Marcon de Oliveira
Vanessa Terezinha Gubert
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

DOI 10.22533/at.ed.8142112063

CAPÍTULO 4..... 36

RELAÇÃO ENTRE TRANSTUZUMABE INOVADOR E BIOSSIMILAR UTILIZADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: ESTUDO TRANSVERSAL DE IMPACTO FINANCEIRO

Tamara Marques Previ
André Fellipe Freitas Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.8142112064

CAPÍTULO 5..... 46

PUBERDADE PRECOCE FEMININA, TRATAMENTO E SEUS DESAFIOS

Pedro Henrique Novais Maciel
Vitor Hugo Cardoso Meireles
Gabriella Lucas da Cruz Ferreira
Riane David de Almeida
Thiago Denoni

Ana Luiza Lima Barcelos
Alice Ferreira Tomaz de Souza
Sophia Filgueiras Vieira
Luana Helena Teixeira Nuñez
Fernando Ramos da Silveira
José Helvécio Kalil de Souza
Christiane Marize Garcia Rocha

DOI 10.22533/at.ed.8142112065

CAPÍTULO 6.....57

PSEUDOMONAS AERUGINOSA PRODUTORA DE METALOBETALACTAMASES:
CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E ASPECTOS LABORATORIAIS

Edson Soares da Silva
Liliane Bezerra de Lima

DOI 10.22533/at.ed.8142112066

CAPÍTULO 7.....70

PLANTAS MEDICINAIS E PRODUTOS FITOTERÁPICOS - OS FUNDAMENTOS LEGAIS
DA PRESCRIÇÃO POR PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Valéria Silva Dibo
Orlando Vieira de Sousa

DOI 10.22533/at.ed.8142112067

CAPÍTULO 8.....100

PERFIL DE TOXICIDADE ASSOCIADO AO USO DE IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO
DO CÂNCER DE PULMÃO

Bruna de Cássia da Silva
Hugo Santos Duarte

DOI 10.22533/at.ed.8142112068

CAPÍTULO 9.....108

O USO DE PROBIÓTICOS VIA ORAL NA DERMATITE ATÓPICA

Larissa Cristine Correa Leite
Lauriane dos Santos Leal
Raul Cartagena Rossi

DOI 10.22533/at.ed.8142112069

CAPÍTULO 10.....121

O USO DE MEDICAMENTOS NO CUIDADO INTENSIVO PÓS-OPERATÓRIO EM UM
HOSPITAL TERCIÁRIO PEDIÁTRICO

Maria Aline Lima Saraiva Praseres
Maria Zenaide Matos Albuquerque
Rebecca Camurça Torquato
Nadja Mara de Sousa Lopes

DOI 10.22533/at.ed.81421120610

CAPÍTULO 11..... 134

MORTALIDADE MASCULINA NO BRASIL: PROBLEMA DE SAÚDE OU SOCIOCULTURAL?

Anatessia Miranda Costa
Glauber Saraiva Sales
José Yagoh Saraiva Rolim
Jandir Saraiva Sales
Marcos Vinícius Soares Silva

DOI 10.22533/at.ed.81421120611

CAPÍTULO 12..... 141

INDICADORES DE ERROS E QUASE ERROS EM UMA FARMÁCIA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA

Silvia Akemi Sato
Ariana Hiromi de Freitas
Katia Kazumi Nakada
Francismar Vicente da Costa

DOI 10.22533/at.ed.81421120612

CAPÍTULO 13..... 148

IMPORTÂNCIA DOS MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E/OU FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO PALIATIVO DE PACIENTES COM COVID-19

Julianelly de Moraes Rodrigues
Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

DOI 10.22533/at.ed.81421120613

CAPÍTULO 14..... 154

IMPACTO DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA NA ADESÃO AO TRATAMENTO DA ASMA GRAVE E DPOC GRAVE

Uriel Oliveira Massula Carvalho de Mello
Kauê César Sá Justo
Antônio Marcos Honorato
Erica Freire Vasconcelos-Pereira
Cristiane Munaretto Ferreira
Vanessa Marcon de Oliveira
Vanessa Terezinha Gubert
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal
Mônica Cristina Toffoli-Kadri

DOI 10.22533/at.ed.81421120614

CAPÍTULO 15..... 169

IMPACT OF PHARMACEUTICAL HOMECARE IN PATIENTS WITH NON-CONTROLLED HYPERTENSION

Bianca Rodrigues Acacio
Cristiane Munaretto Ferreira
Erica Freire Vasconcelos-Pereira
Marcos Antonio Ferreira Júnior
Vanessa Marcon de Oliveira

Vanessa Terezinha Gubert
Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal
DOI 10.22533/at.ed.81421120615

CAPÍTULO 16..... 182

FITOTERÁPICOS COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Agripina Muniz Leite Esper
Fernanda Oliveira Rodrigues
Wesley Miranda de Souza
Alice da Cunha Moraes Álvares

DOI 10.22533/at.ed.81421120616

CAPÍTULO 17..... 192

EXPRESSÃO DO GENE SUPRESSOR TUMORAL p53 E SUA IMPORTÂNCIA EM NEOPLASIAS HUMANAS

Irani Barbosa de Lima
Luan Gustavo da Silva
Tadeu José da Silva Peixoto Sobrinho

DOI 10.22533/at.ed.81421120617

CAPÍTULO 18..... 199

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO AMAPÁ DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER NOS ANOS DE 2008 A 2015

João Lucas Silva de Luna
Gisele da Silva Rodrigues
Alberto Gomes Tavares Júnior
José Queiroz Filho
Rafael Lima Resque
Madson Ralide Fonseca Gomes
Janaina Cristiana de Oliveira Crispim Freitas
Érika Rodrigues Guimarães Costa
Deyse de Souza Dantas

DOI 10.22533/at.ed.81421120618

SOBRE A ORGANIZADORA..... 214

ÍNDICE REMISSIVO..... 215

CAPÍTULO 1

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E NÃO LICENCIADOS EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVA NEONATAL

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 05/04/2021

Erika Gomes de Souza

Programa de Pós Graduação em Ciências farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/3456074527195088>

Cristiane Munaretto Ferreira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/4650193716072397>

Erica Freire Vasconcelos-Pereira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/1765903640932915>

Vanessa Marcon de Oliveira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/0173858878702305>

Vanessa Terezinha Gubert

Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas e Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/0350633898432206>

Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

Programa de Pós Graduação em Ciências farmacêuticas e Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/7038719270161251>

RESUMO: Objetivo: Descrever o perfil da prescrição de medicamentos para pacientes hospitalizados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de ensino. Metodologia: Estudo de coorte retrospectivo, realizado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de ensino no período de janeiro a dezembro/2014. Foram estudadas variáveis relacionadas ao sexo, idade gestacional, peso ao nascer, causas da internação, medicamentos prescritos. Os medicamentos prescritos foram classificados em licenciados, não licenciados e *off-label* de acordo com critérios de licenciamento brasileiro e americano. Os recém-nascidos foram distribuídos em três grupos: recém-nascido pré-termo, recém-nascido a termo e recém-nascido pós-termo. Resultado: Foram analisados 146 prontuários, sendo que 57,5% pertenciam ao sexo

masculino e 71,9% eram RNPT. A principal causa de internação foi prematuridade (67,1%). Foram prescritos 67 medicamentos diferentes representando 2119 itens de prescrição com média de 14,51 itens por paciente. Os antimicrobianos foram os mais prescritos (24,5%). Entre os medicamentos prescritos, 31,3% foram não licenciados pelos critérios brasileiros e 25,4% pelos critérios americanos. Dos 2119 itens de prescrição, 55,6% foram utilizados como *off-label* de acordo com a classificação brasileira, predominando questões relacionadas à faixa etária, e 53,6% considerando a classificação americana, predominando questões relacionadas à dose. Conclusão: Os resultados do presente estudo confirmam o uso elevado de medicamentos não licenciados e *off-label* na unidade estudada. Isso sugere a necessidade de estudos prospectivos, para identificar possíveis riscos advindos da exposição a esses medicamentos, servindo como parâmetro para futuras padronizações, uma vez que, por razões éticas, esta faixa etária não participa de estudos clínicos.

PALAVRAS-CHAVE: Neonatos. Medicamento. *Off-label*. Unidade de Terapia Intensiva.

USE OF OFF-LABEL AND UNLICENSED DRUGS IN A NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

ABSTRACT: Objective: To describe the profile of medication prescription for hospitalized patients in the Neonatal Intensive Care Unit of a teaching hospital. Methodology: Retrospective cohort study, carried out in the Neonatal Intensive Care Unit of a teaching hospital from January to December / 2014. Variables related to sex, gestational age, birth weight, causes of hospitalization, prescription drugs were studied. Prescribed drugs were classified as licensed, unlicensed and off-label according to Brazilian and American licensing criteria. The newborns were divided into three groups: preterm newborn, term newborn and post-term newborn. Result: 146 medical records were analyzed, 57,5% of whom were male and 71,9% were PTNB. The main cause of hospitalization was prematurity (67,1%). 67 different drugs were prescribed, representing 2119 prescription items with an average of 14,51 items per patient. Antimicrobials were the most prescribed (24,5%). Among the drugs prescribed, 31,3% were not licensed by Brazilian criteria and 25,4% by American criteria. Of the 2119 prescription items, 55.6% were used as off-label according to the Brazilian classification, with age-related issues predominating, and 53,6% considering the American classification, with dose-related issues predominating. Conclusion: The results of the present study confirm the high use of unlicensed and off-label drugs in the studied unit. This suggests the need for prospective studies to identify possible risks from exposure to these drugs, serving as a parameter for future standardization, since, for ethical reasons, this age group does not participate in clinical studies.

KEYWORDS: Neonates. Medication. *Off-label*. Intensive care unit.

1 | INTRODUÇÃO

Na garantia de uma terapia segura, eficaz e racional de medicamentos para pacientes pediátricos, são necessários conhecimentos das diferenças no mecanismo de ação, absorção, metabolismo e excreção que aparecem durante o crescimento e desenvolvimento, pois são consideradas as modificações dos parâmetros farmacocinéticos

e farmacodinâmicos com a idade (*Food and Drug Administration*, 1982 ; RAMA, *et al.*, 2005; SAVEIRA, *et al.*, 2008).

Portanto, em razão dessas particularidades, não é possível extrapolar dados provenientes de estudos de medicamentos com testes realizados apenas na população adulta, embora na prática clínica, as crianças sejam frequentemente submetidas a terapia com esses medicamentos, tornando-as especialmente vulneráveis quanto ao uso de medicamentos e seus efeitos nocivos pela dificuldade de avaliar os riscos e benefícios do medicamento (SOYAMA,2009; SILVA, 2010).

Ainda existe escassez no conhecimento sobre a utilização de medicamentos em crianças, apesar dos muitos avanços feitos pela indústria farmacêutica e as alterações na legislação que tentam melhorar a rotulagem de medicamentos para crianças (NOVAK; ALLEN, 2007; REINA, *et al.*,2016).

Menos da metade dos medicamentos utilizados em crianças foram investigados para a população pediátrica. No uso não aprovado ou não padronizado é uma preocupação que relaciona o benefício clínico e riscos a que ficam expostos os pacientes, pois em várias situações, não existem evidências que comprovem a segurança do medicamento não licenciado (TURNER et al., 1999).

A utilização de medicamentos classificados como *off-label* e/ou não licenciado, configura-se quando ocorre a prescrição de um medicamento registrado para um uso que não está incluído ou é negada na informação do produto ou que não tenham sido aprovados para uso em geral, não foram aprovados para uso em crianças, são contraindicados para determinada faixa etária, são fabricados ou modificados no hospital ou para que não há nenhuma dosagem específica para crianças(CARVALHO et al., 2003; GAZARIN et al., 2006).

Estudos que abordam esse tema, relatam que medicamentos *off-label* e não licenciados são mais extensamente utilizados em unidades de neonatologia e terapia intensiva, com prevalências de até 90% (LASS et al., 2011; DI PAOLO et al., 2006; PANDOLFINI; BONATI, 2005; CARVALHO et al,M 2005).

Considerando a problemática da utilização de medicamentos na população pediátrica, o presente estudo teve como objetivo descrever o perfil da prescrição de medicamentos para pacientes hospitalizados na UTIN de um hospital de ensino.

2 | MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo, incluindo os pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP) no período de janeiro a dezembro/2014.

Os recém-nascidos eram acompanhados pela equipe assistencial da UTIN. Para cada paciente admitido na UTIN durante o período de estudo, um formulário foi gerado com

informações relacionadas ao paciente (idade gestacional ao nascimento, sexo e causas da internação hospitalar) e às prescrições medicamentosas (medicamentos prescritos, via de administração, apresentação, forma farmacêutica, frequência de administração e dose).

Foram incluídos no estudo, pacientes que apresentaram prescrição com pelo menos um medicamento nas primeiras 24h de internação. Excluiu-se do estudo soluções para reposição volêmica, nutrição parenteral, transfusões de hemoderivados, administração de oxigênio e lavagem de cateterde salina e heparina. Para cada medicamento, foram coletadas informações sobre apresentação, posologia, dose e via de administração.

Os recém-nascidos foram classificados, segundo a idade gestacional (IG) ao nascimento em pré-termo (< 37 semanas completas), a termo (\geq 37 semanas e < 42 semanas completas) e pós-termo (\geq 42 semanas) (AVERY; FLETCHER; MACDONALD, 1999).

O critério adotado para classificação dos medicamentos baseou-se na aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tendo como referência seu bulário eletrônico e o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas, de 2015. Foi empregada a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)*, classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde para classificar os fármacos de acordo com o órgão ou sistema de atuação e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

Cada medicamento foi classificado como licenciado, não licenciado ou *off-label*, baseado na informação da licença do produto. Foram considerados licenciados os medicamentos com registro no órgão sanitário (ANVISA/FDA), com utilização para determinada população, em condições clínicas e esquemas posológicos definidos por ensaios clínicos (COSTA; REY; COELHO, 2009; CAPUCHO et al., 2011). Medicamentos não aprovados (ANVISA/FDA) para uso em criança, contraindicado para o uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital ou concentração específica para crianças foram classificados como não licenciados (CAPUCHO et al., 2011).

Na categoria *off-label*, foram considerados medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula em relação à faixa etária, à dose, à frequência, à apresentação, à via de administração ou a indicação para uso em crianças (COSTA; REY; COELHO, 2009; CAPUCHO et al., 2011).

Os dados foram organizados em planilha do aplicativo Microsoft Office Excel 2016 e foram analisados por meio do programa Stata, versão 12.0, de 2011. Utilizou-se o Teste “*t de student*”, não pareado bicaudal, assumindo variâncias diferentes para comparação dos resultados, com um intervalo de confiança de 95%, com nível de significância de 5%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, e pelo Conselho Diretivo do HUMAP, conforme estabelecido na Resolução nº466 de 12 de dezembro de 2012.

31 RESULTADOS

Foram admitidos, 146 recém-nascidos, e registrados 2119 itens de prescrição. Dentre todos os itens de prescrição, foram identificadas 67 medicações no total. Os dados do estudo foram baseados nos prontuários de pacientes internados na UTIN, correspondendo a 88,5% dos pacientes internados de janeiro a dezembro de 2014. Obteve-se 1786 prescrições, com uma média de 14,51 itens por paciente.

A identificação de medicamentos licenciados de acordo com a ANVISA foi de 82,7%. Os medicamentos não licenciados corresponderam 17,3% e 55,6% foram prescritos de modo *off-label*. O uso *off-label* mais prevalente, segundo ANVISA, foi para medicamentos fora faixa etária 62,5% e frequência 18,8%. Os medicamentos licenciados prescritos de acordo com a FDA foram de 75,9%. Os medicamentos não licenciados correspondem 24,1% e 53,6% foram classificados como *off-label*. O uso *off-label* mais prevalente, segundo FDA, foi em relação a dose 33,7% e faixa etária 31,6%.

O peso médio ao nascer foi de 2,27Kg \pm 0,85. Dos pacientes internados 57,5% pertenciam ao sexo masculino. O tempo médio de internação foi de 9 dias. A causa de internação mais frequente correspondeu a prematuridade (67,1%), seguida de infecção neonatal (53,4%) e síndrome do desconforto respiratório (39,7%).

A idade gestacional média ao nascimento variou de 24 a 42 semanas. Nesta categoria, os pacientes foram divididos em três grupos: Recém-nascido pré-termo, idade gestacional (IG) < 37 semanas completas; recém-nascido a termo, IG > 37 semanas < 42 semanas completas; pós-termo, IG \geq 42 semanas. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto as variáveis peso, tempo de internação e idade gestacional entre os grupos etários.

Os grupos terapêuticos mais prescritos de acordo com o segundo nível da classificação ATC foram antimicrobianos de uso sistêmico (24,5%), seguido de analgésicos (13,4%), terapia cardíaca (11,6%) e psicodélicos (7,1%). De acordo com a idade gestacional, os antimicrobianos para uso sistêmico foram os mais prescritos nas três faixas etárias. Na tabela 1 são apresentados os medicamentos frequentemente prescritos a cada grupo.

Pré-termo (n=1629)			Termo (n=482)			Pós-termo (n=8)		
Medicamento	Itens de prescrição n	(%)	Medicamento	Itens de prescrição n	(%)	Medicamento	Itens de prescrição n	(%)
Metamizol	107	6,6	Ampicilina	38	7,9	Ampicilina	1	12,5
Gentamicina	104	6,4	Metamizol	38	7,9	Gentamicina	1	12,5
Midazolam	103	6,3	Gentamicina	37	7,7	Midazolam	1	12,5
Fentanil	101	6,2	Fentanil	37	7,7	Fentanil	1	12,5
Ampicilina	100	6,1	Midazolam	31	6,4	Dopamina	1	12,5
Fitomenadiona	78	4,8	Dopamina	28	5,8	Nitroprussiato de sódio	1	12,5
Polivitamínicos	60	3,7	Fenobarbital	28	5,8	Milrinona	1	12,5
Dobutamina	58	3,6	Dobutamina	23	4,8	Epinefrina	1	12,5
Dopamina	58	3,6	Nistatina	21	4,4			
Epinefrina	57	3,5	Bromoprida	16	3,3			
Subtotal	826	50,7		297	61,6		8	100
Outros	803	49,3		185	38,1		0	0
Total	1629	100		482	100		8	100

Tabela 1 – Medicamentos frequentemente prescritos à Pré-termo, Termo e Pós-termo na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal no período do estudo.

Segundo a ANVISA, os medicamentos não licenciados foram dopamina, cafeína, cianocobalamina, sulfato de zinco 0,48%, meropenem, hidrato de cloral, omeprazol, ciprofloxacino, fosfato de cálcio, ranitidina, fentanila, bromoprida, aminofilina, filgastrina, espironolactona, alprostadil, captopril, hidroclorotiazida, vigabatrina, complexo de proteína de zinco, latanoprost. Os medicamentos *off-label* para faixa etária foi dipirona, fentanil, dopamina, fenobarbital, bromoprida, cianocobalamina, piperacilina+tazobactam, meropenem e cefepime. Em relação a frequência a gentamicina foi o mais prescrito.

Na classificação de acordo com a FDA, os medicamentos não licenciados foram bromoprida, dopamina, fenobarbital, metronidazol, omeprazol, albumina humana 20%, metamizol, piperacilina + tazobactam, milrinona, budesonida, ciprofloxacino, fluconazol, latanoprost, sucralfato, espironolactona, captopril, hidroclorotiazida, complexo de proteína de zinco, fosfato de cálcio, vigabatrina. Os medicamentos com maior frequência de prescrição *off-label* para dose foram ácido fólico, polivitamínicos, cianocobalamina, fitomenadiona, aminofilina, meropenem e furosemida. Na classificação por faixa etária, os mais prescritos foram dopamina, fenobarbital, piperacilina+tazobactam, bromoprida e cefepime.

4 | DISCUSSÃO

Os resultados encontrados mostram que os recém-nascidos estão expostos a número elevado de medicamentos. O sexo masculino apresentou prevalência discreta sobre o feminino, recém-nascidos pré-termo apresentaram maior frequência entre os grupos etários estudados. Resultados semelhantes foram identificados em estudo realizado na UTIN de um hospital universitário na Alemanha (GAZARIAN, et al., 2006).

O crescimento e desenvolvimento fetal é um processo complexo que depende de fatores genéticos, ambientais, nutricionais, placentários e endócrinos. Em relação à idade gestacional ao nascimento dos pacientes internados nas unidades de terapias intensivas neonatais, observou-se que, no hospital estudado, os Pré-termo foram os principais pacientes internados. Nos estudos de Neubert, *et al.* (2010) e Kassar, *et al.* (2012) resultados semelhantes foram encontrados. Tal semelhança pode ser justificada pelos desvios do desenvolvimento fetal durante a gestação e parto, não apenas nos primeiros dias de vida, mas também durante a vida, aparecendo como doenças metabólicas.

O peso do recém-nascido, em resposta ao desenvolvimento fetal, está diretamente relacionado à idade gestacional e velocidade do crescimento intra-uterino (FREIRE; CECATTI; PAIVA, 2010).

O perfil predominante das causas de admissão foi a prematuridade (67,1%), infecção neonatal (53,4%) e síndrome do desconforto respiratório (39,7%). Em estudo realizado na UTIN de hospital de alta complexidade no Sul do Brasil, demonstrou que entre os recém-nascidos a prematuridade (57%) e desconforto respiratório (57%) foram as principais causas de hospitalização (ARRUÉ et al., 2013).

Medicamentos antimicrobianos de uso sistêmico são frequentemente utilizados para tratamento empírico de sepse neonatal e estão entre as classes terapêuticas dos medicamentos mais prescritos durante o período de internação. Assim como no presente estudo, pesquisas evidenciam a utilização destes medicamentos na população pediátrica (NEUBERT, 2010; CONROY; MCINTYRE; CHOONARA, 1999; T'JONG et al., 2013; CARVALHO et al., 2012; LOUREIRO et al., 2013; GONÇALVES; HEINECK, 2016).

Cerca de 30% dos pacientes hospitalizados são submetidos à antibioticoterapia e, em hospitais universitários, este índice sobe para 60%. Estima-se que o uso inadequado geral de antimicrobianos seja da ordem de 50%. A instituição de programa de uso racional de antimicrobianos em unidades de terapia intensiva neonatal e pediátrica é muito difícil devido à elevada frequência da presença de germes multirresistentes, especialmente de estafilococo coagulase negativa. Além disso, ocorre a necessidade frequente do uso empírico de esquemas antimicrobianos com múltiplas drogas (SILVA, 2010).

Dos medicamentos utilizados para o tratamento da terapia cardíaca, dopamina e dobutamina foram os mais utilizados em neonatos Pré-termo e a Termo. A inclusão de drogas vasoativas na prescrição médica e a adoção das práticas voltadas para a

recuperação hemodinâmica precoce com ressuscitação volumétrica é sugestiva no manejo farmacológico do choque séptico do recém-nascido, obtendo bom prognóstico e diminuição significativa da mortalidade (SILVEIRA; GIACOMINI; PROCIANOY, 2010).

A classificação como *off-label* de um medicamento pode ocorrer por várias razões, incluindo a idade, dose, frequência, via de administração e indicação ²⁹. Em um hospital de Belo Horizonte, 1.054 itens de prescrições foram analisados e verificada a prevalência de 23,4% para fármacos de uso *off-label* e de 12,6% para os não licenciados na UTI pediátrica, baseando-se na classificação dos medicamentos pela ANVISA (FERREIRA et al., 2012). O presente estudo avaliou 2.119 itens de prescrições e demonstrou a prevalência de 55,6% para medicamentos de uso *off-label* e 17,3% para não licenciados.

Visando a redução de procedimentos desnecessários e a redução do tempo médio de internação, a prática da utilização de medicamentos *off-label* e não licenciados tornou-se comum nas UTIN, considerando-se as condições clínicas dos pacientes. Uma pesquisa realizada na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital em Porto Alegre não encontrou relação de prevalência entre a gravidade da doença e a utilização destes medicamentos (CARVALHO et al., 2003).

O metamizol é medicamento não aprovado nos EUA devido ao risco de induzir anemia aplásica e agranulocitose (CARVALHO et al., 2012). No Brasil seu uso endovenoso se restringe a crianças com idade superior a um ano. Segundo a licença do medicamento, caso a administração parenteral seja considerada em crianças entre três e 11 meses de idade, deve-se utilizar apenas a via intramuscular considerando-se que a via parenteral está associada a alto risco de reações anafiláticas (CARVALHO et al., 2003). Os resultados apresentados demonstraram que o metamizol representou o analgésico mais prescrito entre os pacientes pré-termo e termo, todos para administração endovenosa e na frequência se necessário.

A falta de formulações orais adequadas para crianças geralmente é solucionada por meio da derivação de forma farmacêutica que pode comprometer o tratamento, por falta de estabilidade físico-química e microbiológica, de biodisponibilidade oral e acurácia de dose (FERREIRA et al., 2012).

As prescrições de medicamentos não disponíveis em doses mais baixas ou em formas farmacêuticas orais líquidas elevam o uso de medicamentos não licenciados, como é o caso do captopril, utilizado no tratamento de insuficiência cardíaca, espirolactona, vigabatrina e hidroclorotiazida (FERREIRA et al., 2012). Os resultados do presente estudo confirmam o uso elevado de medicamentos não licenciados e *off-label* na UTIN durante o período de internação hospitalar. Faz-se necessário a regulamentação do uso *off-label* e não licenciados em neonatos para a segurança dos pacientes e maior controle pelas agências reguladoras de medicamentos.

REFERÊNCIAS

ARRUÉ, A. M., NEVES, E. T., SILVEIRA, A., PIESZAK, G. M. *et al.* Caracterização da morbimortalidade de recém nascidos internados em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 3, n. 1, p. 86-92, 2013.

AVERY, G. B., FLETCHER, M. A., MACDONALD, M. G. **Neonatology: pathophysiology & management of the newborn**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;1999

CAPUCHO, C. H.; CARVALHO, F. D. ; CASSIANI, S. H. B. **Farmacovigilância: Gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente**.1ªed. São Paulo: Yendis; 2011: 1-127.

CARVALHO, C.G., RIBEIRO, M. R., BONILHA, M. M., FERNANDES JR, M., PROCIANOY, R.S., SILVEIRA, R. C. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 6, p. 465-470, 2012 .

CARVALHO, P. R. A., CARVALHO, C. G., ALIEVE, P. T., MANTINBIANCHO, J., TROTTA, E. A. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 5, p. 397-402, 2003.

CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I.. Unlicensed and off label drug use in neonates. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 80, n. 2, p. p142-p145, 1999.

COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

DI PAOLO, E. R., STOETTER, H., COTTING, J., FREY, P., GEHRI, M., BECK-POPOVIC, M. *et al.* . Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. **European Journal of Medical Sciences**, v. 136, n. 13-14, p. 218-222, 2006.

FERREIRA, L. A., IBIAPINA, C. C., MACHADO, M. G. P., FAGUNDES, E. D. T. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012 .

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Use off approved drugs for unlabeled indications**. FDA Drug Bull, Washington, v. 12, p. 4-5, 1982.

FREIRE, D. M. C.; CECATTI, J. G.; PAIVA, C. S. M. Correlação entre peso fetal estimado por ultrassonografia e peso neonatal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 1, p. 4-10, 2010

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; McPHEE, J. R.; GRAUDINS, L. V., WARD, R. L., CAMPBELL, T. J. *Off-label Use of Medicines: Consensus Recommendations for Evaluating Appropriateness*. **Medical Journal of Australia**, v. 185, n. 10, p. 544-548, 2006.

GONÇALVES, M.G., HEINECK, I. Frequência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 11-17, 2016.

KASSAR, S. B., MELO, A. M. C., COUTINHO, S. B., LIMA, M. C., LIRA, P. I. C. Fatores de risco para mortalidade neonatal, com especial atenção aos fatores assistenciais relacionados com os cuidados durante o período pré-natal, parto e história reprodutiva materna. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 3, p. 269-277, 2013.

LASS, J., KÄÄR, R., JÕGI, K., VARENDI, H., METSVAHT, T., LUTSAR, I. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. **European Journal of Clinic Pharmacology**, v. 67, n. 12, p. 1263-71, 2011.

LOUREIRO, C.V., NERI, E. D. R., DIAS, H. I., MASCARENHAS, M. B. J., FONTELES, M. M. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 4, n. 1, p. 17-21, 2013.

NEUBERT, A., LUKAS, K., LEIS, T., DORMANN, H., BRUNE, K., RASCHER, W. Drug utilisation on a preterm and neonatal intensive care unit in Germany: a prospective, cohort-based analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 66, n. 1, p. 87-95, 2010.

NOVAK, E.; ALLEN, P. J. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. **Pediatric Nursing**, v. 33, n. 1, p. 64, 2007.

OGUZ, S. S., KANMAZ, H. G., DILMEN, U. Off-label and unlicensed drug use in neonatal intensive care units in Turkey: the old-inn study. **International journal of clinical pharmacy**, v. 34, n. 1, p. 136-141, 2012.

PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. **European Journal of Pediatrics**, v. 164, n. 9, p. 552-558, 2005. doi: 10.1007/s00431-005-1698-8. Epub 2005 May 24. PMID: 15912383.

RAMA, A. C. R., VEIGA F., FIGUEIREDO, I. V., SOUSA, A., CARAMONA, M. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. Fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil- β -ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 3, p. 281-299, 2005.

BLANCO-REINA, E., MEDINA-CLAROS, A. F., VEGA-JIMÉNEZ, M. A., OCAÑA-RIOLA, R., MÁRQUEZ-ROMERO, E. I., RUÍZ-EXTREMERA, A. Drug utilization pattern in children and off-label use of medicines in a pediatric intensive care unit. **Medicina Intensiva**, v. 40, n. 1, p. 1-8, 2016.

SAAVEDRA, I. S., QUIÑONES, L. S., SAAVERA, M. B., SASSO, J. M., LEÓN, J. T., ROCO, A. A. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 79, n. 3, p. 249-258, 2008.

SILVA P. **Farmacologia básica e clínica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.

SILVEIRA, R. D. C., GIACOMINI, C., PROCIANOY, R.S. Seps e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 3, p. 280-290, 2010.

SOYAMA P. Pesquisas clínicas com crianças causam impasses éticos. Com ciência: **Revista Eletrônica de Jornalismo**. SBPC/Labjo. 2009; mar 15.

T' JONG, G., ELAND, I. A., STURKENBOOM, M. C., VAN DEN ANKER, J. N., STRICKER, B. H. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, n. 10, p. 701-705, 2003.

TURNER, S., NUNN, A. J., FIELDING, K., CHOONARA, I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatrica**, n. 88, n. 9, p.965-968, 1999

CAPÍTULO 2

TEOR DE ÁGUA EM DIFERENTES MARCAS DE MÉIS COMERCIALIZADAS NO BRASIL

Data de aceite: 01/06/2021

Roberto da Silva Gusmão

Docente no curso de graduação em farmácia e biomedicina – Universidade Anhanguera
Guarulhos - SP - Brasil

Vagner Santana Muslera

Aluno de graduação em farmácia -
Universidade Anhanguera
Guarulhos - SP - Brasil

Tacio Sousa Lima

Aluno de graduação em farmácia -
Universidade Anhanguera
Guarulhos - SP - Brasil

Aline Araújo dos Santos Viana

Aluno de graduação em farmácia -
Universidade Anhanguera
Guarulhos - SP - Brasil

Artur Eduardo Alves de Castro

Colaborador externo – Pós-Doutorando em Biotecnologia e Inovação em Saúde – Pirituba
São Paulo – SP - Brasil

RESUMO: Este trabalho foi realizado com o objetivo de verificar o teor de água em diferentes marcas de méis comercializados no Brasil e se estes seguem com rigor o que preconiza o ministério da agricultura e pecuária (MAPA). Os alunos do curso de farmácia da Universidade Anhanguera de Guarulhos fizeram uma busca minuciosa de referências bibliográficas que mencionasse sobre o tema, métodos analíticos e informações sobre os padrões de qualidade

dos méis comercializados no Brasil. Em seguida, foram adquiridas 20 marcas de méis comercializados no Brasil em diferentes estados e em seguida, fazendo uso de um refratômetro previamente calibrado foram realizadas as verificações dos teores de água nos produtos e suas marcas selecionadas. Notou-se durante a análise dos méis que algumas das marcas se mostraram fora do que é preconizado pelo MAPA. No entanto, a maioria das amostras atendeu satisfatoriamente aos requisitos de teor de água preconizados pelo MAPA. Das vinte marcas de méis analisados, três não atenderam aos níveis de qualidade em se tratando de umidade como era esperado. Concluiu-se, portanto, que, mesmo que a maioria das amostras analisadas tenham ficado dentro dos padrões de qualidade, este estudo sugere a intensificação na fiscalização de produtores de méis no Brasil e especial atenção dos beneficiadores de mel no que diz respeito aos testes de qualidade, uma vez que a umidade é de relevante importância por propiciar a proliferação de microrganismos que podem desencadear doenças de diversas etiologias. Além disso, teores de água acima dos limitados pelos órgãos regulatórios tanto pode sugerir fraude na quantidade adquirida pelo consumidor (pagando água ao preço de mel), quanto pode sugerir descontrole no processo produtivo desse alimento.

PALAVRAS-CHAVE: Mel, MAPA, Apíario, Refração, Qualidade.

ABSTRACT: This work was carried out with the objective of verifying the water content in different brands of honeys marketed in Brazil and

if they strictly follow what the Ministry of Agriculture and Livestock (MAPA) recommends. The students of the pharmacy course at Universidade Anhanguera de Guarulhos made a thorough search for bibliographic references that mentioned on the subject, analytical methods and information about the quality standards of honeys sold in Brazil. Then, 20 brands of honeys sold in Brazil in different states were purchased and then, using a previously calibrated refractometer, the water content of the products and their selected brands were checked. It was noted during the analysis of the honeys that some of the brands proved to be outside of what is recommended by MAPA. However, most of the samples satisfactorily met the water content requirements recommended by MAPA. Of the twenty brands of honeys analyzed, three did not meet the quality levels when it came to moisture as expected. It was concluded, therefore, that, even though most of the analyzed samples were within the quality standards, this study suggests the intensification in the inspection of honey producers in Brazil, since the humidity is of relevant importance for propitiating the proliferation of microorganisms that can trigger diseases of different etiologies. In addition, water levels above those limited by regulatory bodies may suggest fraud in the quantity purchased by the consumer (paying water at the price of honey), or may suggest lack of control in the production process of this food.

KEYWORDS: Honeys, MAPA, Apiary, Refraction, Quality.

RESUMEN: Este trabajo se llevó a cabo con el objetivo de verificar el contenido de agua en diferentes marcas de miel comercializados en Brasil y si son estrictamente recomendados por el Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAPA). Los estudiantes de farmacia de la Universidad Anhanguera de Guarulhos realizaron una búsqueda exhaustiva de las referencias bibliográficas que mencionaron sobre el tema, métodos analíticos e información sobre los estándares de calidad de miel comercializados en Brasil. Luego, si se vendieron 20 marcas de miel en Brasil en diferentes estados y luego se compraron, utilizando un refractómetro previamente calibrado, se verificó el contenido de agua de los productos y sus marcas seleccionadas. Durante el análisis de las muestras se observó que algunas de las marcas resultaron estar fuera del camino recomendado por MAPA. Sin embargo, la mayoría de los maestros cumplieron satisfactoriamente con los requisitos de contenido de agua recomendados por MAPA. De las veinte marcas que analicé, tres en la cumplieron con los niveles de calidad mientras se esperaba la humedad. Se concluyó, por lo tanto, que si la mayoría de las cosas analizadas estaban dentro de los estándares de calidad, este estudio sugiere la intensificación del monitoreo de mis propios productores en Brasil y una atención especial de mis procesadores en cuanto a cuánto la calidad de mis problemas de piel. pero la humedad es relevante porque promovió la proliferación de microorganismos que podrían desencadenar enfermedades de diferentes etiologías. Además, los niveles de agua por encima de los limitados por los organismos reguladores pueden sugerir un fraude en el precio comprado por el consumidor (pagar el agua al precio de mi dinero), el precio puede sugerir una producción descontrolada de este alimento.

PALABRAS CLAVE: Miel, MAP, Colmenar, Refracción, Calidad.

INTRODUÇÃO

Por ser uma fonte rica de energia, o mel apresenta destaque na economia do Brasil

e ao redor do mundo, pelo seu sabor característico, suas diversas aplicabilidades na culinária, na medicina e seu alto valor nutritivo. Pelo seu alto consumo, faz-se necessária a compreensão de como o mel é beneficiado, para que não ofereça riscos à saúde do consumidor e à qualidade do produto (Merabet, 2011).

Existem resoluções e normas que definem como devem ser os padrões de qualidade para alimentos. Com relação ao mel, devido à sua diversidade de origem, por conta das diferenças entre as regiões em que os apiários se encontram (tipos de florações, clima e manutenção das colmeias) não se consegue um total rigor de “padrão único de qualidade” ainda que a qualidade deva estar alinhada com a segurança de seus consumidores. Dentre as normas atualmente em vigor podemos citar uma que merece destaque, que é a resolução número 12, de 1978, instituída pela Comissão Nacional de Normas e Padrões para Alimentos (CNNPA), que conceitua o mel como sendo um produto natural, produzido por abelhas, a partir do néctar por elas extraído de plantas, transportado e manipulado (Merabet, 2011).

As flores são responsáveis pela produção de néctar ou exsudatos cuja composição é representada pelos açúcares, água e, em menor concentração, as proteínas, sais minerais, vitaminas e compostos voláteis (Merabet, 2011).

Segundo (Kuroishi, 2012), além do néctar produzido pelas flores, o mel pode ser uma combinação do néctar com secreções vivas deixadas por insetos sugadores sobre a planta. Além de ser um produto nutritivo, apresenta também características medicinais à saúde de seus consumidos.

Por outro lado, as abelhas desenvolvem um papel intimamente ligado à sobrevivência dos seres humanos por conta da fundamental polinização, que perpetua a produção diversificada da flora no planeta e existem mais de 400 espécies que foram catalogadas nos trópicos do planeta. O manejo do produto e das abelhas é algo relativamente fácil e requer cuidados estabelecidos em normas vigentes (Picanço, 2018)

A umidade do mel não é a única variável importante ao se pensar na extração de méis. Deve-se levar em consideração: cor, viscosidade, aroma, sabor, cristalização, entre outros parâmetros preconizados em legislação. É de suma importância atentar que a adição deliberada de água em méis pode afetar diretamente as características físico-químicas do produto, alterando sua viscosidade, sabor, cor, aroma, entre outros parâmetros (Picanço, 2018).

A presença de água em alimentos, sem a adição de conservantes apropriados, em quantidades aprovadas por lei, pode desencadear o crescimento de microrganismos, patogênicos ou não, em especial os fungos, que podem ser protagonistas, dentre outras, de nas infecções de caráter respiratório. Pensando nisso, as legislações vigentes estabeleceram para o Brasil que o teor aceitável de água em méis deve estar, no máximo, em 20% (Merabet, 2011).

O valor máximo de 20% de água em méis foi estabelecido uma vez que enzimas

presentes no produto desencadeiam um processo de fermentação realizado por leveduras culminando na perda das características organolépticas desejadas (Merabet, 2011).

A quantidade de água, não só em méis, mas em qualquer produto, pode interferir no tempo de prateleira deste, uma vez que se trata de um produto perecível e suscetível à contaminação microbiana (Merabet, 2011).

Segundo Souza (SOUZA, 2009), bolores, leveduras e coliformes podem ser encontrados em méis que apresentam alto teor de água em sua composição. Tais microrganismos podem causar problemas de saúde de diversas etiologias em seus consumidores uma vez que, além de adultos saudáveis, crianças, idosos e pessoas imunossuprimidas podem ter o produto incluso na sua alimentação, ou na suplementação alimentar, ou na composição de certos medicamentos.

Existem alguns ensaios microbiológicos bem disseminados no meio técnico quando se pensa em análise de méis e sua qualidade. Dentre as medidas mais bem difundidas no controle de qualidade é a tabela de *Hoskins* (SOUZA, 2009).

Segundo (Evangelista-Rodrigues, 2005), o mel deve passar por diversos métodos analíticos físico-químicos e microbiológicos tais como: quantificação do hidroximetilfurfural, teste de cinzas, acidez total, sólidos insolúveis em água e finalmente a verificação do teor de água no produto, objetivo deste trabalho.

Diante do exposto acima, este trabalho teve por premissa analisar o teor de água presente em 20 marcas diferentes de méis comercializados no Brasil e comparar os resultados com o que é preconizado em legislação (MAPA, 2000).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas 20 diferentes marcas de méis produzidas ao redor do Brasil em seus diferentes estados para haver uma amostragem mais heterogênea possível como é possível visualizar na fig. 1. Os produtos foram selecionados de maneira aleatória e obtidos em São Paulo – capital - em diferentes endereços comerciais. Dentre os estados de onde as amostras foram oriundas podemos citar: Rio Grande do Sul (1 amostra), Santa Catarina (2 amostras), Paraná (1 amostra), São Paulo (4 amostras), Mato Grosso do Sul (1 amostra), Espírito Santo (1 amostra), Goiás (1 amostra), Mato Grosso (1 amostra), Bahia (1 amostra), Alagoas (1 amostra), Pernambuco (1 amostra), Rio Grande do Norte (1 amostra), Piauí (2 amostras), Pará (1 amostra) e Amazonas (1 amostra) totalizando 20 amostras coletas no Brasil.

As amostras foram transportadas de maneira segura em caixas de isopor, identificadas com o nome do fabricante, lote, data de fabricação, data de validade e especificações inerentes à qualidade do mel adquirido.



Figura 1 – Regiões onde as amostras de méis foram selecionadas para realização deste estudo

Fonte: Arquivo pessoal

Os nomes dos fabricantes foram preservados (sigilo) uma vez que o objetivo deste trabalho não foi fiscalizar produtores e sim observar a conformidade desses às normas estabelecidas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA).

Ao chegarem ao laboratório, as embalagens foram higienizadas externamente com álcool 70% e posteriormente identificadas com as seguintes informações como demonstra a tabela 01: marca do produto, local onde foi produzido, lote, fabricação e validade como mostra modelo de protocolo de admissão de amostras de méis.

PROTOCOLO DE ESTUDO DE UMIDADE EM MÉIS

Número da amostra:	XXXXXXXXXXXXXXXXXX	Estudo número:	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Produto:	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	Marca:	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Fabricado em:	DD/MM/AAAA	Validade:	DD/MM/AAAA
Lote:	DD/MM/AAAA	Data Amostragem:	DD/MM/AAAA
Temperatura de aquecimento: XX°C			
Refratômetro utilizado:			
Marca:	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	Modelo:	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
Série:	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	Obs:	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Tabela 1 – Etiqueta utilizada na identificação das amostras de méis analisadas

Fonte: Arquivo pessoal

As etiquetas (fig. 1) foram anexadas em livro ATA para serem suscetíveis de replicação caso seja necessário e registrar a existência de desvios de especificação.

Foram pesados 10 gramas de mel das diferentes marcas que foram transferidos para béqueres de 100ml e, na sequência, devidamente numerados e tampados com filme plástico. Em seguida, as amostras de méis foram levadas ao banho-maria (Marca *Fisatom*, Modelo 557, Série 652093, potência 1200W e tensão 115 volts) por 5 minutos. O banho-maria foi aquecido a 80°C para facilitar coleta das amostras com a pipeta de *pasteur* e a sua distribuição sobre o prisma do refratômetro.

Antes do início das análises o refratômetro foi calibrado com água destilada em temperatura ambiente de 20°C, conforme manual de instruções do equipamento.

Com uma pipeta de *pasteur* foram gotejadas entre 2 e 3 gotas de amostra de méis sobre o prisma do refratômetro da marca *Atago* e posteriormente protegidas pelo *flap* de proteção do prisma.

Entre as amostras analisadas, o refratômetro foi higienizado com álcool 70% para evitar contaminações cruzadas ou interferentes na leitura.

O prisma do refratômetro foi direcionado para a luminária fluorescente 1311 *Lux* (lm = lúmen/m²) para que as informações do teor dos méis fossem fornecidas pelo monóculo. Os valores foram anotados/fotografados e posteriormente comparados com os valores preconizados em legislação.

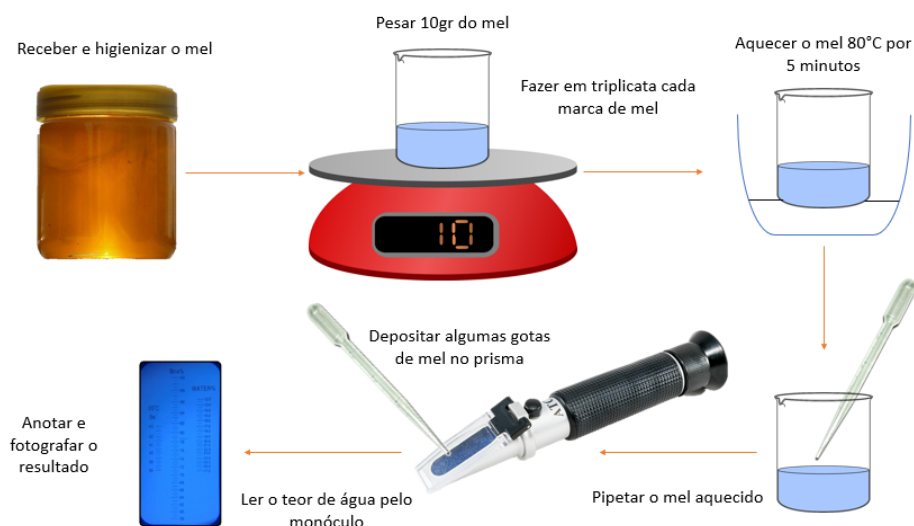


Figura 2 – Passo a passo do estudo

Fonte: Arquivo pessoal

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises de refração foram realizadas em triplicata como mostra a tabela 2. Os resultados obtidos geraram uma média simples.

Amostra	Região do Brasil	1ª análise Teor de água	2ª análise Teor de água	3ª análise Teor de água	Média de teor de água
1	Brotas/ SP	17,5%	17,5%	17,8%	17,6%
2	Içara/ SC	18,0%	18,1%	18,2%	18,1%
3	Garça/ SP	17,0%	16,8%	17,0%	17,0%
4	Campo alegre de Lourdes/ PI	17,5%	17,5%	17,5%	17,5%
5	Chapada Diamantina/ BA	18,5%	18,5%	18,5%	18,5%
6	Pantanal - MT	17,5%	17,5%	17,5%	17,5%
7	Maringá/ PR	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
8	Aracruz/ ES	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
9	Santa Bárbara, PA	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
10	Rio Brillhante/ MS	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
11	Campinas/ SP	22,0%	22,0%	22,0%	22,0%
12	Cotia/ SP	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
13	Goiânia/ GO	21,5%	21,5%	21,5%	21,5%
14	Manaus/ AM	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
15	Monte Negro/ RS	18,0%	18,0%	18,0%	18,0%
16	Itajaí/ SC	22,0%	22,0%	22,0%	22,0%
17	Natal/ RN	16,5%	16,5%	16,5%	16,5%
18	Assunção do Piauí/ PI	17,0%	17,0%	17,0%	17,0%
19	Arapiraca/ AL	17,0%	17,0%	17,0%	17,0%
20	Araripina - PE	16,5%	17,0%	16,0%	16,5%

Tabela 2 – Sequência de amostras analisadas, região e teor de água encontrado durante a análise

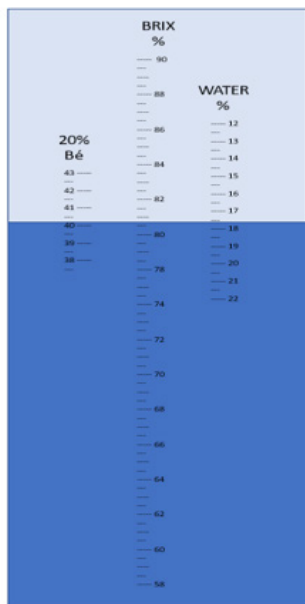
Fonte: Arquivo pessoal

As amostras foram numeradas de 1 a 20 representando as cidades de origem dos méis e seus respectivos estados. A tabela 2 mostra o teor de água encontrado nos méis analisados em triplicata e respectivas médias.

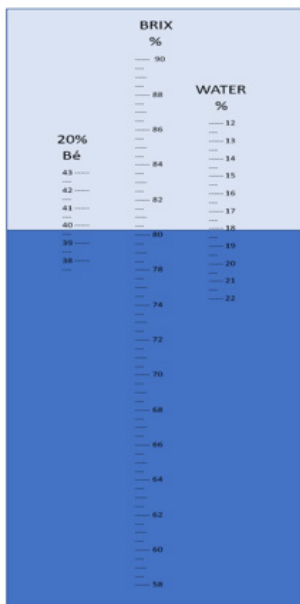
Amostra	Região do Brasil	Teor máximo de água	Teor de água encontrado
1	Cidade de Brotas/ SP	20,0%	17,8%
2	Içara/ SC	20,0%	18,0%
3	Garça/ SP	20,0%	17,0%
4	Campo alegre de Lourdes/ PI	20,0%	17,5%
5	Chapada Diamantina/ BA	20,0%	18,5%
6	Pantanal/ MT	20,0%	17,5%
7	Maringá/ PR	20,0%	18,0%
8	Aracruz/ ES	20,0%	18,0%
9	Santa Bárbara, PA	20,0%	18,0%
10	Rio Brilhante/ MS	20,0%	18,0%
11	Campinas/ SP	20,0%	22,0%
12	Cotia/ São Paulo	20,0%	18,0%
13	Goiânia/ GO	20,0%	21,5%
14	Amazonas/ AM	20,0%	18,0%
15	Monte Negro/ RS	20,0%	18,0%
16	Itajaí/ SC	20,0%	22,0%
17	Natal/ RN	20,0%	16,5%
18	Assunção do Piauí/ PI	20,0%	17,0%
19	Arapiraca/ Al	20,0%	17,0%
20	Araripina – PE	20,0%	16,5%

Tabela 3 – Sequência de amostras analisadas, região e teores de água preconizado pelo MAPA comparados aos teores de água encontrado em cada amostra de mel.

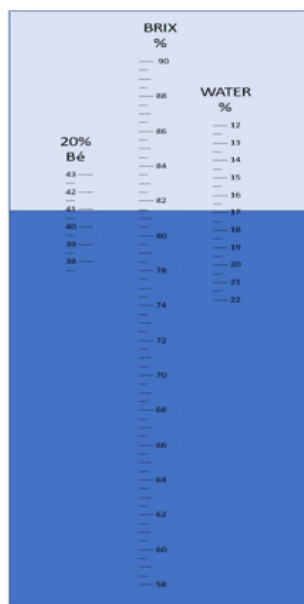
Fonte: Arquivo pessoal



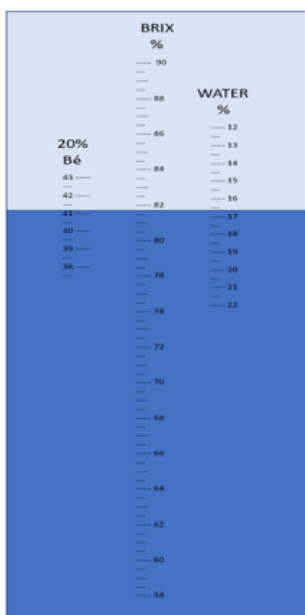
Cidade de Brotas - SP



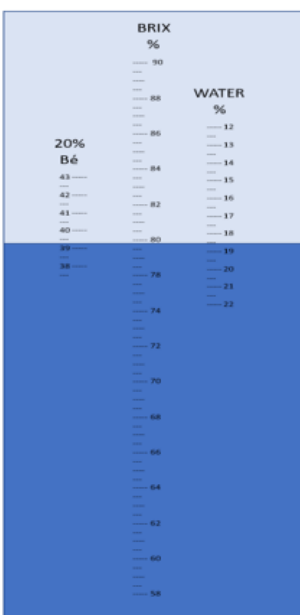
Içará - SC



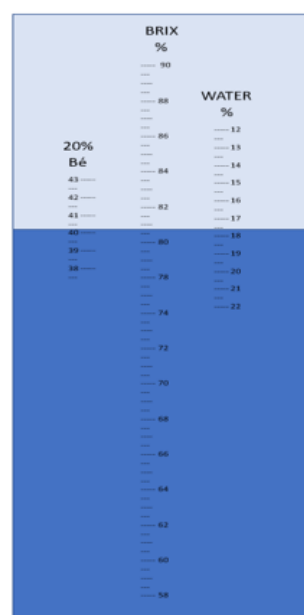
Garça - SP



Campo Alegre de Lourdes - PI



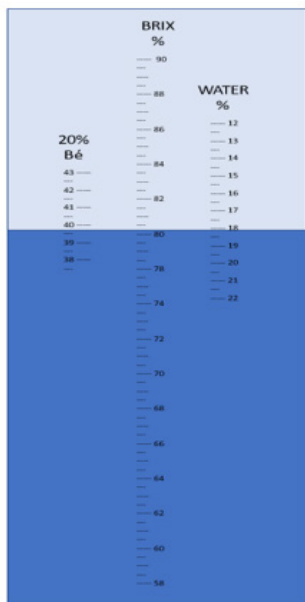
Chapada Diamantina - BA



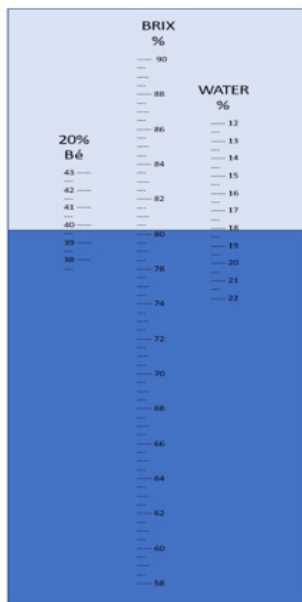
Pantanal - MT

Figura 03 – Refratogramas obtidos durante o estudo

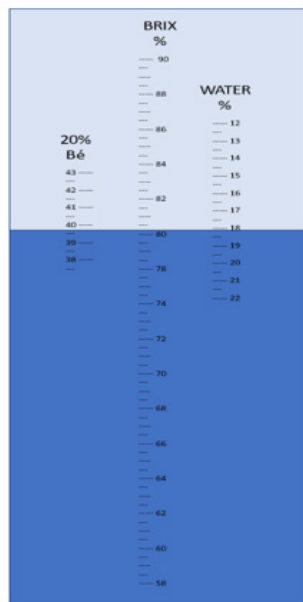
Fonte: Arquivo próprio



Maringá - PR



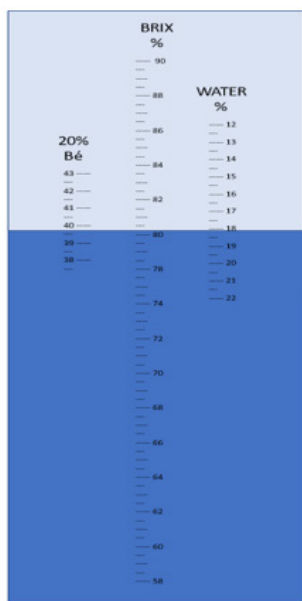
Aracruz - ES



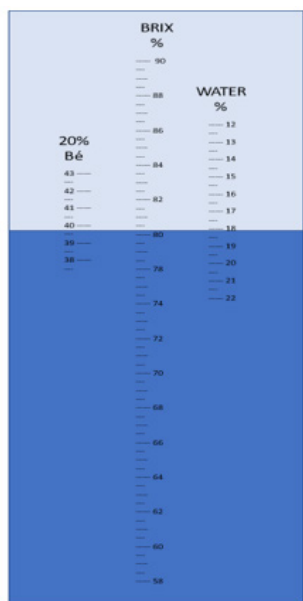
Santa Bárbara - PA



Rio Brillante - MS



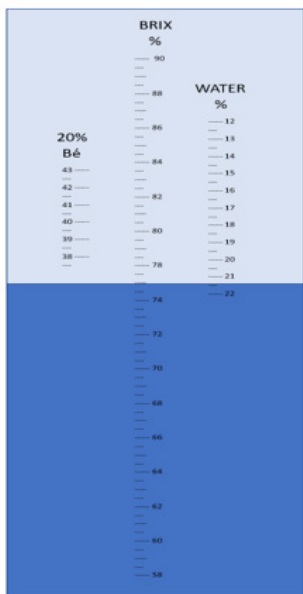
Campinas - SP



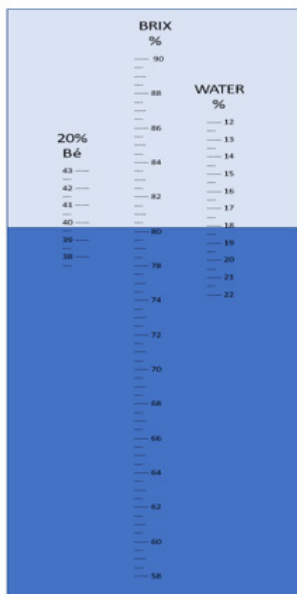
Cotia - SP

Figura 04 – Refratogramas obtidos durante o estudo

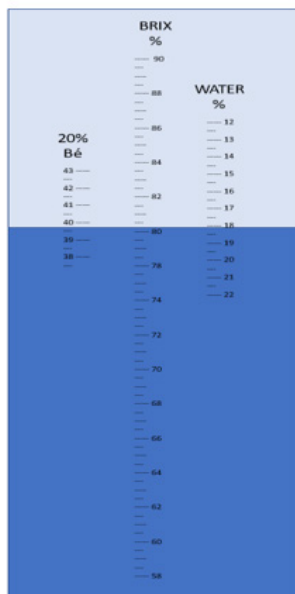
Fonte: Arquivo próprio



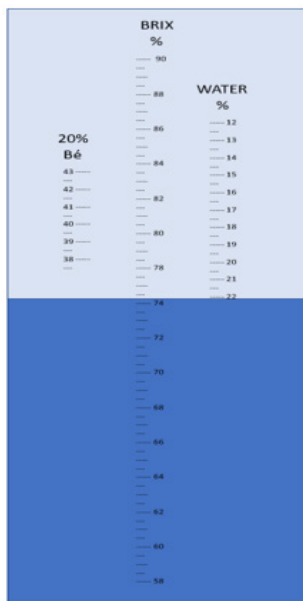
Goiânia - GO



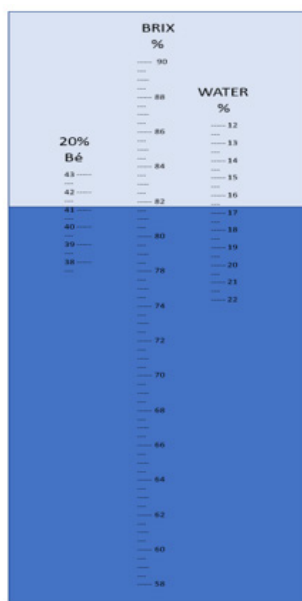
Amazonas - AM



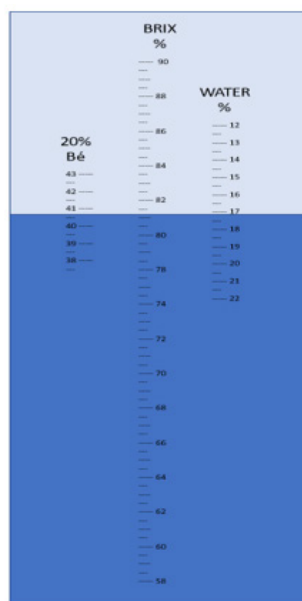
Monte Negro - RS



Itajaí - SC



Natal - RN



Assunção do Piauí - PI

Figura 05 – Refratogramas obtidos durante o estudo

Fonte: Arquivo próprio

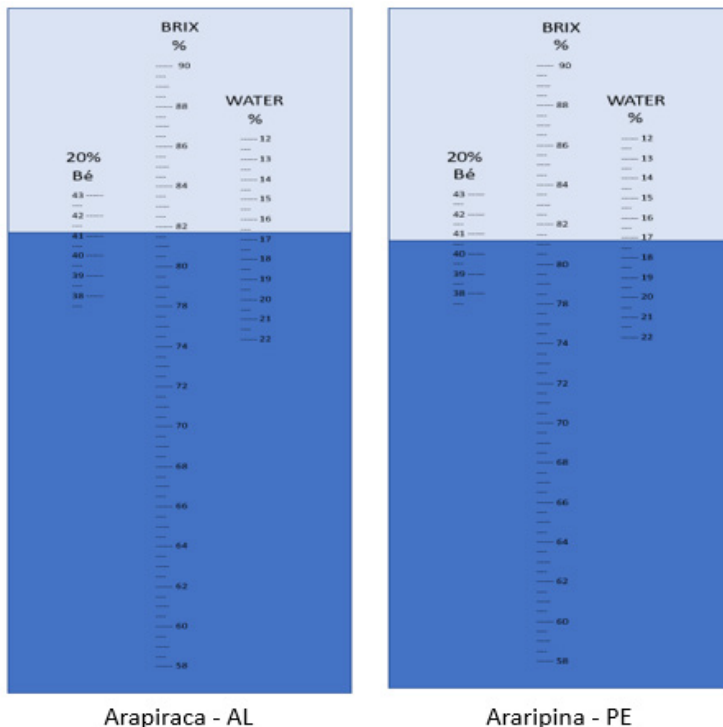


Figura 06 – Refratogramas obtidos durante o estudo

Fonte: Arquivo próprio

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no estudo, fica notória a necessidade de aumentar a conscientização de alguns produtores de méis brasileiros, uma vez que a quantidade de água encontrada em algumas amostras estão acima do especificado na legislação vigente.

Estatisticamente, das 20 marcas de méis analisadas, 15% delas apresentaram teor de umidade fora dos critérios de aceitabilidade expressa pelo MAPA, o que pode levar a sanções deste órgão a tais beneficiadores.

A falta de boas práticas de fabricação (BPF), ausência de conhecimento no manejo, preparação técnico-profissional insatisfatória e baixo investimento no setor apicultor pode expor consumidores a produtos fora de padrões de qualidade que podem originar prejuízos à saúde humana. (SOUZA, 2009)

Acompanhar os processos em todas as etapas de produção gera confiabilidade, rastreabilidade, segurança e consolidação da organização no mercado, além de gerar confiança no consumidor.

AGRADECIMENTOS

Somos imensamente gratos pela participação especial dos alunos Leonardo Canuto Cappobianco e Thiago Borges Coelho pela integral participação neste trabalho.

Seria impossível não agradecer as técnicas do laboratório multidisciplinar da Universidade Anhanguera de Guarulhos, Fabiana Silva Paulino Barros e Letícia Aline Oliveira que conduziram a preparação do experimento de maneira impecável dando motivação aos alunos para a realização deste trabalho acontecer de maneira objetiva.

O engenheiro Reginaldo Mitsuo Iwamoto teve fundamental importância na revisão deste trabalho e por este motivo nossos agradecimentos a ele merece um patamar de destaque.

Temos plena gratidão a empresa Plan Pharma Consultoria e Treinamento que subsidiou o estudo fornecendo os méis que foram analisados pelos alunos como parte de aula prática de controle de qualidade.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 11, de 20 de outubro de 2000. Regulamento Técnico de identidade e qualidade do mel. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 23 out. 2000. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegisconsulta/servlet/VisualizarAnexo?id=1690>>. Acesso em: 11 de mar. 2021.

Alvim, N. C. (2004). O MEL E SUAS CARACTERÍSTICAS. *REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA*, 1-7.

Camargo¹, R. C. (2017). Mel de abelhas sem ferrão: proposta de regulamentação. *Brazilian Journal of Food Technology*, 1-7.

Evangelista-Rodrigues, A. (2005). Análise físico-química dos méis das abelhas *Apis mellifera* e *Melipona scutellaris* produzidos em duas regiões no Estado da Paraíba. *Ciência Rural*, 1166-1171.

Hoskins, L. M. Clinical Validation, Methodologies for Nursing Diagnoses Research. In: CARROL-JOHNSON, R.M. (ed.). *Classification of Nursing Diagnoses: Proceedings of the Eighth Conference*. Philadelphia: Lippincott, 1989. p. 126-31.

Kuroishi, A. M. (2012). Avaliação da cristalização de mel utilizando parâmetros de cor e atividade de água. *Brazilian Journal of Food Technology*, 84-91.

MEIRELES, S. (2013). MEL: PARÂMETROS DE QUALIDADE E SUAS IMPLICAÇÕES PARA A SAÚDE. *SynThesis Revista Digital FAPAM*, 207-219.

Menezes, B. d. (2018). AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE MÉIS DE ABELHAS AFRICANIZADAS E SEM FERRÃO NATIVAS DO NORDESTE DO ESTADO DO PARÁ. *CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS*, 1-13.

Merabet, L. P. (2011). DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DE ÁGUA, TEOR DE UMIDADE E PARÂMETROS MICROBIOLÓGICOS EM COMPOSTOS DE MÉIS. *Revista Brasileira de Economia Doméstica*, 213-232.

Picanço, Y. d. (2018). ANÁLISE DE ATIVIDADE DE ÁGUA E UMIDADE NA QUALIDADE DO MEL PRODUZIDO EM COMUNIDADES DA RESERVA EXTRATIVISTA TAPAJÓS - ARAPIUNS, SANTARÉM, PARÁ. *AGROECOSSISTEMAS*, 1-10.

CAPÍTULO 3

SELF-MEDICATION PROFILE AMONG UNIVERSITY STUDENTS

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 31/03/2021

Apoliana Souza Sanches da Silva

Federal University of Mato Grosso do Sul,
Faculty of Pharmaceutical Sciences Food
and Nutrition, Pós-Graduate Program in
Pharmaceutical Sciences
Campo Grande - MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/8773163641383569>

Bianca Rodrigues Acácio

Federal University of Mato Grosso do Sul,
Faculty of Pharmaceutical Sciences Food
and Nutrition, Pós-Graduate Program in
Pharmaceutical Sciences
Campo Grande - MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/0296898838209956>

Erica Freire Vasconcelos-Pereira

Federal University of Mato Grosso do Sul;
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Food and
Nutrition; Pharmacy School Prof^a Ana Maria
Cervantes Baraza
Campo Grande - MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/1765903640932915>

Cristiane Munaretto Ferreira

Federal University of Mato Grosso do Sul;
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Food and
Nutrition; Pharmacy School Prof^a Ana Maria
Cervantes Baraza
Campo Grande - MS, Brazil
Federal University of Mato Grosso do Sul,
Faculty of Pharmaceutical Sciences Food
and Nutrition, Pós-Graduate Program in
Pharmaceutical Sciences
Campo Grande - MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/4650193716072397>

Vanessa Marcon de Oliveira

Federal University of Mato Grosso do Sul;
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Food and
Nutrition; Pharmacy School Prof^a Ana Maria
Cervantes Baraza
Campo Grande - MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/0173858878702305>

Vanessa Terezinha Gubert

Federal University of Mato Grosso do Sul;
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Food and
Nutrition; Pharmacy School Prof^a Ana Maria
Cervantes Baraza
Campo Grande - MS, Brazil
Federal University of Mato Grosso do Sul,
Faculty of Pharmaceutical Sciences Food
and Nutrition, Pós-Graduate Program in
Pharmaceutical Sciences
Campo Grande - MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/0350633898432206>

Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

Federal University of Mato Grosso do Sul;
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Food and
Nutrition; Pharmacy School Prof^a Ana Maria
Cervantes Baraza
Campo Grande - MS, Brazil
<http://lattes.cnpq.br/7038719270161251>

ABSTRACT: OBJECTIVE: To identify the profile of self-medication in university students.
METHODS: This cross-sectional study was conducted from November 2013 to February 2014 at two universities in Campo Grande, which is the capital city of Mato Grosso do Sul, Brazil. A self-administered questionnaire was used as the primary method to obtain data. A Chi-

square test was applied to test the associations between variables and the practice of self-medication, and a p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant. An odds ratio (OR) was calculated after analysis of the associations, with a 95% confidence interval (CI 95%). The Anatomical Therapeutic Chemical Classification was used to group the drugs that were analyzed. **RESULTS:** The subjects of this study were 1853 college students. Of these, 78% (1352) had used one or more types of medicine within 15 days prior to filling out the survey, and 71.6% (968) were self-medicated. Male students, individuals under the age of 21, and students just entering college showed distinct self-medication behavior ($p \leq 0.05$). One of the main reasons that led students to self-medicate was pain (88.6%). Painkillers were the most common drug consumed by college students, followed by hormonal contraceptives and anti-inflammatory drugs. **CONCLUSIONS:** The university experience had a positive influence on the self-medication habits of students. In the semester at the beginning of the year, students exhibited higher rates of self-medication compared to students in the second semester. The high prevalence of drug consumption was restricted to prescriptions being used for self-medication purposes, demonstrating that education should be incorporated to teach students about the risks and benefits of medicine use.

KEYWORDS: Medicine use. Students. Non-prescription medicines.

PERFIL DE AUTOMEDICAÇÃO ENTRE ESTUDANTES UNIVERSITÁRIOS

RESUMO: OBJETIVO: Identificar o perfil da automedicação em estudantes universitários.

MÉTODOS: Estudo transversal realizado no período de novembro de 2013 a fevereiro de 2014 em duas universidades de Campo Grande, capital de Mato Grosso do Sul, Brasil. Um questionário autoaplicável foi usado como o método principal para obter dados. O teste do Qui-quadrado foi aplicado para testar as associações entre as variáveis e a prática de automedicação, e um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Após a análise das associações, foi calculado um odds ratio (OR), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A Anatomical Therapeutic Chemical Classification foi utilizada para agrupar os medicamentos analisados. **RESULTADOS:** Os sujeitos deste estudo foram 1.853 estudantes universitários. Destes, 78% (1352) haviam usado um ou mais tipos de medicamentos nos 15 dias anteriores ao preenchimento da pesquisa e 71,6% (968) se automedicaram. Estudantes do sexo masculino, menores de 21 anos e estudantes recém-ingressados na faculdade apresentaram comportamentos distintos de automedicação ($p \leq 0,05$). Um dos principais motivos que levaram os alunos a se automedicarem foi a dor (88,6%). Os analgésicos foram os medicamentos mais consumidos pelos universitários, seguidos dos anticoncepcionais hormonais e dos antiinflamatórios. **CONCLUSÕES:** A experiência universitária influenciou positivamente os hábitos de automedicação dos estudantes. No semestre do início do ano, os alunos apresentaram maiores taxas de automedicação em relação aos alunos do segundo semestre. A alta prevalência de consumo de medicamentos restringiu-se às prescrições de uso para automedicação, demonstrando que a educação deve ser incorporada para ensinar os alunos sobre os riscos e benefícios do uso de medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Uso de medicamentos. Alunos. Medicamentos sem receita.

1 | INTRODUCTION

The population of young adults who attend college are usually healthy. However, they are exposed daily to risk factors, such as stress, intense workloads, and intellectual effort, that can interfere with their quality of life. On the other hand, this group is privileged in terms of knowledge, access to information, and critical thinking, which can enable them to make a great impact on the community where they live (ANGONESI; SEVALHO 2010) .

Nowadays, medications are seen as health-promoting products, and they are widely broadcasted in the media as consumer products, creating a demand that is higher than the needs of users (MARTINS et al., 2002). Several factors, such as medicalization, mass advertising, and pharmaceutical industry strategies, promote the misuse of medicine and contribute to Brazil to be one of the top 10 most consumed markets for pharmaceutical products (AQUINO et al., 2010; BRASIL, ANVISA, 2009; OGAWA et al., 2001).

The São Paulo Pharmaceutical Industries Union (SINDICATO DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS DE SÃO PAULO 2012) exhibited a 337% growth in the Brazilian medicine market from 2003 to 2012. Similarly, to reinforce these numbers, the Pharmaceutical Research Industry Association experienced a growth of 11.0% and 11.4% in 2013 and 2014, respectively (INTERFARMA, 2014). One of the major factors contributing to these yearly increases is the inappropriate use of medicines (WHO, 2012).

In Brazil, at least 35% of medicines are purchased as self-medication (AQUINO et al., 2010; BRASIL, ANVISA, 2009; OGAWA et al., 2001). The World Health Organization considers self-medication as a method to reduce patient and health care system costs. However, this is only possible when the public is adequately educated so that citizens have the ability to perform this practice effectively and safely (WHO, 2010).

Thus, this study aimed to identify the profile of self-medication in university students.

2 | METHODOLOGY

A cross-sectional and descriptive study was conducted, guided by the Strengthening of Observational Studies in Epidemiology Reports (STROBE) tool, from November 2013 to February 2014, with university students from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil.

The study included students from 20 undergraduate courses (Veterinary Medicine, Zootecnics, Biological Sciences, Nursing, Pharmacy, Physiotherapy, Nutrition, Physical Education, Administration, Architecture and Urbanism, Law, Philosophy, History, Journalism, Letters, Pedagogy, Psychology, Engineering, Computer Engineering, and Sanitary and Environmental Engineering). These students were grouped into Agrarian and Earth Sciences, Biological and Health Sciences, Human and Social Sciences, and Engineering disciplines according to the electronic classification adopted by the Brazilian Coordination for the Improvement of Higher Education Level (CAPES).

The study included students who were regularly enrolled in the above-mentioned

courses of two universities, one public and one private, who were attending the first or last semester of the respective courses and age ≥ 18 years. All subjects consented to participate in the study by signing the Informed Consent Form (ICF). Indigenous people and pregnant women were excluded.

Information was collected by the means of a previously validated semi-structured questionnaire that addressed sociodemographic and economic issues (age, gender, income) and questions about drug use in the 15 days (prescribed and non-prescribed) prior to data collection. Self-medication was considered as all self-reported medications and use of medication recommended by relatives, neighbors, friends, store clerks, or others not qualified to prescribe [9]. Participants were randomly selected and approached in common areas and courtyards of the universities.

The number of students was provided by each university. The definition of the sample was stratified according to the criterion of representativeness of each course in relation to the total number of students in each area of knowledge. The number of students was subjected to a sample calculation using the sample size calculator tool of raosoft.com. After obtaining the total representative sample, the number was distributed proportionally among the selected courses and among the newcomers and graduating students in each course.

The analyses of the data obtained were performed by the MiniTab software. Descriptive analyses were conducted with measures of central tendency and sample dispersion. The Chi-square tests with Yates correction were applied to test the associations between the analyzed variables and the practice of self-medication. A $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. Following analysis of the associations, odds ratios (OR) were calculated, with a 95% confidence interval (95% CI).

Drugs were classified up to the third level (pharmacological subgroup) of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification.

The research project was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Mato Grosso do Sul (Consubstantiated Opinion No. 438,356 on October 28, 2013), in accordance with Resolution No. 466/12 of the National Health Council.

3 | RESULTS

The questionnaire was answered by 1853 college students. There was a higher proportion of students that were female (56.9%), under 21 years old (49.0%), single (86.6%), with a family income between USD 1,179.13 and USD 2,947.82 (33.5%), belonging to the area of Biological Sciences and Health (27.3%), and entering higher education (66.9%). The age of participants ranged from 18 to 62 years (Table 1).

Profile Data	Total		Self-Medication				p
	%	n	Yes		No		
			n = 977		n = 383		
			%	n	%	n	
Gender							
Male	43.0	796	78.6	362	21.4	98	<0.01
Female	56.9	1054	68.2	612	31.8	285	
No information*	0.2	3	-	3	-	0	
Renda Familiar							
< USD 589.56	14.2	263	71.4	140	28.6	56	0.70
USD 589.57 to USD 1,179.12	21.3	395	70.2	198	29.8	84	
USD 1,179.13 to USD 2,947.82	33.5	620	74.8	342	25.2	115	
USD 2,947.83 to USD 5,895.64	19.1	354	71.6	187	28.4	74	
> USD 5,895.65	7.9	146	72.1	80	27.9	31	
No information *	4.0	75	-	30	-	23	
Age							
<21	49.0	908	76.3	473	26.7	172	0.01
21 to 23	29.4	545	74.6	315	25.4	107	
>23	21.3	394	64.4	188	35.6	104	
No information *	0.3	6	-	1	-	0	
Marital status							
Married	8.9	164	61.9	73	38.1	45	0.08
Divorced	0.8	15	75.0	9	25.0	3	
Single	86.6	1604	73.1	855	26.9	315	
Others	3.1	57	71.4	35	28.6	14	
No information *	0.7	13	45.5	5	54.5	6	
Knowledge area							
Biological and Health Sciences	27.3	505	74.8	299	25.3	101	0.12
Other areas **	72.7	1348	70.6	678	29.4	282	
Semester							
Initial	66.9	1240	81.5	640	18.5	145	<0.01 ¹
Final	16.8	613	58.6	337	41.4	238	

* Indicates invalid or unanswered responses; ** Agricultural and Earth Sciences, Humanities and Social Sciences, and Engineering.

¹Odds Ratio (OR): 3.11 (2.43–3.98) IC: 95%

Table 1: Epidemiological and sociodemographic profile of the sample (n = 1853).

Regarding the use of medication in the 15 days prior to the filling out the questionnaire, 73.4% (1360/1853) stated that they had used medication. Of these, 71.8% (977/1360) reported using self-medication, and 28.2% (383/1360) reported using prescription drugs.

Male subjects that were under 21 and newcomers to the undergraduate program showed a significantly different behavior from the profiles of other students regarding self-medication ($p \leq 0.01$) (Table 1). An odds ratio was applied to confirm the relationship between the course period and self-medication, and these results suggested that the undergraduate students (OR = 3.11) had an increased risk of self-medication.

Of the college students who self-medicated, 63.6% (621/977) reported using only their knowledge about the drug, 32.8% (320/977) did not have the time to seek medical attention, 5.3% (52/977) had difficulty accessing the public health network, 5.5% (54/977) used because of advertising, and 5.3% (52/977) used because of other factors. There was a statistically significant association ($p \leq 0.01$) between self-reported drug knowledge in undergraduate students in Biological and Health Sciences and undergraduate students who were in the initial semester of the course. They were also found to have an OR = 1.48 and OR = 2.68, respectively (Table 2).

	Self-reported Drug Knowledge				p	OR
	Yes n = 621		No n = 356			
	%	N	%	N		
Knowledge area						
Biological and Health Sciences	69.7	209	30.3	91	0.01	1.48 (1.10–1.98)
Other areas **	60.9	412	39.1	265		
Semester						
Initial	70.1	493	29.9	210	<0.01	2.68 (2.01–3.56)
Final	46.7	128	53.3	146		

* Agricultural and Earth Sciences, Humanities and Social Sciences, and Engineering.

Table 2: Association between self-reported knowledge about medicines among university students who self-medicated in relation to knowledge areas and period in the courses (n = 977).

Among the reasons that led college students to self-medicate, pain (88.6%) was the highest, followed by other factors (11.4%), such as studying, sleeping, stress, presenting of academic papers, and others.

The number of drugs used by students ranged from 1–8, with 32.5% (602/1360) using only one drug, 39.7% (734/1360) using 2–5 drugs, and 1.3% (24/1360) using ≥ 6 medications.

A total of 2,737 medications were used with a mean of 1 ± 1.36 medications per student. Of these, 55.7% (1525) were by self-medication with a mean of 1.6 ± 0.87 per student.

Of the 1525 that were used as self-medication, there was a high prevalence of analgesics and antipyretics (35.4%), centrally acting muscle relaxants (14.2%), and hormonal contraceptives (9.9%) (Table 3).

Description	ATC	% (n)
Analgesics and Antipyretics	N02B	35.4 (541)
Muscle Relaxants - Central Action Agents	M03B	14.2 (217)
Hormonal contraceptives for systemic use	G03A	9.9 (151)
Non-Steroidal Anti-Inflammatory and Antirheumatic	M01A	6.2 (93)
Antihistamines for systemic use	R06A	3.7 (57)
Antiandrogens	G03H	3.6 (55)
Belladonna derivatives	A03B	2.7 (41)
Antispasmodics in combination with analgesics	A03D	2.5 (37)
Antacids	A02A	1.8 (27)
Drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux	A02B	1.8 (27)
Others*	-	18.2 (279)

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; * Pharmacological groups that are not part of the 10 most cited.

Table 3: Most used pharmacological groups by self-medication according to ATC classification (n = 1525).

4 | DISCUSSION

The characterization of medication use guides educational interventions and programs aimed at promoting the safe use of medicines, identifying inappropriate consumption practices, and the factors that support them (SAWALHA, 2008; who, 2003).

This research showed a high prevalence of self-medication in university student populations. These results were similar to other studies that indicated an association between the practice of self-medication and the educational level of the population (ALBASHTAWY et al., 2015; KLEMENC-KETIS; HLADNIK; KERSNIK; 2010).

Studies suggest that family income is directly proportional to self-medication, that is, the higher the income, the higher the prevalence of self-medication. However, the data obtained in this study contradicted this idea since there was no difference in the pattern of drug use between students with different family incomes (SILVA et al., 2011).

The higher prevalence of self-medication in males found in this study was different from similar studies that identified a higher prevalence of this practice among women (SILVA et al., 2011; OSEMENE; LAMIKANRA; 2012). It is suggested that culturally, men are less interested in seeking help from qualified professionals, especially when it comes to minor disorders, and therefore they solve their health problems through self-medication.

Most academics have attributed drug knowledge as the main reason for self-medication. Due to the inherent knowledge obtained in Biological and Health Sciences, university students studying in this discipline believe that they have a greater knowledge about the drug. However, this factor did not significantly influence the practice of self-

medication, as suggested by Souza et al. When analyzing the association between self-medication and the course period, the results showed a higher prevalence of self-medication among university students in the initial semesters.

Pain was the main factor contributing to the use of self-medication, which has also been suggested by several other studies (SAWALHA, 2008; KLEMENC-KETIS; HLADNIK; KERSNIK; 2010). Drugs used to treat symptoms of minor pain were the most consumed by college students, followed by drugs used to relieve colic, aches and pains, headaches, and muscle aches. These drugs are sought due to their easy access, low cost, and fast symptom relief (AQUINO; BARROS; SILVA; 2010; SAWALHA, 2008). In Brazil, despite the advice of National Health Surveillance Agency and other agencies on the possible side effects of inappropriate analgesic use, many are considered Over the Counter (OTC) (BRASIL, ANVISA, 2016), and are thus available to users (WHO, 2010; CABRITA et al., 2001; KARAMIL et al., 2018). However, this does not mean that they are given with pharmaceutical guidance for safe use.

Hormonal contraceptives were largely consumed by self-medication. Importantly, these are not OTCs. However, a prescription is not mandatory, which may lead to their inappropriate sale and consumption (CABRITA et al., 2001). Hormonal contraceptives represent a landmark of female freedom, but besides the common side effects, such as fluid retention, headache, mood alteration, and body weight increase, many do not recognize that they can also cause thrombolytic events, atherosclerosis, and increased blood pressure and glycemic levels (KARAMIL et al., 2018; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISELEY-COX; 2015).

Many college students have a habit of self-medicating. The present study identified single factors contributing to the use of self-medication by university students. This practice was less prevalent among undergraduate students in the last semester of their programs, whereas students in their first semester practiced self-medication more often and only referred to those who know the drugs for their information. This finding may be related to the experience and knowledge gained during graduation, which provides awareness of the risks of self-medication to university students.

The high prevalence of prescription-only drugs being used by self-medication demonstrates that education and knowledge are essential. Educators and students must intentionally encompass this theme and incorporate it into educational practices to convey information, risks, and benefits of medicine use.

FUNDING

This work was supported in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001 and Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

REFERENCES

ALBASHTAWY M., BATIHA A-M., TAWALBEH L., TUBAISHAT A., ALAZZAM M. Self-Medication Among School Students. **The Journal of School Nursing**, v. 31, p. 110-116, 2015.

ANGONESI, D., SEVALHO, G. Pharmaceutical Care: conceptual and critical basis to a Brazilian model. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15(Suppl. 3), 3603-3614, 2015

AQUINO, D.S., DE BARROS, J.A.C., DA SILVA, M.D.P. A automedicação e os acadêmicos da área de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n.5, p 2533-2538, 2010.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (INTERFARMA). **Laboratórios farmacêuticos têm alta de 11,4% no faturamento em 2014**. <https://www.interfarma.org.br/noticias/577> [cited 2014 dez].

BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Resolução - RDC nº 98**, de 1 de agosto de 2016. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para o enquadramento de medicamentos como isentos de prescrição e o reenquadramento como medicamentos sob prescrição, e dá outras providências, Diário Oficial da União, 2016.

BRASIL, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Altera **Resolução RDC Nº 44**, de 17 de agosto de 2009, que dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências, e revoga a Instrução Normativa IN nº 10, de 17 de agosto de 2009. Diário Oficial da União, 2009

CABRITA, J., FERREIRA, H., IGLÉSIAS, P., BAPTISTA, T., ROCHA, E., SILVA AL, ET al. Estudo do padrão de consumo de medicamentos pelos estudantes da Universidade de Lisboa. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 19, n. 2, p.39-47, 2001.

KARAMI. N.A., ALTEBAINAWI, A.F., ALFARKI, S.A., ALDOSSARI, N.B., ASIRI, A.N., ALDAHAN, M.S., et al. Knowledge and attitude of analgesics use among Saudi population: A cross-sectional study. **International Journal of Medical Science and Public Health**, v. 17, n. 2, p. 137-142, 2018

Klemenc-Ketis Z, Hladnik Z, Kersnik J. Self-Medication among Healthcare and Non-Healthcare Students at University of Ljubljana, Slovenia. **Medical Principles and Practice**, n. 19, v. 5, p. 395-401, 2010.

MARTINS, A.P., COSTA, M.A., MENDES, Z., SOARES, M.A., FERREIRA, P., NOGUEIRA, A. Self-medication in a Portuguese urban population: a prevalence study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 11, n. 5, p. 409-414, 2002.

OGAWA AI, KURACHI G, HATA HT, ABREU KRS, LOURENÇO L, SANTOS L, et al. Estudo comparativo sobre automedicação em estudantes do segundo ano de enfermagem e medicina e moradores do bairro Vila Nova. **Revista Espaço Saúde**, v. 3, n. 2, 2001.

OSEMENE, K., LAMIKANRA, A. A study of the prevalence of self-medication practice among university students in Southwestern Nigeria. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v.11, n. 4, p. 683-689, 2012.

SAWALHA, A.F. A descriptive study of self-medication practices among Palestinian medical and nonmedical university students. **RSAP Research in social and administrative pharmacy**, n. 4, v. 2, p. 164–72, 2008.

SILVA, L.S.F., COSTA, A.M.D.D., TERRA, F.D.S., ZANETTI, H.H.V., COSTA, R.D., COSTA, M.D. Self-medication made by undergraduate degree courses of a private university's health area in the Minas Gerais' southern. **Odontologia Clínica-Científica (Online)**, v. 10, n. 1, p. 57-63, 2011.

SINDICATO DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS DE SÃO PAULO. **Mercado Farmacêutico - Brasil: Vendas do Mercado Total em Reais** <http://www.sindusfarmacomunica.org.br/indicadores-economicos/2012> [cited 2014 dez].

SOUZA, L.A.F., SILVA, C., FERRAZ, G.C., SOUSA, F., PEREIRA, L.V. The prevalence and characterization of self-medication for obtaining pain relief among undergraduate nursing students. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v. 19, n. 2, p. 245-251, 2011;19:7.

VINOGRADOVA, Y., COUPLAND, C., HIPPISEY-COX, J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **BMJ**, v. 350, p. h2135, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Medicines: rational use of medicines [internet]**. Disponível: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_6-en.pdf [cited 2014 dez].

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences**. Disponível https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75828/WHO_EMP_MAR_2012.3_eng.pdf;jsessionid=BC9FB6F0324B896A8139838B39CA568D?sequence=1 [cited 2014 dez].

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Introduction to drug utilization research**; 2003, disponível <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42627/924156234X.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [cited 2014 dez].

RELAÇÃO ENTRE TRANSTUZUMABE INOVADOR E BIOSSIMILAR UTILIZADO NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA: ESTUDO TRANSVERSAL DE IMPACTO FINANCEIRO

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 07/03/2021

Tamara Marques Previ

Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente – SP
<http://lattes.cnpq.br/3879452707141822>

André Fellipe Freitas Rodrigues

Universidade do Oeste Paulista – Unoeste
Presidente Prudente – SP
<http://lattes.cnpq.br/8498500790754185>

RESUMO: O uso irracional de medicamentos atualmente é relevante, assim a farmacoeconomia é uma ferramenta analítica que associa os fatores econômicos relacionados ao uso de medicamentos e desfechos clínicos. Os medicamentos biológicos são produtos derivados de fontes celulares vivas geneticamente modificadas. Neste contexto, o medicamento biossimilar apresenta similaridade em estrutura, função, eficácia e segurança quando comparado ao produto original. Atualmente diversos biossimilares estão sendo desenvolvido para o tratamento do câncer de mama, fato que impacta diretamente a sobrevida do paciente. O câncer de mama é um dos tipos mais comuns de câncer, sendo o HER2 positivo uma das formas mais agressivas da doença, e seu tratamento baseia-se na utilização de drogas citotóxicas associadas à terapia alvo com a utilização do anticorpo monoclonal transtuzumabe. Há perspectivas futuras positivas relacionadas aos biossimilares

com impactos em sobrevida e aumento potencial de pacientes com acesso a tratamentos inovadores. A pesquisa objetivou analisar o impacto financeiro do uso do Transtuzumabe biossimilar e o aumento do número de pacientes com acesso a terapias, através de estudo transversal retrospectivo documental, desenvolvido em uma amostra representativa de valores de custos dos medicamentos Herceptin e Zedora, para o protocolo de referência Transtuzumabe. Os resultados obtidos na estatística descritiva através da análise de variância não houve significância, entretanto obteve-se o percentual de economia de 27,89% para o medicamento biossimilar Zedora quando comparado ao Herceptin. Os anticorpos monoclonais são responsáveis por 35% das despesas em oncologia. A introdução dos biossimilares poderá contribuir com a sustentabilidade financeira e orçamentaria do sistema de saúde. Com base nos resultados obtidos é possível afirmar que a cada três pacientes tratados com o Herceptin, é possível tratar quatro pacientes utilizando o Zedora.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacoeconomia. Medicamentos Biológicos. Medicamentos Biossimilares. Extrapolação de indicação. Intercambialidade.

RELATIONSHIP BETWEEN INNOVATIVE AND BIOSIMILAR TRASTUZUMAB USED IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER: CROSS-SECTIONAL STUDY OF FINANCIAL IMPACT

ABSTRACT: The irrational use of drugs today is relevant, so pharmacoeconomics is an analytical

tool that links economic factors related to drug use and clinical outcomes. Biological medicines are products derived from genetically modified living cell sources. In this context, the biosimilar drug presents similarity in structure, function, efficacy and safety when compared to the original product. Currently several biosimilars are being developed for the treatment of breast cancer, a fact that directly impacts patient survival. Breast cancer is one of the most common types of cancer, being HER2 positive one of the most aggressive forms of the disease, and its treatment is based on the use of cytotoxic drugs associated with targeted therapy using the monoclonal antibody trastuzumab. There are positive future prospects related to biosimilars with impacts on survival and potential increase of patients with access to innovative treatments. The research aimed to analyze the financial impact of the use of the biosimilar trastuzumab and the increase in the number of patients with access to therapies, through a retrospective documentary cross-sectional study, developed on a representative sample of cost values of the drugs Herceptin and Zedora, for the reference protocol trastuzumab. The results obtained in the descriptive statistics through the analysis of variance were not significant; however, a percentage of savings of 27.89% was obtained for the biosimilar Zedora when compared to Herceptin. Monoclonal antibodies are responsible for 35% of the expenses in oncology. The introduction of biosimilars can contribute to the financial and budgetary sustainability of the health system. Based on the results obtained, it is possible to affirm that for every three patients treated with Herceptin, it is possible to treat four patients using Zedora.

KEYWORDS: Pharmacoconomics. Biological Medications. Biosimilar Medications. Indication extrapolation. Interchangeability.

1 | INTRODUÇÃO

O uso irracional de medicamentos tem papel importante no contexto dos problemas de saúde pública atual, dessa forma, o desenvolvimento de medidas visando à segurança e efetividade farmacoterapêutica foram necessárias. Neste contexto, a farmacoeconomia é uma ferramenta analítica que associa os fatores econômicos relacionados ao uso de medicamentos e seus desfechos clínicos, representa importante ferramenta na gestão de produtos farmacêuticos no intuito de melhorar a utilização dos medicamentos, reduzir os riscos de morbimortalidade e custos relacionados à farmacoterapia. (AGUIAR et al., 2018)

Os medicamentos biológicos são amplamente utilizados no tratamento de doenças crônicas, dentre elas diabetes, artrite reumatoide, esclerose múltipla e câncer. São produtos derivados de fontes celulares vivas geneticamente modificadas através de tecnologia de DNA recombinante ou por produção de hibridoma, propiciando a produção de proteínas com fins terapêuticos. Portanto, em decorrência do seu elaborado meio de produção, esses medicamentos apresentam características muito mais complexas do que os medicamentos obtidos por síntese química. (DECLERCK, 2012)

As diferenças entre medicamentos biológicos e sintéticos não estão limitados quanto à origem, diferem-se em vários aspectos. Geralmente, os medicamentos sintéticos apresentam moléculas pequenas, constituídas por dezenas ou poucas centenas de átomos e estrutura química simples e bem conhecida; devido a sua natureza são moléculas estáveis,

consequentemente possibilitam réplicas idênticas de sua fórmula química. Ao contrário dos sintéticos, os medicamentos biológicos apresentam moléculas grandes e complexas, constituídas de milhares de átomos; geralmente são instáveis e suscetíveis quando submetidas a pequenas variações das condições de conservação e armazenamento, assim impossibilitam cópias idênticas. Suas vias de administração são injetáveis e inaláveis, pois são inativadas pelas enzimas digestivas, logo são raras as opções orais. (INTERFARMA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2012)

Segundo o Ministério da Saúde (1999), em sua Lei nº 9.797, definiu medicamento genérico como cópia idêntica de um medicamento de referência já registrado no órgão competente após expiração da patente, produzido por síntese química, com intercambialidade comprovada através de teste de biodisponibilidade e bioequivalência. Assim, por meio destes testes é possível comprovar a equivalência terapêutica dos medicamentos genéricos, bem como sua segurança e eficácia clínica.

Semelhante ao medicamento genérico, o desenvolvimento do biossimilar somente é possível após a expiração da patente do produto de referência. Entretanto, o medicamento biossimilar não se trata de um medicamento genérico, mas sim uma versão de um medicamento biológico de referência com similaridade em estrutura molecular, função, eficácia e segurança. O uso desses agentes em tratamentos de doenças como o câncer, exige uma abordagem cautelosa que garanta não haver impactos negativos pelo seu uso sobre o paciente. (CORTÉS; CURIGLIANO; DIÉRAS, 2014)

A intercambialidade de um produto biológico de referência por um biossimilar somente é possível se não houver nenhum tipo de perda de eficácia ou diminuição de segurança. (MELLSTEDT, 2013)

Segundo a ANVISA (2017), alinhada as recomendações atuais da OMS e de guias internacionais reconhecidos de outras agências reguladoras, não é obrigatório para a aprovação de um biossimilar os estudos específicos para a demonstração de intercambialidade.

Os medicamentos biológicos frequentemente possuem mais de uma indicação terapêutica, entretanto a extrapolação de indicação do medicamento biológico de referência somente é possível se o medicamento biossimilar apresentar mesmo mecanismo de ação e receptor envolvido para tais indicações, comprovado através de testes de comparabilidade e justificativa adequada. (CURIGLIANO et al., 2016)

Atualmente diversos biossimilares estão sendo desenvolvido para o tratamento do câncer de mama, fato que gera impactos diretos à sobrevivência do paciente e levanta vários questionamentos. (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2012)

O câncer de mama é um dos tipos mais comuns de câncer, apesar dos avanços em diagnóstico e tratamento reduzirem significativamente as taxas de mortalidade, ainda destaca-se como a segunda principal causa de morte na população feminina. Dentre as diversas formas da doença, a expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico

humano 2 (HER2) é particularmente uma das formas mais agressivas do câncer de mama, denominada como HER2 positivo. O receptor HER2 é uma proteína tirosina-quinase transmembrana responsável por controlar a divisão e reparação das células mamárias durante o ciclo celular. O tratamento dessa forma da doença baseia-se na utilização de quimioterapia padrão com drogas citotóxicas associadas à terapia alvo com a utilização do anticorpo monoclonal transtuzumabe. (WILSON et al., 2017)

Há diversas preocupações acerca da expansão dos biossimilares e a segurança de sua utilização, a imunogenicidade é apontada pelas regulamentações da Agência Europeia como a principal delas. (SCHELLEKENS et al., 2016)

A imunogenicidade é a habilidade de ativação de reação ou reposta imune por formas insolúveis do fármaco que podem desencadear resoste imune autorreativa, ou ainda presença de contaminantes, desnaturação de proteínas e endotoxinas na preparação do medicamento, podendo ocasionar o desenvolvimento de anticorpos específicos, sensibilização de células T e reações alérgicas/ anafiláticas. Variações no tipo de proteína que o fármaco apresenta norteia o potencial de desenvolvimento de reação imune, quanto maior a similaridade entre o produto biológico e a proteína humana, menor a probabilidade de desenvolver reações imunogênicas; exemplo dessa variação de semelhança à proteína humana são os anticorpos monoclonais que subdividem-se em quatro tipos: murino, quimérico, humanizado e humano. (GOMES; JARDIM, 2017)

A farmacovigilância é a ciência e atividades ligadas à constatação, compreensão, avaliação e prevenção de efeitos adversos ou quais problemas concernentes ao uso de medicamentos. Assim, devido à complexidade de produção dos biossimilares, e considerando que mínimas alterações moleculares podem ocasionar reações graves, a efetivação de programas de gestão de risco e farmacovigilância são de suma importância. (CAMACHO et al., 2014)

2 | JUSTIFICATIVA

O avanço e incorporação de novas tecnologias na área da saúde provocaram aumentos dos custos, assim a sustentabilidade financeira dos recursos em saúde é motivo de preocupação atualmente. (HENRY; TAYLOR, 2014) A incorporação de medicamentos inovadores dentre eles os medicamentos biológicos, em especial os anticorpos monoclonais, estão entre os principais fatores relacionados à ascensão de custos. (JACKSON, 2012) Há perspectivas futuras positivas com relação à ampliação do desenvolvimento de biossimilares, conduzindo a uma fase de interesses voltados a redução de custos e farmacoconomia, permitindo o aumento potencial do número de pacientes com acesso a tratamentos inovadores. (HENRY; TAYLOR, 2014)

3 | OBJETIVO

Analisar o impacto financeiro do uso do Transtuzumabe biossimilar no contexto oncológico atual e o aumento do número de pacientes com acesso a terapias.

4 | METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal retrospectivo documental, desenvolvido em uma amostra representativa de valores de custos dos medicamentos Herceptin (medicamento biológico inovador) e Zedora (medicamento biossimilar). Os valores de custos considerados foram selecionados por amostragem sistemática, no período de outubro de 2017 a setembro de 2018, com base em uma listagem obtida por meio do sistema de informação eletrônico próprio e ordenada por meses e medicação utilizada, em uma unidade particular de tratamento de quimioterapia do interior de SP.

Foram considerados os valores de custo para o protocolo de referência transtuzumabe, dose de ataque 8mg/kg e dose de manutenção 6mg/kg, repetição a cada 22 dias, administração contínua durante 12 meses de tratamento totalizando 17 ciclos, aplicadas a pacientes entre 72 e 91 quilogramas. (KUEHR; THALER; WOELL, 2018)

Conflitos de interesses: nada a declarar.

5 | RESULTADOS

Assim, com base nas informações obtidas, têm-se os seguintes gráficos referentes aos custos para o protocolo de referência Transtuzumabe:

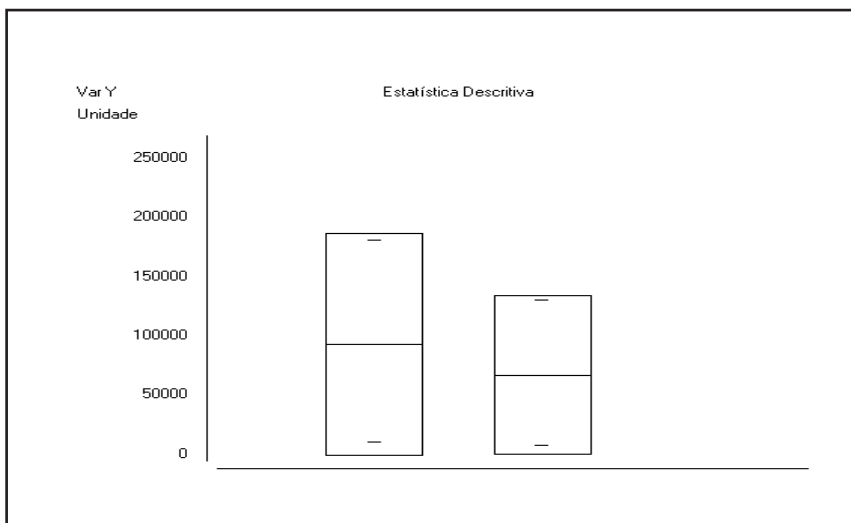


Figura 1 – Estatística descritiva de custo para os medicamentos Herceptin e Zedora.

O gráfico acima demonstra a estatística descritiva de custo do medicamento biológico inovador Herceptin e seu biossimilar Zedora. Na análise de variância, não houve significância: fontes de variação gl sq qm; tratamentos 1 13.4 e+08 13.4 e+08; erro 6 39.8 e+09 66.4 e+08; F=0.2023; (p)=0.6701.

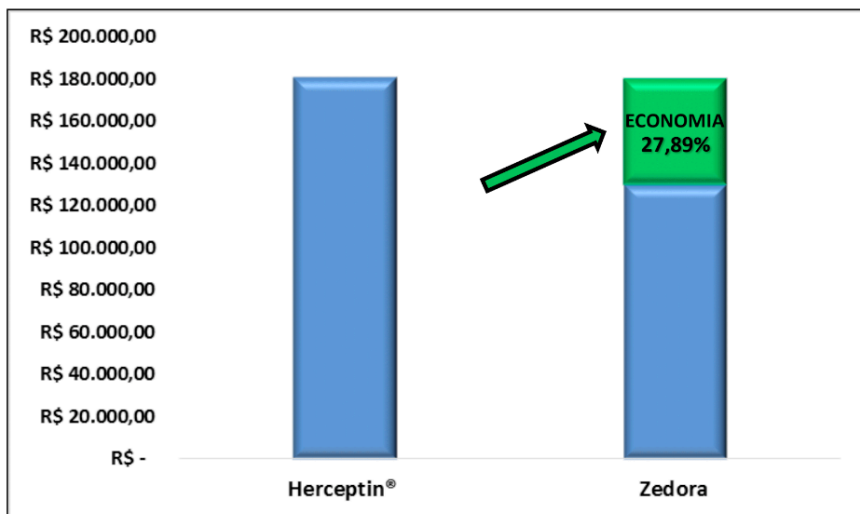


Figura 2 – Custo total do protocolo de referência Transtuzumabe de acordo com a medicação utilizada.

O gráfico acima demonstra o custo total para o protocolo de referência Transtuzumabe de acordo com a medicação utilizada (biológico inovador/ biossimilar), dose de ataque 8mg/kg e dose de manutenção 6mg/kg, repetição a cada 22 dias, no total de 17 ciclos (KUEHR; THALER; WOELL, 2018). Utilizou-se o peso médio encontrado no estudo de 78 kg. Foram considerados os valores de custo no mês de setembro de 2018. Através da diferença de valor de custo total para as medicações utilizadas no estudo, obteve-se o percentual de economia de 27,89% para o medicamento biossimilar Zedora.

6 | DISCUSSÃO

O tratamento oncológico tem um peso significativo para o orçamento do sistema de saúde, o aumento da expectativa de vida e envelhecimento populacional influencia diretamente o continuo aumento do número de casos de câncer. As melhorias nos diagnósticos e tratamentos da doença são proporcionais ao aumento da permanência e comprometimento dos pacientes com os tratamentos. Em 2014, os gastos globais em Oncologia chegaram a 100 bilhões de dólares, sendo os gastos com terapia alvo responsável por quase 50% desse total. Os anticorpos monoclonais são responsáveis por 35% das despesas em oncologia, em 2015 nos EUA foram gastos 5,6 bilhões de dólares.

(RENEWICK et al., 2016)

De acordo com os resultados obtidos na estatística descritiva, analisando a variância percebe-se um desvio padrão de 0.6701, portanto não houve variação significativa de custos entre as medicações analisadas Herceptin e Zedora. Para Renwick e colaboradores (2016) a discrepância nos valores dos biossimilares esta associada aos elevados custos de desenvolvimento e ausência de concorrência direta deste com seu produto de referência, atualmente o valor de custo do medicamento biossimilar variam em torno de 70% a 85% em relação ao valor de custo do medicamento inovador de referência.

Segundo Scheinberg e colaboradores (2018) o processo de desenvolvimento dos medicamentos biológicos é oneroso e complexo, devido a ser baseado na produção de moléculas grandes e complexas por organismos vivos, cujas pequenas alterações na geração e execução do processo podem afetar diretamente a eficácia e segurança. Grabowski, Ridley e Schulman (2007) estimam que os custos envolvidos com pesquisa e desenvolvimento dos biossimilares variam entre 10 a 40 milhões de dólares, e os investimentos para sua produção variam entre 250 a 450 milhões de dólares.

Em contrapartida, Jackson (2012) afirma que mesmo os anticorpos monoclonais possuindo alto custo, a aprovação de novos medicamentos têm aumentado ano a ano, representando um dos principais responsáveis pela ascendência de gastos em saúde. Para Gomes e Jardim (2017) a utilização clínica dos anticorpos monoclonais em suas diversas indicações resulta no aumento da taxa de sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Cortés, Curigliano e Diéras (2014) destacam que a introdução do Transtuzumabe em pacientes com doença metastática, antes não tratados com o anticorpo monoclonal resultou em um aumento de sobrevida global mediana de 4,8 meses; com relação ao câncer de mama em estágio inicial o tratamento com Transtuzumabe durante um ano resultou na redução significativa no risco de recorrência da doença.

Em relação aos resultados obtidos na análise de custo total para o protocolo de referência Transtuzumabe utilizando medicações distintas, o medicamento biológico inovador Herceptin e seu biossimilar Zedora, percebe-se que ambas as medicações apresentam um custo total elevado, entretanto destaque-se uma economia importante de 27,89% relacionada ao uso do Zedora em comparação ao uso do Herceptin. De acordo com Zelenetz (2016), a estimativa atual é que o medicamento biossimilar custe de 20% a 40% mais barato que o medicamento de referência.

Pioneiro no mercado de biossimilares, no continente europeu o uso destes medicamentos propiciou uma economia de 20 a 30% em relação aos medicamentos biológicos de referência. (GOMES; JARDIM, 2017)

A introdução dos biossimilares pode contribuir significativamente para a sustentabilidade financeira e orçamentaria do sistema de saúde, há uma projeção de economia de 25 milhões de dólares em custos com medicamentos até 2018. (VENTOLA, 2015)

Segundo Jacobs et al. (2017), a expansão da utilização de biossimilares além de aliviar consideravelmente o oneroso impacto dessas medicações nos sistemas de saúde, poderá aumentar o acesso dos pacientes a tratamentos inovadores.

O mercado de biossimilares representa para o Brasil, assim como para outros países emergentes, uma perspectiva promissora sob o ponto de vista econômico para os laboratórios fabricantes dessa medicação, pacientes e pagadores, dentre eles o Governo Federal.

7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

É indiscutível que os tratamentos inovadores para o câncer cultivam perspectivas positivas em relação ao prognóstico da doença. O advento dos medicamentos biológicos lança interesse para ampliação e difusão dos tratamentos envolvendo anticorpos monoclonais, entretanto os gastos em oncologia são significativamente altos, sendo as terapias alvos responsáveis por quase metade desse valor.

A expiração das patentes de medicamentos biológicos inovadores permitiu o surgimento dos biossimilares, que mesmo tendo um custo alto e representando impacto financeiro ao sistema de saúde, permite uma economia importante em relação ao medicamento de referência.

Com base nos resultados obtidos no estudo é possível afirmar que a cada três pacientes tratados com o fármaco Herceptin, é possível tratar quatro pacientes utilizando seu biossimilar Zedora. Portanto, conclui-se que o desenvolvimento de uma farmacoeconomia estruturada possibilita ampliar o número de pacientes com acesso a terapias inovadoras, consequentemente aumentar a taxa de sobrevida e proporcionar melhoria na qualidade de vida de pacientes diagnosticadas com câncer de mama HER2 positivo.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, K. DA S. et al. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. **Einstein**, São Paulo, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Nota de Esclarecimento nº003/2017/GPBIO/GGMED, de outubro de 2018. **Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos**. [Brasília, DF]: Agência Nacional De Vigilância Sanitária, 2018. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Bio%C3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c?version=1.1>. Acesso em: 03 de março 2019.

CAMACHO, L. H. et al. Biosimilars 101: Considerations for U.S. oncologists in clinical practice. **Cancer Medicine**, v. 3, n. 4, p. 889–899, 2014.

CORTÉS, J.; CURIGLIANO, G.; DIÉRAS, V. Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 144, n. 2, p. 233–239, 2014.

CURIGLIANO, G. et al. Biosimilars: Extrapolation for oncology. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 104, p. 131–137, 2016.

DECLERCK, P. J. Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. **Generics and Biosimilars Initiative Journal**, v. 1, n. 1, p. 13–16, 2012.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (União Européia). Science Medicines Health. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). **Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues**. CHMP/BMWP/403543/2010. London: EMA; 2010. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf. Acesso em: 18 de março 2019.

GOMES, G. A. T.; JARDIM, D. L. F. **Biossimilares**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

GRABOWSKI, H. G.; RIDLEY, D. B.; SCHULMAN, K. A. Entry and Competition in Generic Biologics. *Manage. Decis. Econ.*, v. 451, p. 439–451, 2007.

HENRY, D.; TAYLOR, C. Pharmacoeconomics of Cancer Therapies_ Considerations With the Introduction of Biosimilars. **Seminars in Oncology**, v. 41, n. 2, p. S13–S20, 2014.

INTERFARMA. São Paulo: Associação Brasileira da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, 2012. Entendendo os Medicamentos Biológicos. [S. l.], p. 1–28. Disponível em: <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>. Acesso em: 13 de nov. de 2018.

JACKSON, D. B. Personalized cancer medicine - advances and socio-economic challenges. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 8, n. 12, p. 735–741, 2012.

JACOBS, I. et al. Biosimilars for the Treatment of Cancer: A Systematic Review of Published Evidence. **BioDrugs**, v. 31, n. 1, p. 1–36, 2017.

KUEHR, T.; THALER, J.; WOELL, E. **Chemotherapy Protocols 2018: Current Protocols and “Targeted Therapies”**. 19. ed. Wels and Zams: Innsbruck, 2018.

MELLSTEDT, H. Anti-neoplastic biosimilars-the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. **Annals of Oncology**, v. 24, n. SUPPLEMENT5, p. 23–28, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasília). Lei nº9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: 1, Brasília, DF, ano 1999, n.2, p. 619, 11 de fevereiro 1999.

RENWICK, M. J. et al. Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. **Lancet Oncology**, v. 17, n. 1, p. e31–e38, 2016.

SCHEINBERG, M. A. et al. Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market. **Einstein**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. eRW4175, 2018.

SCHELLEKENS, H. et al. Safety and efficacy of biosimilars in oncology. **The Lancet Oncology**, v. 17, n. 11, p. e502–e509, 2016.

VENTOLA, C. L. Evaluation of Biosimilars for Formulary Inclusion: Factors for Consideration by P&T Committees. **P & T**, v. 40, n. 10, p. 680–9, 2015.

WILSON, F. R. et al. Herceptin® (trastuzumab) in HER2-positive early breast cancer: Protocol for a systematic review and cumulative network meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, p. 1–8, 2017.

ZELENETZ, A. D. Biosimilars in Oncology. **Oncology & Hematology Review**, p. 22–28, 2016.

CAPÍTULO 5

PUBERDADE PRECOCE FEMININA, TRATAMENTO E SEUS DESAFIOS

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 01/03/2021

Pedro Henrique Novais Maciel

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Belo Horizonte – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/9735899050500163>

Vítor Hugo Cardoso Meireles

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Brasília – Goiás
<http://lattes.cnpq.br/5617305122545873>

Gabriella Lucas da Cruz Ferreira

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Salinas – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1569073990223273>

Riane David de Almeida

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Teófilo Otoni – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1070699008656027>

Thiago Denoni

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Unaí – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/1950252519189674>

Ana Luiza Lima Barcelos

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
João Monlevade – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4682879427184541>

Alice Ferreira Tomaz de Souza

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Belo Horizonte – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2304323531731111>

Sophia Figueiras Vieira

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Papagaios – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/5143406810836348>

Luana Helena Teixeira Nuñez

Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Belo Horizonte – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/3709513999225705>

Fernando Ramos da Silveira

Acadêmico do curso de Medicina da União Metropolitana de Educação e Cultura (UNIME)
Salvador – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8988361982937933>

José Helvécio Kalil de Souza

Doutorado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Professor Titular de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Belo Horizonte – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/7328615594521910>

Christiane Marize Garcia Rocha

Doutoranda pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Professora Titular de Pediatria pela Faculdade de Minas-BH (FAMINAS-BH)
Belo Horizonte – Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4619532927410834>

RESUMO: A puberdade feminina é um período muito importante na vida de uma mulher, tanto em aspectos físicos quanto psicológicos, já que representa o marco de passagem da infância para a vida adulta. Um dos principais impasses a respeito do tema é o distúrbio associado à precocidade desta fase, uma vez que pode ocasionar disfunções no desenvolvimento feminino, como relacionados à estatura final da adolescente, além de problemas psicológicos associados à falta de maturidade para lidar com a situação. Esta revisão integrativa tem como objetivo a abordagem de questões associadas à puberdade precoce em relação às suas diferentes classificações e tratamentos, principalmente referentes ao uso do hormônio de crescimento. As constantes discordâncias entre os autores dos artigos estudados e agências especializadas em saúde, tendo como exemplo a Organização Mundial de Saúde, a respeito da definição de alguns termos extremamente importantes para a análise, apontam a precariedade de mais estudos que padronizem e expliquem por meio de comprovações científicas seus reais significados, para que, dessa forma, os tratamentos sejam efetuados da melhor maneira possível, visando resultados excepcionalmente satisfatórios.

PALAVRAS-CHAVE: Puberdade; Puberdade Precoce; Hormônio Liberador de Gonadotrofinas; Hormônio do Crescimento.

PRECOCIOUS FEMALE PUBERTY, TREATMENT, AND ITS CHALLENGES

ABSTRACT: Female puberty is a very important period in a woman's life, both in physical and psychological aspects, since it represents the mark of transition from childhood to adult life. One of the main impasses regarding this theme is the disorder associated with the precocity of this phase, since it can lead to dysfunction in the female development, as related to the final height of the adolescent, as well as psychological problems associated with the lack of maturity to deal with the situation. This integrative review aims to address issues associated with precocious puberty in relation to its different classifications and treatments, mainly referring to the use of growth hormone. The constant disagreements between the authors of the articles studied and specialized health agencies, such as the World Health Organization, regarding the definition of some extremely important terms for the analysis, point out the precariousness of more studies that standardize and explain by means of scientific verifications their real meanings, so that the treatments are carried out in the best possible way, aiming at exceptionally satisfactory results.

KEYWORDS: Puberty; Puberty, Precocious; Gonadotropin-Releasing Hormone; Growth Hormone.

1 | INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH), vem sendo utilizado com o objetivo de promover aumento da estatura final de crianças e adolescentes. Atualmente, sabe-se que o GH, além de ser associado ao aparecimento das características sexuais secundárias, também se relaciona a outras funções fisiológicas. Visando a abordagem do tratamento com GH durante a puberdade precoce feminina temos a definição deste termo como sendo o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários em um período anterior ao esperado, podendo resultar em fechamento precoce das epífises ósseas, provocando assim

comprometimentos estatural nas meninas que sofrem com essa disfunção.

Dessa forma, evidencia-se a possibilidade do uso do GH como terapêutica, a fim de maximizar o ganho de estatura dessa criança. Existem várias formas de tratamento que devem ser realizados, principalmente, em crianças com sinais de desenvolvimento puberal precoce, com avanço da idade óssea (IO) associada ao aumento da velocidade de crescimento (VC), com manifestações de estatura final menor em relação ao previsto e com resposta de secreção puberal do LH incentivada pelo GnRH.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão foi realizada entre os meses de fevereiro e junho de 2018, usando as bases de dados, o PubMed, o Medline e o Scielo, além de livros e sites que abordavam o tema. Foram usadas as seguintes palavras-chave: puberdade; puberdade precoce; GnRH; GH. Em seguida, os artigos foram analisados a partir da leitura dos resumos e introduções para buscar quais artigos trariam uma maior contribuição sobre o tema “uso de GH na puberdade”, sendo selecionados aqueles que cumpriam todos os critérios de inclusão. Os critérios de inclusão foram: publicados depois do ano 2000, nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola e francesa, que abordaram o sexo feminino, trataram sobre infância e adolescência, alteração de estatura relacionada a puberdade precoce e discutiram formas de tratamento com GH. Os critérios de exclusão foram: publicados antes de 2000, em outros idiomas, relatos sobre sexo masculino ou síndromes, faixas etárias distintas, outras formas de alteração na estatura e de tratamento que não envolvem o GH. Desse foram selecionados 80 artigos, dos quais, foi utilizado 10 artigos como base para essa revisão.

3 | REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Objetivo

O objetivo é analisar por meio de uma revisão integrativa os aspectos da puberdade precoce em relação às suas diferentes classificações e tratamentos. Debater os aspectos positivos e negativos da utilização do GH no tratamento da puberdade precoce e quando o utilizar.

3.2 Puberdade Precoce

A puberdade precoce no sexo feminino, segundo Macedo et al. (2014), é definida como o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas, ou seja, a menarca ocorre antes dessa idade. A puberdade precoce pode ocorrer quando há secreção de esteroides sexuais, independente da ativação do eixo gonadotrófico, que seria puberdade precoce independente de gonadotrofinas (puberdade precoce periférica - PPP). Ela também pode ocorrer por uma ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, de forma semelhante ao desenvolvimento fisiológico, mas ocorrendo antes da idade

usualmente comum, que caracteriza a puberdade precoce dependente de gonadotrofinas (puberdade precoce central - PPC) (MACEDO et al, 2014; CHEN, EUGSTER, 2015). Já, Aguiar et al. (2005), define PPC como aparecimento da telarca antes dos 8 anos. Em casos de PPP, pode ocorrer um padrão heterossexual, ou seja, as meninas desenvolvem caracteres sexuais masculinos, mas também pode haver um padrão isossexual, no qual ela desenvolve os caracteres sexuais femininos. Já na PPC, os caracteres sexuais secundários que a garota desenvolve são condizentes com o seu sexo (MACEDO et al, 2014). “Em ambas as formas de puberdade precoce, iso ou heterossexual, os esteroides sexuais determinam aceleração da velocidade de crescimento e da maturação esquelética, culminando com a fusão prematura das epífises ósseas e comprometimento da estatura final” (MACEDO et al, 2014). Monte, Longui e Calliari (2001) relatam “dois os principais problemas relacionados com o desenvolvimento puberal precoce: a baixa estatura e os possíveis distúrbios psicossociais que a criança pode apresentar.”

Madeira (2016) descreve a PPC decorrente de um distúrbio hipotalâmico, sendo gonadotrofina dependente, podendo ser de etiologia neurogênica ou idiopática, sendo ela isossexual, implicando em maturação completa. Ela apresenta progressão rápida, quando ativa o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano se torna sustentada pelos mecanismos de feedback hormonal. Nessa situação, ocorre o amadurecimento físico rápido e um estirão de crescimento evidente, podendo implicar em deterioração do potencial de crescimento da criança, gerando como consequência uma baixa estatura na idade adulta. “No entanto, o processo em grande parte das vezes não é intenso o suficiente para trazer tal consequência”. As meninas que iniciam a puberdade entre 6 e 8 anos constituem a maioria dos casos de puberdade precoce e geralmente não se apresentam com curso rapidamente progressivo, não havendo então dano ao seu potencial de crescimento (MADEIRA, 2016).

3.3 Hormônio do Crescimento no Sexo Feminino

Devesa, Almengló e Devesa (2016) descrevem o GH como um hormônio metabólico indutor da hiperglicemia, lipólise e anabolismo de proteínas. Durante a infância, o impacto do GH sobre o crescimento aumenta, sendo que a partir dos 3 anos até a puberdade, ele junto com a tiroxina predomina como as principais influências no crescimento. Embora o fígado seja a principal fonte de IGF-I circulante, esse peptídeo é produzido, como também ocorre com o GH, por praticamente todas as células e tecidos do organismo, onde desempenha um papel autócrino ou parácrino. À medida que os esteroides sexuais são liberados pelo eixo hipotalâmico-hipofisário, eles atuam nas epífises ósseas levando ao seu fechamento, e com isso, ocorre o término do crescimento longitudinal. No sexo feminino o GH também se encontra ligado à fertilidade, uma vez que a mesma está diminuída em pessoas com Deficiência de GH (DGH), e a reposição do hormônio permite gestações bem-sucedidas. Dentre outras funções do GH, percebe-se um importante papel na esteroidogênese ovariana em que, evidências *in vitro* sugerem que o GH modula a liberação de progesterona

e estradiol, a partir do estímulo as células da granulosa luteinizada humana e na presença de FSH há o aumento da produção de progesterona. A síntese de GH no ovário ainda não foi esclarecida apesar de já ter sido comprovado a imunorreatividade do receptor do hormônio liberador de GH no ser humano (DEVESA; ALMENGLÓ; DEVESA, 2016). “Tem sido sugerido que o GH plasmático modula a função ovariana, ... Assim, as ações ovarianas do GH são provavelmente devidas à produção local do hormônio” (DEVESA; ALMENGLÓ; DEVESA, 2016).

Martinelli, Custódio e Aguiar-Oliveira (2008) em seu texto descrevem que o eixo GH-sistema constitui a via final mediante o processo de crescimento. O GH apresenta amplitude dos pulsos e massa secretada variando de acordo com a idade, aumentando no período da puberdade e deixando na vida adulta concentrações semelhantes às observadas em indivíduos pré-púberes, com uma posterior diminuição progressiva. Esse hormônio apresenta como função controlar a produção e secreção dos IGFs, fatores de crescimento peptídicos que tem atividade sobre o metabolismo intermediário, proliferação e diferenciação celular. Os IGFs são produzidos na maioria dos órgãos e tecidos do organismo, e atualmente sabe-se que para que o crescimento seja adequado tanto o IGF circulante, sendo esse principalmente de origem hepática, quanto os IGFs teciduais são fundamentais, reforçando então a importância endócrina, parácrina e autócrinas dessas substâncias. Durante a puberdade há elevação endógenas do nível dos hormônios sexuais junto a um aumento na frequência e amplitude dos pulsos de GH, que apresenta um aumento significativo, ocasionando também uma maior secreção dos IGFs, tendo como consequência uma aceleração da velocidade de crescimento (MARTINELLI; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008).

3.4 Tratamento da Puberdade Precoce e Hormônio do Crescimento

Monte, Longui e Calliari (2001) descrevem que uma grande parte das crianças que iniciam prematuramente a puberdade apresentam evidências de perda progressiva da estatura final prevista ou desajustes psicossociais. Também relatam que

sinais puberais isolados (pubarca ou telarca) podem estar presentes em idade abaixo dos 8 anos, sem que haja associação com aumento significativa da VC ou da IO, caracterizando variantes incompletas idiopáticas, como a adrenaquia prematura e a telarca prematura. Estas situações não têm indicação de tratamento por não comprometerem a estatura final (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

Ademais, ressaltam a importância do controle da progressão puberal, podendo ser uma redutora do grau de ansiedade dos familiares, além de diminuir os riscos de abuso sexual, a qual estas crianças estão sujeitas, podendo ainda atuar de maneira benéfica na fertilidade futura e na redução do risco de câncer de mama associado a menarca precoce. “Portanto devem ser tratadas as crianças com sinais de desenvolvimento puberal precoce, com significativa avanço da IO e aumento da VC, com diminuição da previsão da estatura

final e com resposta de secreção puberal do LH ao estímulo pelo GnRH” (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001). O tratamento utiliza os análogos agonistas hiperativos do GnRH (GnRHa), que causam estímulo inicial de poucos dias, seguidos de supressão mantida da secreção de gonadotrofinas (MADEIRA, 2016). Monte, Longui e Calliari (2001) acrescentam um novo esquema terapêutico de formulações contendo o triplo da dose usadas a cada 3 meses que parecem ser eficazes em crianças com puberdade precoce com resultado semelhante ao uso clássico mensal.

Madeira (2016) caracteriza o tratamento da puberdade precoce por meio do bloqueio dessa fase, com análogos do GnRH (GnRHa). Dessa forma, com esse procedimento ocorre a preservação do potencial de crescimento e a prevenção de desajuste entre a maturação física e psicossocial dessa criança. Vale ressaltar a existência de critérios clínicos e laboratoriais para começar esse tratamento (MADEIRA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O critério clínico mais importante é a progressão da puberdade, já que muitos pacientes com puberdade precoce têm apresentação de evolução lenta ou não progressiva, e atingem a estatura adulta compatível com os padrões familiares. Outros elementos a serem considerados são a VC e a maturação esquelética. O critério laboratorial tem como pilares a dosagem do LH basal e estimulado, bem como dos esteroides sexuais (MADEIRA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

E ainda, em algumas situações ocorre uma associação entre o GnRHa e o GH, buscando otimizar a estatura final da criança, mesmo que essa associação ainda não seja consensual (MADEIRA, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde na portaria de 2017, o Diagnóstico Clínico é o principal elemento de análise na PPC, em que há o desenvolvimento puberal antes dos 8 anos, sendo esse desenvolvimento definido como “presença de mamas com ou sem desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares antes dos 8 anos nas meninas” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Além disso é importante que seja documentado a progressão da puberdade a cada 3-6 meses, uma vez que os pacientes podem apresentar progressão lenta ou sem progressão, e assim, alcançam a estatura final adequada sem que seja necessário o uso de medicamentos. No entanto, quando há uma evolução rápida, ou seja, mudança no estado puberal com menos de 3 meses, em meio ao acompanhamento, pode-se haver a intervenção medicamentosa com GnRHa. O diagnóstico laboratorial é aquele que confirma a suspeita clínica da puberdade precoce, a partir da dosagem de LH, que tem limite de detecção de no mínimo 0,1 unidades internacionais (UI)/L. Os valores basais de LH maiores que 0,3 UI/L por ensaio imunoquimilumétrico (ICMA) e maior que 0,6 UI/L por ensaio imunofluorométrico (IFMA) confirma o diagnóstico de PPC. Contudo, no sexo feminino pode existir sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial, sendo indicado para diagnóstico o teste de estímulo com GnRH. Valores de pico do LH maior que 5 UI/L confirmam o diagnóstico. Na impossibilidade do teste do

GnRH, o teste com um agonista do GnRH (leuprorelina), com resposta puberal sugerida maior que 10,0 UI/L por IFMA ou maior que 8,0 UI/L por quimio e eletroquimioluminescência pode ser realizado. A relação LH/FSH maior que 1 também é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação entre PPC progressiva e não progressiva. Também são necessários exames de imagem para o diagnóstico da PPC, sendo a radiografia de mãos e punhos utilizada para avaliação da idade óssea segundo método de Greulich-Pyle, considerando-se avanço de pelo menos 1 ano ou 2 desvios-padrão acima da idade cronológica. A ultrassonografia pélvica permite aferição do tamanho uterino, que quando se encontra com mais de 35 mm de comprimento, volume maior que 2 ml, aspecto piriforme e aumento da espessura endometrial, sugere estímulo estrogênico persistente, além da avaliação dos ovários, que quando tem volume maior que 1 cm³ sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente. Esses dados são especialmente úteis em meninas menores de 3 anos, quando os valores basais de LH e mesmo o teste de GnRH são menos confiáveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Quando há o uso do GnRHa, é esperado uma diminuição da VC, no entanto, o grau de redução pode ser muito intenso em alguns casos, impedindo a recuperação estatural adequada durante o tratamento (AGUIAR et al, 2005).

A estatura final pode ainda ficar muito abaixo da estimada pois os métodos de previsão geralmente a superestimam, de forma que, após a suspensão do tratamento, existe rápida maturação óssea não acompanhada da correspondente aceleração da VC, o que distorce o padrão de crescimento inicialmente previsto (AGUIAR et al, 2005).

Vem sendo descritas inúmeras anormalidades na secreção de GH e IGF-1 em pacientes com puberdade precoce, tanto antes quanto durante o tratamento com GnRHa. Dessa forma, vem sendo associado o GH ao GnRHa, que habitualmente duplicam a VC da criança sem o aumento significativo do ritmo de maturação óssea. Foi relatado um ganho na estatura média, com associação do GnRHa + GH, de 13,6cm e nos tratados apenas com GnRHa de 6cm (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001). No entanto, os autores ressaltam que são necessários mais estudos para que se defina com melhor clareza qual grupo deve ser tratado com associação desses fármacos (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001; LONGUI et al, 2011). Li, Li e Yang (2014), aborda o uso combinado de GnRHa com GH como uma forma de otimizar os resultados. Eles ressaltam que há ganho de altura significativo para as meninas tratadas com GnRHa, e que com a adição de GH ocorre novos ganhos de altura. E ainda, relatam que nenhum efeito adverso foi registrado durante o período de tratamento, além de nenhum efeito negativo na densidade mineral óssea (LI; LI; YANG, 2014).

Os grupos com indicação do tratamento devem ser estipulados por meio da idade de apresentação dos sinais puberais, rapidez de sua progressão e previsão de perda da estatura final, sendo que a eficiência terapêutica é maior quando o início da manifestação da puberdade precoce se dá antes dos 5 a 6 anos de idade. Quando incide entre os 8 e 10

anos, data característica de início, porém com rápida progressão, o grupo não tem indicação de tratamento, haja visto que não há benefício sobre a estatura final (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001). Para Aguiar et al. (2005), a eficácia do tratamento da PPC com GnRHa em meninas já está bem estabelecida, sendo indicado ao considerar risco de redução da estatura final e/ou de menarca precoce, antes dos 10 anos, nas formas rapidamente progressivas. Monte, Longui e Calliari (2001) corroboram o fato de indicar tratamento em casos de progressão rápida ao concluir que meninas com puberdade precoce de evolução lenta ou não sustentada não requerem tratamento. “A maior parte dos autores sugere que os melhores resultados são obtidos com a suspensão do GnRHa entre os 12 e 12,5 anos de idade óssea na menina” (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001).

Silva e Adan (2003) relataram que há uma discrepância quanto a morfologia dos ovários após o tratamento com GnRHa, tendo uma “prevalência aumentada de ovários policísticos observada em meninas que usaram GnRHa e GH associados” (SILVA; ADAN, 2003). Em outro ponto, ovários policísticos-símile são raramente vistos em pacientes tratados com GnRHa isolado. Vale ressaltar que a fertilidade e gestação são normais mesmo após o uso prolongado de GnRHa. Também é descrito que durante a PPC ocorre um aumento da densidade mineral óssea, que declina durante o tratamento, sendo que em alguns casos não se modificam, permanecendo dentro dos níveis normais quando se alcança a estatura final (SILVA; ADAN, 2003). “Sugere-se, contudo, que a massa óssea é mais bem preservada com a suplementação de 1 grama de cálcio/dia” (SILVA; ADAN, 2003). Monte, Longui e Calliari (2001) recomendam a suplementação oral com 1 grama de gluconato e carbonato de cálcio afim de prevenir a redução da densidade mineral óssea durante o tratamento com GnRHa. Não há especifica de que o uso prolongado de GnRHa aumenta o risco de ganho de peso secundário (SILVA; ADAN, 2003). No trabalho de Aguiar et al (2005), verifica-se vários episódios de prurido ou equimoses no lugar da aplicação dos GnRHa e um único caso de artralgia atribuída inicialmente a Agoserelina, não sendo confirmado em avaliação posterior (AGUIAR et al, 2005). Monte, Longui e Calliari (2001), relatam alterações locais como eritema, enduração e abscesso, provavelmente relacionados ao veículo contendo ácidos lático e glicólico, que acabam por interferir na absorção do medicamento. Efeitos sistêmicos transitórios também são observados e incluem cefaleia, ondas de calor e depressão.

4 | DISCUSSÃO

4.1 Puberdade Precoce

A puberdade precoce no sexo feminino constitui um assunto muito abordado pelos autores e merece importância ao se tratar do tema deste artigo. O seu conceito gira em torno do aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos de idade e sabe-se que existem várias formas dela ocorrer, o que indica a PPC e a PPP Macedo et

al (2014) considera a PPP originada por ativação de hormônios sexuais independentes do eixo, podendo levar a um padrão iso ou heterossexual. Com relação à PPC, existem algumas pequenas divergências entre os autores. Macedo et al (2014) a explica por meio da ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, levando somente ao padrão isossexual, enquanto Madeira (2016) a descreve como sendo um distúrbio hipotalâmico, gonadotrofina dependente, também isossexual, que leva à maturação completa. Já Aguiar et al (2005), considera PPC apenas como telarca antes dos 8 anos de idade. Macedo et al (2014) e Monte, Longui e Calliari (2001) abordam como um dos principais problemas da puberdade precoce o comprometimento da estatura final, sendo que Monte, Longui e Calliari (2001) ainda acrescenta como problema possíveis distúrbios psicossociais. No entanto, Madeira (2016) relata que não há prejuízos no potencial de crescimento das meninas quando apresentam puberdade precoce.

4.2 Hormônio do Crescimento no Sexo Feminino

Sabe-se que o GH exerce papel importante potencial de reprodução no sexo feminino. Contudo, especula-se que as ações do hormônio se devem à sua produção local, gerando uma dúvida sobre sua eficácia ao suplementá-lo em sua forma exógena, e se essa suplementação exógena pode ser capaz de provocar alterações na fertilidade. Autores discutem sobre a relação com o aumento da taxa de crescimento, sendo que, Devesa, Almengló e Devesa (2016) o relacionam de forma sinérgica à tiroxina. Já Martinelli, Custódio e Aguiar-Oliveira (2008) o associam com o aumento do nível dos hormônios sexuais e pelo aumento de IGFs, modulados pelo GH. Ambos os autores concordam com sua função autócrina e parácrina, porém Martinelli, Custódio e Aguiar-Oliveira (2008) acrescentam a importância endócrina desse hormônio. (DEVESA; ALMENGLÓ; DEVESA, 2016; MARTINELLI; CUSTÓDIO; AGUIAR-OLIVEIRA, 2008)

4.3 Tratamento da Puberdade Precoce e Hormônio do Crescimento

Monte, Longui e Calliari (2001) e Madeira (2016) concordam em seus trabalhos que a melhor forma para o tratamento da puberdade precoce são com os GnRHa, sendo os fármacos recomendados pelo Ministério da Saúde (2017) a Gosserrelina, a Leuprorrelina, a Triptorrelina, o Acetato de Medroxiprogesterona e o Acetato de Ciproterona. A Leuprorrelina e Gosserrelina também foram citados por Aguiar et al (2005). O texto de Monte, Longui e Calliari (2001) não descreve com precisão quando fazer o início do tratamento para que não haja prejuízo de altura, no entanto, o texto de Madeira (2016) explica com mais detalhes quando começar o tratamento, a partir da análise dos critérios clínicos e laboratoriais, que são mais bem detalhados pelo Ministério da Saúde (2017). Esse reforça essas ideias e disponibiliza mais informações, sobre o que fazer para diagnosticar a puberdade precoce que leva a um prejuízo na estatura final e como comprovar isso por meio de exames laboratoriais e de imagem. É importante ressaltar que as três referências (MONTE;

LONGUI; CALLIARI, 2001; MADEIRA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) enfatizam que o tratamento medicamentoso só é adequado para quando se espera um déficit na estatura final da criança e em situações em que essa perda não é prevista, não se deve iniciar tratamento.

A associação entre os GnRHa e GH foi citada por Monte, Longui e Calliari (2001) e Madeira (2016), que apresentou dados interessantes sobre o uso dessa associação, referida com um ganho de estatura, havendo um crescimento superior ao dobro de quando usando apenas o GnRHa. Esse dado corrobora muito para que esse hormônio seja incorporado ao tratamento, mas como citado nos dois trabalhos, não há um consenso sobre isso, uma vez que há poucos estudos sobre o assunto. Essa associação não foi citada pelo protocolo do ministério da saúde, uma vez que ainda não há comprovação científica sobre ela, mesmo que haja dados muito favoráveis. No trabalho de Li, Li e Yang (2014), eles afirmam que seu “estudo oferece uma vantagem inédita, uma vez que agrupa estudos relevantes especificamente à eficácia do tratamento com GnRHa e GH em termos de estatura adulta final” o que torna o argumento do uso associado de GnRHa e GH mais forte (LI; LI; YANG, 2014).

Apenas no trabalho de Silva e Adan (2003) foi relatado a presença de efeitos colaterais perante a associação de GnRHa e GH, e, relata em conjunto com Monte, Longui e Calliari (2001) a presença de um declínio da densidade mineral óssea durante o tratamento com GnRHa, que sugerem suplementação oral com 1 grama de gluconato e carbonato de cálcio, enquanto Silva e Adan (2003) indica a suplementação de 1 grama de cálcio/dia. No texto de Li, Li e Yang (2014) não foi identificado nenhum efeito negativo na densidade mineral óssea. Somente no trabalho de Aguiar et al. (2005), foi descrito episódios de prurido ou equimoses no lugar da aplicação dos GnRHa e um único caso de artralgia atribuída inicialmente a Agoserelina e Monte, Longui e Calliari (2001) relatam alterações locais como eritema, endureção e abscesso, além de efeitos sistêmicos observados, como cefaleia, ondas de calor e depressão em alguns casos.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do apresentado, é notório que ainda existem muitas discordâncias, tais com: qual tipo de puberdade precoce deve ser tratada; ação do hormônio GH exógeno para ganho de estatura; quando iniciar o tratamento com GnRHa; e sobretudo, comprovação científica sobre a taxa de crescimento quando se suplementa o tratamento tradicional com GH. No entanto, percebe-se que quando usado essa associação na prática, em meninas com PPC, existe um ótimo resultado, no qual há ganho significativo de estatura ao comparar com casos da utilização exclusiva de GnRHa. Portanto, novos estudos são de suma importância para que essa associação possa ser usada com segurança e eficácia garantida, possibilitando um melhor resultado para essas garotas.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, A.L. et al. **Puberdade Precoce Central Idiopática em Meninas no Estado da Bahia.** Arq Bras Endocrinol Metab, v. 49, n. 4, p. 536-541, 2005.

CHEN, M.; EUGSTER, E.A. **Central Precocious Puberty: Update on Diagnosis and Treatment.** Pediatric Drugs, v. 17, n. 4, p. 273-281, 2015.

DEVESA, J.; ALMENGLÓ, C.; DEVESA, P. **Multiple Effects of Growth Hormone in the Body: Is it Really the Hormone for Growth?** Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, v. 9, n. 3, p. 47-71, 2016.

LI, P.; LI, Y.; YANG, C.L. **Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Treatment to Increase Final Stature In Children With Precocious Puberty, A Meta-Analysis.** Md-Jornal, v. 93, n. 27, p. 1-8, 2014.

LONGUI, C.A. et al. **Near-final height on patients with congenital adrenal hyperplasia treated with combined therapy using GH and GnRHa.** Arq Bras Endocrinol Metab, v. 55, n. 8, p. 661-664, 2011.

MACEDO, D.B. et al. **Avanços na etiologia, no diagnóstico e no tratamento da puberdade central.** Arq Bras Endocrinol Metab, v. 28, n. 2, p. 108-117, 2014.

MADEIRA, I.R. **Puberdade Precoce.** Revista HUPE, v. 15, n. 2, p. 155-162, 2016.

MARTINELLI, C.E.J.; CUSTÓDIO, R.J.; AGUIAR-OLIVEIRA, M.H. **Fisiologia do Eixo GH-Sistema IGF.** Arq Bras Endocrinol Metabol, v. 52, n. 5, p. 717-725, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, GOVERNO BRASILEIRO [INTERNET]. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Puberdade Precoce Central** [citado em 22 de jan. de 2021]. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/03/PCDT-Puberdade-Precoce-Central_08_06_2017.pdf

MONTE, O.; LONGUI, C.A.; CALLIARI, L.E.P. **Puberdade Precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento.** Arq Bras Endocrinol Metabol, v. 45, n. 4, p. 321-330, 2001.

SILVA, A.C.C.S.; ADAN, L.F.F. **Crescimento em meninos e meninas com puberdade precoce.** Arq Bras Endocrinol Metabol, v. 47, n. 4, p. 422-431, 2003.

CAPÍTULO 6

PSEUDOMONAS AERUGINOSA PRODUTORA DE METALOBETALACTAMASES: CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO E ASPECTOS LABORATORIAIS

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 18/03/2021.

Edson Soares da Silva

Graduação em Farmácia pelo Centro
Universitário Maurício de Nassau
Recife-PE, Brasil

Liliane Bezerra de Lima

Docente do Curso de Farmácia do Centro
Universitário UNIFBV, Doutora em Ciências
Farmacêuticas pela Universidade Federal de
Pernambuco (UFPE)
Recife-PE, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9575636487853826>

RESUMO: Dentre a variedade de bactérias patogênicas, *Pseudomonas aeruginosa* encontra-se amplamente relacionada a infecções nosocomiais. Devido a facilidade de troca de informações genéticas, *P. aeruginosa* adquire determinantes de resistência importantes como genes que codificam enzimas metalo- β -lactamases (M β LS). Essa família diversificada de enzimas pertencente à classificação B de Ambler, e sua expressão resulta na inativação de drogas como os carbapenems. Diante disso, a terapia limita-se a polimixina B ou colistina, fármacos de considerável toxicidade. A M β L mais frequente no mundo é a VIM-2 e no Brasil a mais prevalente é a SPM-1. Em 2014, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* padronizou testes laboratoriais para triagem de M β L e, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância

Sanitária recomenda que o diagnóstico seja definido por técnicas moleculares. Dentre os ensaios fenotípicos destacam-se os de disco-aproximação com agentes quelantes como o EDTA ou 2-MPA juntamente com imipenem e ceftazidima. Outros testes vêm sendo propostos, como o EIM (EDTA-*imipenem microbiological assay*). Os testes moleculares são importantes, mas realizados em menor escala devido à necessidade de investimento em equipamentos e pessoal treinado. A confirmação de M β LS nos isolados de *P. aeruginosa* não é realizada rotineiramente, mas é importante para o conhecimento da epidemiologia local destas enzimas.

PALAVRAS-CHAVE: *Pseudomonas aeruginosa*. M β L. Resistência Bacteriana.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA PRODUCER OF METALOBETALACTAMASES: EPIDEMIOLOGICAL SCENERY AND LABORATORY ASPECTS

ABSTRACT: Among the variety of pathogenic bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* is largely related to nosocomial infections. Due to the ease of exchanging genetic information, *P. aeruginosa* acquires important resistance determinants such as genes that encode metallo- β -lactamases enzymes (M β LS). This diverse family of enzymes belonging to the Ambler B classification, and their expression results in the inactivation of drugs such as carbapenems. Therefore, therapy is limited to polymyxin B or colistin, drugs of considerable toxicity. The most frequent M β L in the world

is VIM-2 and in Brazil the most prevalent is SPM-1. In 2014, the Clinical and Laboratory Standards Institute standardized laboratory tests for screening M β L and, in Brazil, the National Health Surveillance Agency recommends that the diagnosis be defined by molecular techniques. Among the phenotypic tests, disk-approximation tests with chelating agents such as EDTA or 2-MPA stand out together with imipenem and ceftazidime. Other tests have been proposed, such as EIM (EDTA-imipenem microbiological assay). Molecular tests are important but performed on a smaller scale due to the need for investment in equipment and trained personnel. Confirmation of M β LS in *P. aeruginosa* isolates is not routinely performed, but it is important for understanding the local epidemiology of these enzymes.

KEYWORDS: *Pseudomonas aeruginosa*. M β L. Bacterial Resistance.

1 | INTRODUÇÃO

Bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose oferecem maior risco para pacientes, devido ao perfil de sensibilidade reduzido aos antimicrobianos utilizados. Neste grupo, *Pseudomonas aeruginosa* é amplamente isolada em hospitais em todo o mundo, estando associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade em pacientes críticos de unidade de terapia intensiva (MARRA *et al.*, 2006), particularmente com pneumonia associada à ventilação (MADDOCKS *et al.*, 2019). São considerados fatores de risco para colonização ou infecção invasiva por *P. aeruginosa* multirresistente o uso prévio de antimicrobianos, hospitalização de médio prazo, doença de base grave, cirurgia e imunossupressão (ARRUDA *et al.*, 1999; HARRIS *et al.*, 2002; HU *et al.*, 2019).

P. aeruginosa tem apresentado aumento no perfil de resistência a cefalosporinas de 3^a e 4^a geração, restringindo a terapia a antimicrobianos de maior espectro, como os carbapenêmicos (HU *et al.*, 2019). O uso de carbapenêmicos exerce pressão seletiva sobre microrganismos nosocomiais, causando aumento de resistência por seleção de subpopulações menos sensíveis (MENDES *et al.*, 2006). Outra via de aquisição de resistência é a transmissão horizontal de bactérias resistentes, vinculada às más práticas de assepsia nas unidades hospitalares (NOUÉR *et al.*, 2005; HASSUNA *et al.*, 2020).

Os mecanismos pelos quais *P. aeruginosa* apresenta-se resistente são diversificados, sendo uma forma comum a inativação antibiótica devido a mutações em porinas (diminuição de OprD) combinada à supressão do gene AmpC cromossômico (KIM *et al.*, 2005), superexpressão de bombas de efluxo (MexAB-OprM) e/ou produção de enzimas hidrolíticas que degradam o antimicrobiano, como as metalo- β -lactamases (M β LS) (CHAIRAT *et al.*, 2019). Estas enzimas estão emergindo no contexto mundial, especialmente na Ásia, Europa e América do Sul (DIXIT *et al.*, 2019). Quando detectadas em *P. aeruginosa*, a farmacoterapia limita-se a polimixina B ou colistina (MARRA *et al.*, 2006; HASSUNA *et al.*, 2020).

Diante do exposto, este trabalho contempla aspectos relacionados à produção de enzimas do tipo M β L, em cepas de *P. aeruginosa*, destacando pontos relevantes como epidemiologia nacional e mundial, bem como, métodos de identificação laboratorial

possíveis de serem utilizados.

2 | METODOLOGIA

O estudo exploratório descritivo foi realizado por levantamento bibliográfico, extraído das bases de dados *Scientific Electronic Libray Online* (SciELO), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Foram incluídos artigos abrangendo as palavras-chaves: “Produção de Metalobetalactamase”, “Classificação de M β L”, “*Pseudomonas aeruginosa*”, “Diagnóstico Laboratorial” e “Carbapenêmicos”.

Foram selecionadas 38 referências bibliográficas com período de publicação de 2005 a 2020 em Português, Inglês e Espanhol. A seleção e obtenção das informações contidas nos artigos foram realizadas com o critério de relevância do tema sobre metalobetalactamase, incluindo aspectos moleculares, entraves para o diagnóstico laboratorial e a produção dessa enzima por cepas de *P. aeruginosa*, procurando um delineamento de estudo adequado para evitar ausência de conflito de interesses.

3 | REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Pseudomonas aeruginosa* e antibióticos β -lactâmicos

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria baciliforme, Gram-negativa e de aeróbia. Seu ambiente de origem é o solo. Constitui-se agente etiológico de infecções de trato respiratório, urinário, auditivo, queimaduras e bacteremias. Por ser um patógeno oportunista e ter resistência intrínseca a grande número de antibióticos e antissépticos, *P. aeruginosa* prevalece em infecções hospitalares, sendo comumente isolado em equipamentos médicos e hospitalares (ARRUDA *et al.*, 1999; HARRIS *et al.*, 2002; WANG; WANG, 2020).

Antibióticos β -lactâmicos possuem em comum a presença do anel β -lactâmico em seu núcleo estrutural, o qual confere atividade bactericida. Pertencem a este grupo penicilinas, cefalosporinas, carbapenens e monobactâmicos (HU *et al.*, 2019). Os representantes desta classe interferem na síntese do peptidoglicano (responsável pela integridade da parede bacteriana) e o mecanismo de indução de resistência a estes fármacos podem ser por produção de β -lactamases, por modificações estruturais das proteínas ligadoras de penicilinas (PBP) codificadas pelo gene *MecA* e/ou por modificações nas porinas, este último causando diminuição da permeabilidade bacteriana ao antimicrobiano (FRITSCHÉ *et al.*, 2005; HU *et al.*, 2019).

3.2 *Pseudomonas aeruginosa* e Resistência Bacteriana

A maior incidência de bacilos Gram-negativos resistentes a cefalosporinas de espectro estendido dispara o emprego de β -lactâmicos mais potentes, como os carbapenêmicos. A

utilização destes fármacos exerce maior pressão seletiva sobre a microbiota hospitalar, o que pode ocasionar aumento da resistência bacteriana. Dentre os mecanismos de resistência desenvolvidos para carbapenêmicos estão a produção de β -lactamases, como, por exemplo, as pertencentes à classe D de Ambler e as que pertencem à classe B de Ambler, ou metalo- β -lactamases (M β L). Estas enzimas hidrolisam todos betalactâmicos comercialmente disponíveis, a exceção dos monobactâmicos (CHAIRAT *et al.*, 2019; MENDES *et al.*, 2006).

Desde o início da década de 1990, novos genes que codificam M β LS têm sido descritos em microrganismos clinicamente importantes, como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. e membros da família Enterobacteriaceae. Metodologias fenotípicas para detecção da produção de M β LS começaram a ser empregadas com o intuito de prevenir a disseminação dessa resistência, uma vez que genes que codificam M β LS localizam-se em estruturas genéticas que propiciam sua mobilidade, como plasmídeos, transposons, e integrons, sendo por isso facilmente disseminados (FRITSCHÉ *et al.*, 2005; MENDES *et al.*, 2006; CHAIRAT *et al.*, 2019).

A plasticidade dos genes que codificam as M β L aliada à dificuldade de erradicação dos microrganismos produtores desta enzima, representam uma clara ameaça à terapia antimicrobiana atual (NOUÉR *et al.*, 2005; HASSUNA *et al.*, 2020). No Brasil, a emergência e disseminação de um clone epidêmico produtor de M β L têm contribuído para as altas taxas de resistência aos carbapenêmicos observadas entre isolados hospitalares de *P. aeruginosa* (HASSUNA *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2005; ZAVASCKI *et al.*, 2006).

3.3 Produção de β -lactamases e de metalo- β -lactamases (M β L)

As enzimas denominadas β -lactamases são assim definidas devido a sua capacidade em hidrolisar ligações amidas, amidinas e outras ligações carbono-nitrogênio (C-N) de antibióticos β -lactâmicos. Recebem nomenclatura de acordo com o substrato utilizado, propriedades bioquímicas, peculiaridades da sequência genética, local de descoberta, localização do gene no cromossomo, espécies de bactérias produtoras e paciente de onde se originou o isolado, podendo-se eleger, por fim, o nome do pesquisador envolvido na descoberta da enzima (MENDES *et al.*, 2006; CHAIRAT *et al.*, 2019).

Metalo- β -lactamases (M β LS) são enzimas bacterianas codificadas por genes plasmidiais e que apresentam um largo espectro de atividade (CHAIRAT *et al.*, 2019; DIXIT *et al.*, 2019). Necessitam de cátions divalentes (p.ex.: Zn²⁺) como cofatores enzimáticos e são inibidas pela ação de agentes quelantes e por componentes derivados de tiois como o ácido tiolático ou ácido 2-mercaptopropiônico (2-MPA) (CHAIRAT *et al.*, 2019; MENDES *et al.*, 2006).

As M β LS, como todas as β -lactamases, podem ser divididas em enzimas cromossomo-mediadas e naquelas codificadas por genes transferíveis. Muitas vêm sendo descobertas e espalham-se rapidamente devido ao seu potencial de transferência intra

e interespecies. Em alguns países, os isolados de *P. aeruginosa* com metalo-enzimas representam 20%, embora em outros países este número seja muito inferior (CHAIRAT et al., 2019; DIXIT et al., 2019).

As variantes de metalo-enzimas dos tipos IMP (Imipenemase, descoberta no Japão), VIM (Verona imipenemase, em Verona-Itália), SPM-1 (São Paulo Metalo- β -lactamase, em São Paulo, Brasil) e GIM-1 (German Imipenemase, na Alemanha) são mais relevantes clinicamente (ALI et al., 2019). Na Europa, as variantes de IMP são menos comuns que as enzimas tipo VIM (TOLEMAN et al., 2003; 2005). Cronologicamente, a primeira M β L descoberta foi a IMP, seguida de VIM, SPM-1, GIM-1. Também foi descoberta a SIM-1 (Seul imipenemase), detectada em isolados de *Acinetobacter baumannii*, em Seul, Coréia, e as variantes NDM-1 até NDM-19 identificadas em Nova Delhi, Índia, as quais são mais comumente expressas na família Enterobacteriaceae (LEE et al., 2005; ALI et al., 2019).

3.4 Epidemiologia de M β LS

As M β LS são produzidas intrinsecamente por determinados microrganismos, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium indologenes*, *Legionella gormanii*, *Caulobacter crescentus* e *Aeromonas* spp. (CHAIRAT et al., 2019; HASSUNA et al., 2020). Contudo, desde o início da década de 1990, novos genes que codificam M β LS têm sido descritos em patógenos clinicamente importantes, como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. e membros da família Enterobacteriaceae (ALI et al., 2019; CHAIRAT et al., 2019).

O microrganismo mais relacionado é *P. aeruginosa* e os tipos de M β LS mais frequentes relacionados são IMP e VIM. As variantes pertencentes à subclasse IMP (imipenemase) são mais prevalentes na Ásia e encontradas, principalmente, em microrganismos não-fermentadores tais como *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. Contudo, estas enzimas já foram detectadas em microrganismos da família Enterobacteriaceae, como *Serratia marcescens*, *Shigella* sp. e *Klebsiella pneumoniae* (MENDES et al., 2006; PAZ-ZARZA et al., 2019).

A M β L VIM compõe uma família de 14 enzimas, porém a literatura aponta que o tipo VIM-2 (gene blaVIM-2) em isolados de *P. aeruginosa* predomina na maioria dos surtos. Nos Estados Unidos da América, foi possível associar duas características clínicas nos casos detectados ao longo de 17 meses: todos os pacientes tinham doença crônica e haviam recebido terapia intravenosa (RANKIN et al., 2018).

China, Índia, Taiwan, Cingapura, Coréia, Itália, França, Grécia, Austrália, Alemanha, Áustria, Turquia, Bulgária, Holanda, Espanha, México, Colômbia e EUA representam os principais países com incidência de *P. aeruginosa* produtora de M β L. A taxa de mortalidade chega a 90% e os genes blaIMP-1 ou blaVIM-2 tem sido relacionados (WANG; WANG, 2020).

No Brasil, o primeiro relato da ocorrência de amostras produtoras de M β L adquirida

ocorreu em 2002. Entretanto, esse relato não caracterizou o determinante de resistência envolvido. Mais tarde, em 2003, uma variante de IMP foi relatada em *A. baumannii* isolada no complexo Hospital São Paulo/UNIFESP produtora de IMP-1. A análise do resultado de sequenciamento dos 400-bp (pares de base) provenientes da reação da polimerase em cadeia (PCR) revelou tratar-se de um gene apresentando 100% de similaridade genética com a sequência do gene blaIMP-6 (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005).

O Programa de Vigilância Antimicrobiana SENTRY foi estabelecido em 1997 e abrange mais de 750.000 isolados de bactérias de mais de 400 centros médicos em todo o mundo. Dentre os patógenos testados, *Pseudomonas aeruginosa* cresce em ocorrência de MβLs, em pacientes hospitalizados na Ásia, Europa e América Latina. Isolados brasileiros de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem chegaram a 45,5% em 2016, neste estudo (SADER *et al.*, 2005; SHORTRIDGE *et al.*, 2019).

Dados conduzidos com amostras de *P. aeruginosa* obtidas na cidade de Porto Alegre (Rio Grande do Sul) revelaram elevadas taxas de MβLs. Zavascki e colaboradores (2005), ao estudarem cepas em pacientes com pneumonia nosocomial associada à ventilação encontraram 57,1% de amostras positivas para MβLs. Num Hospital Universitário no Rio de Janeiro foi apontada taxa de 20% de MβLs tipo SPM-1 em isolados de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem (CARVALHO *et al.*, 2006).

Em outro trabalho, uma taxa ainda maior de MβL em *P. aeruginosa* (77%) foi estimada, sendo o gene blaSPM-1 o predominante. Elevadas taxas de mortalidade (48,1%) associadas a infecções respiratórias por *P. aeruginosa* resistente aos carbapenems foram atribuídas à transmissão horizontal (ZAVASCKI *et al.*, 2006). Esses dados mostram que cepas de *P. aeruginosa* MβL positivas implicam em desfecho clínico desfavorável, sendo de total relevância a capacitação dos laboratórios de microbiologia para detecção fenotípica.

3.5 Detecção laboratorial de MβLs

Em 2014, o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) padronizou testes laboratoriais como técnicas de triagem diagnóstica para a presença de MβL. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda que o diagnóstico final do mecanismo de resistência seja obtido através de técnicas moleculares (ABRANTES; NOGUEIRA, 2017).

As publicações disponíveis relacionadas à pesquisa de MβL são diversificadas, apresentando técnicas diferentes que são importantes de acordo com o tipo de enzima presente. Esta afirmação é fundamentada nos achados de diferentes autores que apontam dado método fenotípico como sendo o mais indicado para detecção de metalo-enzima específica.

No teste de susceptibilidade aos antimicrobianos, alguns achados são importantes indicadores de bactéria produtora de metalo-enzima e devem ser investigados. Entre eles a

detecção de perfil de sensibilidade reduzido em cepas de *P. aeruginosa* frente à imipenem (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005; PITOUT *et al.*, 2005). De acordo com o CLSI 2014, o ertapenem é o carbapenêmico mais sensível para este mecanismo de resistência; e a ANVISA recomenda, em sua última nota técnica de diagnóstico laboratorial, que sejam feitos testes incluindo imipenem e meropenem (ANVISA, 2013).

Alguns autores sugerem que isolados resistentes a todos os β -lactâmicos exceto o aztreonam sejam testados para pesquisa de M β L usando testes fenotípicos. O antibiograma de *P. aeruginosa* apresentando ceftazidima com halo menor que 18 mm pode ser um bom sinalizador para pesquisa desta enzima (ANVISA, 2013; ABRANTES; NOGUEIRA, 2017; CLSI, 2014; LEE *et al.* 2003; YONG *et al.*, 2002).

3.5.1 Testes fenotípicos

Os métodos fenotípicos são baseados na capacidade dos agentes quelantes, como o EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) ou componentes à base de tióis (ácido 2-mercaptopropiônico ou 2-MPA), em inibir a atividade das M β Ls. Podem ser empregados testes de sinergia com duplo-disco (EDTA com imipenem ou com ceftazidima), 2-MPA com cefatazidima ou imipenem, o E-teste M β L e, ainda, a microdiluição usando EDTA e 1,10-fenantrolina com imipenem (PITOUT *et al.*, 2005). A maioria dos métodos fenotípicos citados para detecção de M β L, especialmente sinergia de duplo-disco, é de interpretação subjetiva e difícil (LEE *et al.* 2003; PITOUT *et al.*, 2005; YONG *et al.*, 2002).

3.5.1.1 2MPA (Ácido 2-mercaptopropiônico)

O uso do ácido 2-mercaptopropiônico não diluído é feito através da sua deposição em disco de papel filtro posicionado entre discos de ceftazidima e imipenem, a 25 mm de centro a centro (MENDES *et al.*, 2006). Este teste pode ser realizado utilizando-se 2 ou 3 μ L de 2-MPA no disco de papel filtro, contudo o melhor resultado parece ser obtido no emprego do último volume citado (LEE *et al.* 2003; YONG *et al.*, 2002).

Na leitura deste teste de difusão, um aumento (distorção) na zona de inibição entre o disco com quelante e um/ambos os substratos é indicativo de produção de metalo-enzima (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005). A interpretação negativa do teste é a não observação de alteração no halo de inibição de crescimento da bactéria teste (MENDES *et al.*, 2006).

Um inconveniente importante do teste com 2-MPA é a toxicidade para manipulação rotineira, devendo ser necessária à tomada de medidas de precaução especiais ao trabalhar com este composto (PITOUT *et al.*, 2005). Para tanto, pode-se manusear o reagente em capela de exaustão.

3.5.1.2 EDTA (Ácido etilenodiaminotetracético)

Uma das técnicas empregando EDTA consiste em comparar os tamanhos das zonas de inibição produzidas por dois discos de imipenem (10µg), um com 750µg de EDTA e outro sem. Com um aumento de pelo menos 7 mm no halo do EDTA-imipenem é considerado resultado positivo (MAGALHÃES; LINS; MAGALHÃES, 2005). Este método foi originalmente descrito por Yong e colaboradores, em 2002. Segundo estes autores, este método oferece excelente sensibilidade e especificidade na detecção de VIM-2 e IMP-1 em *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.

Outra técnica que emprega o uso deste quelante (EDTA) é o E-teste *MβL*. A fita é incorporada com imipenem (IPM) em uma das extremidades e este mesmo antimicrobiano associado ao EDTA na outra. A leitura deste ensaio de difusão é feita através da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de cada um dos lados da fita; a bactéria é considerada *MβL* positiva se apresentar CIM IPM+EDTA três diluições menor que àquela encontrada somente para o IPM. As desvantagens desta metodologia são seu elevado custo e menor sensibilidade que o teste com disco de EDTA (PITOUT *et al.*, 2005; BERRY *et al.*, 2019).

Em pesquisa de *MβL* realizada por Marra e colaboradores (2006), alguns métodos de detecção de metalo-enzimas foram comparados. Foi concluído que o EDTA foi muito eficaz na detecção de tais enzimas enquanto o 2-MPA não teve desempenho tão satisfatório. Neste estudo, 81,1% das cepas com fenótipo de resistência ao imipenem não continham *MβL*, indicando que outros mecanismos de resistência como diminuição de permeabilidade da membrana (perda de porinas) ou sistemas de efluxo (bombas de efluxo) estavam presentes.

Segundo Pitout (2005) os testes fenotípicos são úteis no rastreamento de amostras *MβL*, mas algumas amostras podem dar resultado falso positivo. Embora isso possa ocorrer, o teste fenotípico modificado, empregando 930 µg de EDTA, e antimicrobianos como imipenem e meropenem, revelou sensibilidade 100% e especificidade de 97% no uso da última droga. Para o imipenem, os números foram menores, sendo 96% em sensibilidade e 91% de especificidade. O teste com MIC (E-teste *MβL*) teve resultados equivalentes aos do imipenem. Assim, recomenda-se no teste de *screening* o uso tanto de imipenem como de meropenem, conforme orientação preconizada pela ANVISA (ANVISA, 2013).

Pode-se citar, ainda, o teste de sinergia de discos, semelhante ao descrito para o 2-MPA. Nesse teste, o disco com agente quelante em questão, EDTA, é colocado entre dois discos, um de cefatzidima e outro de imipenem, a 10 mm de centro a centro. A leitura do teste será positiva se for evidenciada ampliação do halo na área de difusão do quelante (MENDES *et al.*, 2006).

3.5.1.3 EIM (EDTA-imipenem microbiological assay) - Novo teste

Um ensaio foi desenvolvido por Marchiaro e colaboradores (2005) visando a identificação de MβLs em bactérias Gram-negativas não-fermentadoras. Designado EIM (EDTA-imipenem microbiological assay), apresenta facilidade na interpretação dos resultados, contudo requer tratamento prévio da amostra em teste com sonicação.

A metodologia consiste em preparar um extrato bacteriano por sonicação ou por ciclos de congelamento/descongelamento. O extrato celular obtido é clarificado por centrifugação (15.000 rpm por 15 minutos a 4°C) e o sobrenadante é utilizado para detecção de MβL. A detecção fenotípica é realizada em placa de Agar Müller Hinton inoculada com cultura indicadora – *Escherichia coli* ATCC 25922 (0,5 McFarland). Na superfície desta placa é aplicado um disco de imipenem (10μg) ao centro e, perifericamente, quatro discos de papel filtro diferentes: um recebe 20 μL do sobrenadante; o segundo disco (S/Zn) possui o sobredandante suplementado com solução de ZnSO₄ 0,1 mM para estimular a MβL eventualmente presente; o terceiro disco (S/E) tem o sobrenadante junto com solução de EDTA 20 mM a fim de inibir a MβL possivelmente presente; e o quarto disco (B) tem 20μL de tampão tris-HCl 50mM, consistindo no “branco” do ensaio. A placa deve ser incubada *overnigh* a 37°C.

Caso o sobrenadante testado possua β-lactamase que hidrolisa o imipenem, a bactéria indicadora (*E. coli* ATCC 25922) crescerá ao redor dos discos. Por outro lado, as MβLs conseguem ser distinguidas das não-MβLs pela inibição de *E. coli* ao redor do disco contendo o quelante (S/E) (MARCHIARO *et al.*, 2005).

3.5.2 Testes Moleculares

3.5.2.1 PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)

A detecção molecular de MβLs através de Reação em Cadeia Polimerase (PCR) apresenta relevância no contexto epidemiológico. Através destes estudos é possível verificar se dada enzima é disseminada horizontalmente ou se a resistência é decorrente da pressão exercida pelos antimicrobianos, bem como possibilita determinar qual tipo de MβL é mais prevalente em certas localidades (HASSUNA *et al.*, 2020).

Contudo, o achado de enzimas do tipo MβL em isolados bacterianos através de testes moleculares não significa resistência obrigatoriamente. Para que a resistência esteja presente é necessária a expressão enzimática e não apenas sua presença num dado microrganismo. Para aplicação de testes moleculares *são necessários equipamentos específicos* e uso de sondas, associado a pessoal qualificado para execução. Assim sendo, o emprego dessa técnica fica restrito a locais que disponham dos recursos envolvidos, limitando as informações a centros de pesquisa (BERRY *et al.*, 2019; JESUDASON; KANDATHIL; BALAJI, 2005).

No teste por PCR selecionam-se primers de oligonucleotídeos alvo de regiões conservadas dos genes a serem pesquisados. Em trabalho de Gasparetto e colaboradores (2007), foram realizadas pesquisas dos genes blaSPM-1, blaIMP-1 e blaVIM-2 em isolados de *P. aeruginosa* com fenótipo de resistência M β L, obtidos de três hospitais universitários de Porto Alegre (RS). Para amplificação do gene blaSPM-1 foi empregado 95°C por 5 minutos, seguido de 30 ciclos (95°C por 1 minuto, 50°C 1 minuto e 68°C por 1 minuto). Já para amplificação do gene blaIMP-1 usou-se 95°C por 2 minutos, 94°C por 2 seguido de 33 ciclos (94°C por 1 minuto, 60°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto). Por fim, para o gene blaVIM-2 ser amplificado: 94°C por 3 minutos seguido por 35 ciclos (94°C por 1 minuto, 61°C por 1 minuto e 72°C por 1 minuto) finalizando com 7 minutos a 72°C. Destaca-se a necessidade de utilizar, também, controles positivos nos ensaios de biologia molecular.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O encontro de diferentes enzimas em diferentes espécies bacterianas evidencia a real capacidade de disseminação desses elementos genéticos e causa grande preocupação. Isso acarreta importante impacto clínico e redução de opções terapêuticas para casos de infecção nosocomial por *P. aeruginosa*.

VIM-2 é M β L mais ubíqua no mundo e no Brasil SPM-1 é a mais importante. Epidemiologicamente, é interessante pesquisar a presença de M β L, pois o seu achado constitui dado auxiliar na tomada de medidas que minimizem sua disseminação. Ao fazer *screening* para M β L, usando-se 930 μ g EDTA em discos de imipenem e meropenem (10 μ g) pode-se confirmar a produção enzimática. A detecção fenotípica de M β L em cepas resistentes aos carbapenems limita a terapêutica a polimixina B e colistina.

Cepas M β L positivas estão, normalmente, associadas à elevada taxa de mortalidade. No Brasil a prevalência de M β Ls é diversificada, predominando em São Paulo, no Recife, no Rio de Janeiro e em Porto Alegre. Medidas de racionalização do uso de agentes antimicrobianos de espectro ampliado devem ser implantadas com o intuito de minimizar a seleção de subpopulações bacterianas produtoras de M β L. Uma vez selecionadas essas subpopulações, metodologias fenotípicas podem ser utilizadas para rastreamento, auxiliando condutas de controle de infecção. Ademais, há necessidade de desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas capazes de atuar sobre *P. aeruginosa* produtora de M β L.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, JA; NOGUEIRA, J M R. The use of phenotypic tests for the research of carbapenamases in Enterobacteria: A tool for clinical orientation. **Brazilian Journal of Clinical Analyses**, v 1, 3, 2017.

ALI, A., GUPTA, D., SRIVASTAVA, G., SHARMA, A., KHAN, Molecular and computational approaches to understand resistance of New Delhi metallo β -lactamase variants (NDM-1, NDM-4, NDM-5, NDM-6, NDM-7)-producing strains against carbapenems. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, 37(8), 2061-2071, 2019.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Nota técnica nº 01/2013 – Medidas de prevenção e controle de infecções por enterobactérias multiresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, 2013.

ARRUDA EA, MARINHO IS, BOULOS M, SINTO SI, CAIAFFA HH, MENDES CM, OPLUSTIL CP, SADER H, LEVY CE, LEVIN AS. Nosocomial infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 20:620-623, 1999.

BERRY, C., DAVIES, K., WOODFORD, N., WILCOX, M., CHILTON, C. Survey of screening methods, rates and policies for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in English hospitals. **Journal of Hospital Infection**, 101(2), 158-162. 2019.

CARVALHO AP, ALBANO RM, DE OLIVEIRA DN, CIDADE DA, TEIXEIRA LM, MARQUES EA. Characterization of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo-beta-lactamase in a hospital located in Rio de Janeiro, Brazil. **Microb Drug Resist**. Summer; 12:103-8. 2006.

CHAIRAT, S., BEN YAHIA, H., ROJO-BEZARES, B., SÁENZ, Y., TORRES, C., BEN SLAMA, K. High prevalence of imipenem-resistant and metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in the Burns Hospital in Tunisia: detection of a novel class 1 integron. **Journal of Chemotherapy**, 31(3), 120-126, 2019.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, Pennsylvania. 2014.

DIXIT, A., KUMAR, N., KUMAR, S., TRIGUN, V. Antimicrobial resistance: Progress in the decade since emergence of New Delhi metallo-β-lactamase in India. **Indian journal of community medicine: official publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine**, 44(1), 4., 2019.

FRITSCHER TR, SADER HS, TOLEMAN MA, WALSH TR, JONES RN. Emerging metallo-β-lactamase-mediated resistances: a summary report from the worldwide SENTRY antimicrobial surveillance program. **Clin Infect Dis**. 41(suppl4):276-278, 2005.

GASPARETTO PB, MARTINS, AF, ZAVASCKI A, BARTH AL. Occurrence of blaSPM-1 and blaIMP-1 genes of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from three university hospitals in the city of Porto Alegre, Brazil. **Braz. J. Microbiol**. 38:108-109. 2007

HARRIS AD, SMITH D, JOHNSON JA, BRADHAM DD, ROGHMANN MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. **Clinical infectious diseases**, 34(3):340-5,2002.

HASSUNA, N. A., DARWISH, M. K., SAYED, M., IBRAHEM, R. A. Molecular Epidemiology and Mechanisms of High-Level Resistance to Meropenem and Imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*. **Infection and Drug Resistance**, 13, 285, 2020.

HU, Y. Y., CAO, J. M., YANG, Q., CHEN, S., LV, H. Y., ZHOU, H. W., ... & ZHANG, R. Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, Zhejiang Province, China. **Emerging infectious diseases**, 25(10), 1861, 2019.

JESUDASON MV, KANDATHIL AJ, BALAJI V. Comparison of two methods to detect carbapenemase e metallo- β -lactamase production in clinical isolates. **Indian J Med Res.**121: 780-783, 2005.

KIM IS, LEE NY, KI CS, OH WS, PECK KR, SONG JH. Increasing prevalence of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and molecular typing of metallo- β -lactamase producers in a Korean hospital. **Microbial Drug Resistance**;11:355-359, 2005.

LEE K, LIM YS, YONG D, YUM JH, CHONG Y. Evaluation of the Hodge Test and the Imipenem-EDTA Double-Disk Synergy Test for Differentiating Metallo- β - Lactamase-Producing Isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. **Journal of Clinical Microbiology.** 2003, 41:4623-4629.

LEE K, YONG D, YUM JH, LIM YS, BOLMSTRÖM A, QWÄRNSTRÖM A, KARLSSON A, CHONG Y. Evaluation of Etest MBL for detection of bla IMP-1 and bla VIM-2 allele-positive clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. **Journal of Clinical Microbiology**; 43: 942-944. 2005.

LEE K, YUM JH, YONG D, LEE HM, KIM HD, DOCQUIER JD, ROSSOLINI GM, CHONG Y. Novel acquired metallo- β -lactamase gene, bla SIM-1, in a class 1 integron from *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Korea. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; 49:4485-4491, 2005.

MADDOCKS, S., FABIJAN, A. P., HO, J., LIN, R. C., BEN ZAKOUR, N. L., DUGAN, C., ... & IREDELL, J. R. Bacteriophage therapy of ventilator-associated pneumonia and empyema caused by *Pseudomonas aeruginosa*. **American journal of respiratory and critical care medicine**, 200(9), 1179-1181, 2019.

MAGALHÃES V, LINS AK, MAGALHÃES M. Metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in hospitals in Recife, PE, Brasil. **Brazilian Journal of Microbiology.** 36:123-125, 2005.

MARCHIARO P, MUSSI MA, BALLERINI V, PASTERAN F, VIALE AM, VILA AJ, LIMANSKY AS. Sensitive EDTA-based microbiological assays for detection of metallo- β -lactamases in nonfermentative Gram-negative bacteria. **Journal of Clinical Microbiology.** 2005, 43:5648-5652.

MARRA AR, PEREIRA CA, GALES AC, MENEZES LC, CAL RGR, SOUZA JMA, EDMOND MB, FARO C, WEY SB. Bloodstream infections with metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology and clinical outcomes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.**50:388-390, 2006.

MENDES, R. E., CASTANHEIRA, M., PIGNATARI, A. C. C., GALES, A. C. Metallo-beta-lactamases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 42(2), 103-113, 2006.

NOUÉR SA, NUCCI M, OLIVEIRA MP, PELLEGRINO FLPC, MOREIRA BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.**49:3663-3667, 2005.

PAZ-ZARZA, V. M., MANGWANI-MORDANI, S., MARTÍNEZ-MALDONADO, A., ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, D., SOLANO-GÁLVEZ, S. G., VÁZQUEZ-LÓPEZ, R. *Pseudomonas aeruginosa*: Patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. **Revista chilena de infectología**, 36(2), 180-189, 2019.

PITOUT JDD, GREGSON DB, POIREL L, MCCLURE JA, LE P, CHURCH DL. Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases in a large centralized laboratory. **Journal of Clinical Microbiology.**43:3129-3135.2005.

RANKIN, D., CAICEDO, L., DOTSON, N., GABLE, P., CHU, A. Notes from the field: Verona integron-encoded metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a long-term acute care hospital—Orange County, Florida, 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, 67(21), 611, 2018.

SADER HS, REIS AO, SILBERT S, GALES AC. IMPs, VIMs and SPMs: the diversity of metallo- β -lactamases produced by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Brazilian hospital. **Clin Microbiol Infect**; 11:73-76, 2005.

SHORTRIDGE, D., GALES, A. C., STREIT, J. M., HUBAND, M. D., TSAKRIS, A., & JONES, R. N. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–2016. In **Open forum infectious diseases** (Vol. 6, No. Supplement_1, pp. S63-S68). US: Oxford University Press. 2019.

TOLEMAN MA, BIEDENBACH D, BENNETT DMC, JONES RN, WALSH TR. Italian metallo- β -lactamases: a national problem? Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 55(1):61-70, 2003.

TOLEMAN, M. A., BIEDENBACH, D., BENNETT, D., JONES, R. N., & WALSH, T. R. Genetic characterization of a novel metallo- β -lactamase gene, bla IMP-13, harboured by a novel Tn 5051-type transposon disseminating carbapenemase genes in Europe: report from the SENTRY worldwide antimicrobial surveillance programme. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 52(4), 583-590. 2003.

WANG, W.; WANG, X. Prevalence of metallo- β -lactamase genes among *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various clinical samples in China. **Journal of Laboratory Medicine**, 44(4), 197-203, 2020.

YONG D, LEE K, YUM H, SHIN B, ROSSOLINI GM, CHONG Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo- β -lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. And *Acinetobacter* spp. **J Clin Microbiol**. 40:3798-3801, 2002.

ZAVASKI AP, GASPARETO PB, MARTINS AF, GONÇALVES AL, BARTH AL. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM-1 metallo- β -lactamase in a teaching hospital in southern Brazil. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**.56: 1148-1151.2005.

ZAVASCKI AP, BARTH AL, FERNANDES JF, MORO ALD, GONÇALVES ALS, GOLDANI LZ. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo- β -lactamase-mediated multidrug resistance: a prospective observational study. **Critical care**. 10: R114, 2006.

CAPÍTULO 7

PLANTAS MEDICINAIS E PRODUTOS FITOTERÁPICOS - OS FUNDAMENTOS LEGAIS DA PRESCRIÇÃO POR PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 01/05/2021

Valéria Silva Dibo

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário Juiz de Fora, MG, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0935013701986747>

Orlando Vieira de Sousa

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Universitário Juiz de Fora, MG, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/9797237863119033>

RESUMO: Plantas medicinais têm sido usadas como fonte de medicamentos devido à presença de moléculas que servem como princípios ativos ou estruturas para a síntese de novos fármacos, constituindo assim as bases da fitoterapia científica. No entanto, considerando as legislações vigentes no Brasil, a prescrição em fitoterapia pode ser exercida por profissionais da saúde, como médicos, farmacêuticos, nutricionistas, dentistas, enfermeiros, fisioterapeutas e médicos veterinários. No caso do profissional médico, o Conselho Federal de Medicina não reconhece essa área como especialidade médica, pois a fitoterapia não se restringe apenas ao ato de prescrever. As Resoluções nº 477/2008 e 546/2011 do Conselho Federal de Farmácia (CFF)

garante a competência do farmacêutico para os serviços e indicação de plantas medicinais e fitoterápicos e essa atuação se consolidou com a Resolução nº 586/2013/CFF, que regulamentou a prescrição farmacêutica. O Conselho Federal de Nutricionistas lançou a Resolução nº 680/2021 que regulamenta a prática da fitoterapia pelo nutricionista. A Resolução nº 82/2008 do Conselho Federal de Odontologia reconhece e regulamenta as práticas integrativas e complementares à saúde bucal, incluindo a fitoterapia, enquanto o Conselho Federal de Enfermagem, através da resolução nº 500/2015, estabelece e reconhece as terapias alternativas como especialidade. A Resolução nº 380/2010 do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional regulamenta o uso pelo Fisioterapeuta das Práticas Integrativas e Complementares de Saúde. Até o momento, o Conselho Federal de Medicina Veterinária não disponibilizou uma regulamentação específica sobre a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos na área veterinária. O estudo indica que, embora as legislações tenham avançado nos diferentes campos, a formação dos profissionais necessita ser melhorada para uma atuação mais eficiente junto aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterapia. Plantas medicinais. Legislação. Prescrição. Profissionais da saúde.

MEDICINAL PLANTS AND HERBAL PRODUCTS - THE LEGAL BASICS OF PRESCRIPTION BY HEALTH PROFESSIONALS

ABSTRACT: Medicinal plants have been used as

a source of medicines due to the presence of molecules that serve as active principles or chemical structures for the synthesis of new drugs, thus constituting the basis of scientific phytotherapy. However, considering the laws in force in Brazil, the prescription in herbal medicine can be exercised by health professionals, such as doctors, pharmacists, nutritionists, dentists, nurses, physiotherapists and veterinarians. In the case of the medical professional, the Federal Council of Medicine does not recognize this area as a medical specialty, as phytotherapy is not restricted to the act of prescribing. Resolutions nº 477/2008 and 546/2011 of the Federal Pharmacy Council (CFF) guarantee the competence of the pharmacist for the services and indication of medicinal plants and herbal medicines and this performance was consolidated with Resolution nº 586/2013/CFF, which regulated pharmaceutical prescription. The Federal Council of Nutritionists launched Resolution nº 680/2021, which regulates the practice of herbal medicine by the nutritionist. Resolution nº 82/2008 of the Federal Council of Dentistry recognizes and regulates the integrative and complementary practices to oral health, including phytotherapy, while the Federal Nursing Council, through resolution nº 500/2015, establishes and recognizes alternative therapies as a specialty. Resolution nº 380/2010 of the Federal Council of Physiotherapy and Occupational Therapy regulates the use by Physiotherapists of Integrative and Complementary Health Practices. To date, the Federal Council of Veterinary Medicine has not made specific regulations available on the prescription of medicinal plants and herbal medicines in the veterinary field. The study indicates that, although the legislation has advanced in different fields, the training of professionals needs to be improved in order to work more efficiently with patients.

KEYWORDS: Phytotherapy. Medicinal plants. Legislation. Prescription. Health professionals.

1 | INTRODUÇÃO

Ao longo da história da humanidade, as plantas medicinais têm sido usadas como fonte de medicamentos devido à presença de inúmeras moléculas que servem como princípios ativos ou estruturas químicas para a síntese de novos fármacos. Dessa forma, a fitoterapia surge como uma ciência que estuda plantas medicinais e suas aplicações no tratamento de enfermidades com fundamentações química e farmacológica em produtos naturais (SANTOS; ALMEIDA, 2016). No Brasil, a fitoterapia foi institucionalizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) com a publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) em 2006 (BRASIL, 2006a), documento que serviu de base para a elaboração da Política Nacional de Plantas Medicinais e de Fitoterápicos (PNPMF) publicada em 2006 (BRASIL, 2006b) através do Decreto Federal nº 5813/06, que estabeleceu as diretrizes e as linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional (BRASIL, 2006c).

Mesmo utilizando conhecimentos tradicionais validados em estudos etnobotânicos quantitativos, assim como no uso de medicamentos sintéticos, a Fitoterapia é um dos campos das ciências baseada em evidências científicas. Essas evidências são fundamentadas em estudos experimentais e/ou clínicos que comprovam a ação terapêutica, segurança e eficácia que são parâmetros essenciais para disponibilizar os produtos fitoterápicos no

mercado farmacêutico. Além disso, incluem a constituição química de marcadores ativos, os mecanismos de ação, os efeitos adversos, as contraindicações, a toxicidade e as interações medicamentosas que, embora complexos, são conhecimentos necessários para aqueles profissionais da saúde que desejam atuar na área de plantas medicinais e fitoterápicos (ALEXANDRE et al., 2005; SANTOS; REZENDE, 2019). Por outro lado, quando se trata de medicamentos fitoterápicos, o registro junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Brasil envolve a apresentação de um dossiê completo contendo os estudos científicos sobre a planta medicinal, comprovação da eficácia, segurança e ausência de toxicidade para não comprometer a saúde da população (BRASIL, 2014a).

No que se refere à prescrição de fitoterápicos, desde a formação em nível de graduação, passando por cursos de pós-graduação, os profissionais da saúde devem ser cientificamente capacitados e qualificados para adotar condutas terapêuticas de acordo com a ética, prescrevendo fitoterápicos conforme as suas atribuições e área de conhecimento e respeitando as legislações sanitárias brasileiras (MAIA et al., 2016). De acordo com o 1º Relatório do Seminário Internacional das Práticas Integrativas e Complementares em Saúde - PNPIC, fica claro que os profissionais da área de saúde (médico, farmacêutico, nutricionistas, odontólogo, enfermeiro, entre outros) podem prescrever fitoterápicos (BRASIL, 2009). Contudo, cuidados especiais com grupos mais vulneráveis, como gestantes, lactantes, crianças e idosos, devem ser considerado para evitar efeitos adversos que possam trazer consequências sérias para a vida desses pacientes.

Por outro lado, para que não haja conflitos entre os diferentes profissionais da saúde, é necessário que os conselhos de classe, órgãos representativos das profissões atuantes nos estados ou no país e fiscalizadores do exercício profissional, elaborem normas específicas de acordo com a legislação da categoria e do âmbito federal que permitam à participação de um ou mais profissionais na execução de serviços não privativos. Portanto, no que diz respeito à Fitoterapia, uma atividade multiprofissional e não privativa, cada conselho de classe deve informar, normatizar e divulgar os procedimentos legais e necessários para o exercício profissional (PANIZZA, 2010).

Considerando os aspectos citados, o objetivo deste capítulo foi descrever uma revisão atualizada sobre os fundamentos legais da prescrição de plantas medicinais e produtos fitoterápicos por profissionais da saúde no Brasil, enfocando uma abordagem individualizada e analítica.

2 | MATERIAL E MÉTODOS

A descrição deste capítulo foi baseada em uma revisão da literatura sobre os fundamentos legais da prescrição de plantas medicinais e produtos fitoterápicos por profissionais da saúde do Brasil. Foi realizado um levantamento dos principais documentos oficiais, livros e artigos científicos nas plataformas eletrônicas do Scielo, Google

Acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) via Biblioteca Virtual em Saúde, Pubmed e sítios eletrônicos governamentais. Descritores como plantas medicinais, fitoterapia, fitoterápicos, prescrição, legislação de fitoterápicos e usos tradicionais foram utilizados na busca de documentos científicos e artigos. As obras foram selecionadas com base na identificação completa, descrição do estudo (pleno, curta comunicação, revisão, relato de casos, notas científicas, etc.), publicação indexada e disponíveis em plataformas científicas, teses, dissertações e livros e documentos oficiais do governo e de representações profissionais. Além disso, foi verificada a confiabilidade e fidelidade das fontes, assim como a veracidade documental. Cada referência foi previamente analisada considerando o título da obra, autores, fundamentos, objetivos, metodologias, resultados e conclusões.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Prescrição de fitoterápicos por médicos

A Resolução nº 1.931, de 08 de setembro de 2009, do Conselho Federal de Medicina (CFM), revogada pela Resolução nº 2.217 de 27 de setembro de 2018 modificada pelas Resoluções nº 2.222/2018 e 2.226/2019 do CFM, aprova o Código de Ética Médica para o exercício do profissional médico (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2009; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2019). Em seu Preâmbulo I descreve que "O presente Código de Ética Médica contém as normas que devem ser seguidas pelos médicos no exercício de sua profissão, inclusive nas atividades relativas a ensino, pesquisa e administração de serviços de saúde, bem como em quaisquer outras que utilizem o conhecimento advindo do estudo da medicina". Em seu capítulo I e artigo XXVI, o código de ética descreve que "a medicina será exercida com a utilização dos meios técnicos e científicos disponíveis que visem aos melhores resultados", enquanto o Capítulo II e Artigo II, o código aborda que "é direito do médico indicar o procedimento adequado ao paciente, observadas as práticas cientificamente reconhecidas e respeitada a legislação vigente".

Com relação ao reconhecimento da Fitoterapia, a partir do Processo-Consulta nº 1.301 de 1991, que foi confirmado pelo Processo-Consulta nº 4, de 14 de janeiro de 1992, o CFM formalizou a Fitoterapia como prática terapêutica médica (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 1992). No entanto, em seu Parecer nº 01001, de 14 de julho de 1997, sobre a prescrição de fitoterápicos, o Conselho Regional de Medicina do Estado do Paraná (CRM/PR) descreveu que "[Fitoterapia não é reconhecida como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina. Existe no Brasil, não mais do que quatro ou cinco profissionais de nível superior com formação acadêmica na área de Fitoterapia (Diploma Oficial). A gama de profissionais que podem estar envolvidos nesta área é muito grande, uma vez que a "Fitoterapia" não se restringe apenas ao ato de "receitar", mas também ao ato de identificar a planta, coletar, manipular, extrair de forma correta os princípios ativos,

formular, etc. Aproximadamente 95% do conhecimento disponível em nosso meio nesta área provém da sabedoria popular, transmitida de geração a geração. Portanto, ficaria difícil enquadrar a "recomendação" de medicamentos Fitoterápicos como "exercício ilegal da Medicina]" (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO PARANÁ, 1997). Então, considerando este parecer, a Fitoterapia envolve várias etapas, diferentes profissionais e o ato de prescrição pode ser exercido por diferentes categorias profissionais de acordo com o âmbito da ocupação.

O processo de consulta, Parecer nº 33/2008, Protocolo nº 3490, de 11 de outubro 2008, do Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará (CREMEC) sobre o uso de fitoterápicos na Atenção Primária descreve que "embora a fitoterapia não seja reconhecida como especialidade médica pelo CFM, o uso de fitoterápicos é reconhecido como um processo terapêutico estimulado pelos organismos sanitários nacionais, que pode ser utilizado por médicos e, por se tratar de procedimento medicamentoso, deve merecer do Estado cuidadosa supervisão" (CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO CEARÁ, 2008).

Através de uma nota à população e aos médicos, publicada em 13 de março de 2018, cujo tema foi "incorporação de práticas alternativas pelo SUS", o Conselho Federal de Medicina é contra a inclusão de mais dez tipos de tratamentos alternativos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Essa nota esclarece que "com relação ao anúncio feito pelo Ministério da Saúde sobre a incorporação do acesso à 10 novas modalidades de terapias alternativas no âmbito do SUS, o CFM vem a público manifestar sua posição contrária a essa medida pelos seguintes motivos (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2018):

- 1) "Tais práticas alternativas não apresentam resultados e eficácia comprovados cientificamente";
- 2) "A decisão de incorporação dessas práticas na rede pública ignora prioridades na alocação de recursos no SUS";
- 3) "A prescrição e o uso de terapêuticas e procedimentos alternativos, sem reconhecimento científico, são proibidos aos médicos brasileiros, conforme previsto no Código de Ética Médica e em diferentes normas aprovadas pelo Plenário desta autarquia".

Em contrapartida, em suas diretrizes, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS pode promover a qualificação da equipe de saúde, incluindo o médico, no que se refere às normas, regulamentação e cuidados gerais com as plantas medicinais e fitoterápicos na prática clínica (BRASIL, 2015). Além disso, sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos dentro da PNPIC, os médicos têm empregado a homeopatia e a Medicina Antroposófica como estratégia de tratamento de pacientes do SUS.

No entanto, mesmo que a Fitoterapia não seja especialidade médica, a Instrução Normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008, que determina a publicação da "Lista de Medicamentos Fitoterápicos de Registro Simplificado", indica 10 fitoterápicos que devem

ser comercializados sob prescrição médica, muito embora contenha também aqueles que podem ser prescritos pelos demais profissionais. Esses fitoterápicos, exclusivos ao profissional médico, devem possuir a tarja vermelha com a frase "Venda sob prescrição médica" (BRASIL, 2008). São eles: *Arctostaphylos uva-ursi* (uva-ursina), *Cimicifuga racemosa* (cimicifuga), *Echinacea purpurea* (equinácea), *Ginkgo biloba* (ginkgo), *Hypericum perforatum* (hipérico ou Erva-de-São-João), *Piper methysticum* (kava-kava), *Salix alba* L. (Salgueiro branco), *Serenoa repens* (saw palmetto), *Tanacetum parthenium* (tanaceto) e *Valeriana officinalis* (valeriana).

3.2 Prescrição de fitoterápicos por farmacêuticos

Desde sua regulamentação, as funções do profissional farmacêutico têm passado por uma contínua evolução, onde o ato de prescrição, autorizado para medicamentos manipulados na própria farmácia ou isentos de prescrição médica, foi inserido em legislação mais recentemente (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a). No entanto, cabe ressaltar que suas atribuições no campo da Fitoterapia estão relacionadas à direção e/ou responsabilidade técnica, assim como à prescrição do fitoterápico em estabelecimentos farmacêuticos públicos ou privados. Então, no presente tópico, para uma melhor compreensão da evolução farmacêutica em direção a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos, foi feita uma descrição dos principais aspectos que regimentam a profissão.

O Decreto nº 20.377, de 8 de setembro de 1931, aprovou a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. Nesse decreto, no capítulo I e Art. 2º, que descreve sobre o exercício da profissão farmacêutica, destaca duas atribuições privativas nas alíneas a) a manipulação e o comércio dos medicamentos ou remédios magistrais; e b) a manipulação e o fabrico dos medicamentos galênicos e das especialidades farmacêuticas; além de atribuições não privativas” (BRASIL, 1931).

Outra importante legislação para o profissional farmacêutico é a Lei nº 3.820 de 11 de novembro de 1960 que criou o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia (BRASIL, 1960). Em seu Art. 6º, correspondente às atribuições do Conselho Federal, as seguintes alíneas descrevem relevantes posições para a regulamentação do farmacêutico: g) expedir as resoluções que se tornarem necessárias para a fiel interpretação e execução da presente lei; h) propor às autoridades competentes as modificações que se tornarem necessárias à regulamentação do exercício profissional, assim como colaborar com elas na disciplina das matérias de ciência e técnica farmacêutica, ou que, de qualquer forma digam respeito à atividade profissional; i) organizar o Código de Deontologia Farmacêutica; j) deliberar sobre questões oriundas do exercício de atividades afins às do farmacêutico; l) ampliar o limite de competência do exercício profissional, conforme o currículo escolar ou mediante curso ou prova de especialização realizado ou prestada em escola ou instituto oficial; e m) expedir resoluções, definindo ou modificando atribuições ou competência dos profissionais de farmácia, conforme as necessidades futuras. Além disso, no Parágrafo

único apresenta que "as questões referentes às atividades afins com as outras profissões serão resolvidas através de entendimentos com as entidades reguladoras dessas profissões" (BRASIL, 1960). Nessa Lei, fica claro que o Conselho Federal de Farmácia tem o poder de definir ou modificar atribuições do farmacêutico para o avanço e crescimento do profissional.

A Lei 13.021, de 8 de agosto de 2014, dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas (BRASIL, 2014b). Em seu Art. 1º diz que "As disposições desta Lei regem as ações e serviços de assistência farmacêutica executados, isolada ou conjuntamente, em caráter permanente ou eventual, por pessoas físicas ou jurídicas de direito público ou privado"; o Art. 2º descreve que "Entende-se por assistência farmacêutica o conjunto de ações e de serviços que visem a assegurar a assistência terapêutica integral e a promoção, a proteção e a recuperação da saúde nos estabelecimentos públicos e privados que desempenhem atividades farmacêuticas, tendo o medicamento como insumo essencial e visando ao seu acesso e ao seu uso racional; no Art. 3º cita que "Farmácia é uma unidade de prestação de serviços destinada a prestar assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva, na qual se processe a manipulação e/ou dispensação de medicamentos magistrais, officinais, farmacopeicos ou industrializados, cosméticos, insumos farmacêuticos, produtos farmacêuticos e correlatos"; e no Art. 5º mostra que "No âmbito da assistência farmacêutica, as farmácias de qualquer natureza requerem, obrigatoriamente, para seu funcionamento, a responsabilidade e a assistência técnica de farmacêutico habilitado na forma da lei" (BRASIL, 2014b). Logo, esta legislação transforma as farmácias e drogarias em unidades de prestação de assistência farmacêutica, assistência à saúde e orientação sanitária individual e coletiva.

Também, na Lei 13.021/2014, cabe ressaltar o Art. 13 que "Obriga-se o farmacêutico, no exercício de suas atividades, a: "III - proceder ao acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes, internados ou não, em estabelecimentos hospitalares ou ambulatoriais, de natureza pública ou privada; IV - estabelecer protocolos de vigilância farmacológica de medicamentos, produtos farmacêuticos e correlatos, visando a assegurar o seu uso racionalizado, a sua segurança e a sua eficácia terapêutica; V - estabelecer o perfil farmacoterapêutico no acompanhamento sistemático do paciente, mediante elaboração, preenchimento e interpretação de fichas farmacoterapêuticas; e VI - prestar orientação farmacêutica, com vistas a esclarecer ao paciente a relação benefício e risco, a conservação e a utilização de fármacos e medicamentos inerentes à terapia, bem como as suas interações medicamentosas e a importância do seu correto manuseio". Ainda no Art. 14 diz que "Cabe ao farmacêutico, na dispensação de medicamentos, visando a garantir a eficácia e a segurança da terapêutica prescrita, observar os aspectos técnicos e legais do receituário" (BRASIL, 2014b).

Diante dos aspectos mencionados, a Lei 13.021, de 8 de agosto de 2014, pode ser considerada um marco no segmento farmacêutico na medida em que eleva a farmácia

ao grau de estabelecimento de saúde e confere autonomia técnica ao profissional farmacêutico. É importante enfatizar que essa Lei projetou o farmacêutico como ator principal nas farmácias, reduzindo problemas de saúde decorrentes do uso irracional de medicamentos; incentivando a adesão ao tratamento medicamentoso; e avaliando intoxicações, interações medicamentosas e reações adversas. Essas atribuições clínicas do farmacêutico constituem os direitos e responsabilidades no que concerne a sua área de atuação.

Outro contexto relevante para o profissional farmacêutico foi a Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013, do Conselho Federal de Farmácia que regulamenta a prescrição farmacêutica e dá outras providências, onde o Art. 1º define "Regulamentar a prescrição farmacêutica, nos termos desta resolução". O CFF, ao regular a prescrição farmacêutica, o faz em consonância com as tendências de maior integração da profissão farmacêutica com as demais profissões da área da saúde, reforça a sua missão de zelar pelo bem-estar da população e de propiciar a valorização técnico-científica e ética do farmacêutico. Nessa resolução, o Art. 2º diz que "O ato da prescrição farmacêutica constitui prerrogativa do farmacêutico legalmente habilitado e registrado no Conselho Regional de Farmácia de sua jurisdição, enquanto o Art. 3º descreve que "Para os propósitos desta resolução, define-se a prescrição farmacêutica como ato pelo qual o farmacêutico seleciona e documenta terapias farmacológicas e não farmacológicas, e outras intervenções relativas ao cuidado à saúde do paciente, visando à promoção, proteção e recuperação da saúde, e à prevenção de doenças e de outros problemas de saúde". Em seu parágrafo único, chama a atenção que "A prescrição farmacêutica de que trata o caput deste artigo constitui uma atribuição clínica do farmacêutico e deverá ser realizada com base nas necessidades de saúde do paciente, nas melhores evidências científicas, em princípios éticos e em conformidade com as políticas de saúde vigentes" (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b). A partir dessa resolução, o farmacêutico está legalmente amparado e poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos e procedimentos com finalidade terapêutica dentro de seu âmbito profissional.

Além dos artigos já citados da Resolução nº 585/2013/CFF, vale destacar o Art. 4º que diz "O ato da prescrição farmacêutica poderá ocorrer em diferentes estabelecimentos farmacêuticos, consultórios, serviços e níveis de atenção à saúde, desde que respeitado o princípio da confidencialidade e a privacidade do paciente no atendimento e o Art. 5º reporta que "O farmacêutico poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais - alopáticos ou dinamizados -, plantas medicinais, drogas vegetais e outras categorias ou relações de medicamentos que venham a ser aprovadas pelo órgão sanitário federal para prescrição do farmacêutico" (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b).

Embora a Resolução nº 477 de 28 de maio de 2008 do Conselho Federal de

Farmácia seja anterior a resolução nº 585/2013/CFF, esta dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências. Em seu Art. 1º diz "Dispor sobre as atribuições do farmacêutico no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos, nos termos do Anexo desta Resolução" e o Parágrafo único descreve que "Esta Resolução abrange a atuação do farmacêutico na fitoterapia, nas plantas medicinais e seus derivados: drogas vegetais, derivados de droga vegetal, na manipulação farmacotécnica e na produção industrial de fitoterápicos". Já o Art. 2º cita que "O farmacêutico deverá participar da constituição de todas as Comissões Assessoras que envolvam assuntos pertinentes às atividades de produção e utilização terapêutica das plantas medicinais, seus derivados e fitoterápicos" (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2008).

Ainda a Resolução nº 477/2008/CFF, no Anexo do Capítulo I das Disposições Preliminares em seu Art. 1º cita que "Caberá privativamente ao farmacêutico, inscrito no Conselho Regional de Farmácia da sua jurisdição, a direção e/ou responsabilidade técnica na indústria farmacêutica, na farmácia comunitária e magistral, na oficina farmacêutica, no serviço público de fitoterapia, nas ervanárias, nas distribuidoras e demais locais onde são desenvolvidas atividades de assistência e atenção farmacêuticas, relacionadas com as plantas medicinais e fitoterápicos". Neste anexo, o Art. 2º diz que "Caberá, ainda, ao farmacêutico, no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos, as atividades a seguir relacionadas: a) participar do processo de implantação dos serviços de fitoterapia; b) promover o uso racional das plantas medicinais e fitoterápicos, contribuindo para o desenvolvimento e fortalecimento dessa prática, por meio da elaboração de materiais informativos e participação em campanhas educativas; c) monitorar, registrar e avaliar os resultados obtidos a partir do acompanhamento do uso das plantas medicinais e fitoterápicos, por meio do estabelecimento de indicadores estabelecidos para tais finalidades". Além disso, o Art. 4º declara que "São atribuições privativas do farmacêutico no âmbito do serviço de fitoterapia, a supervisão da aquisição, manipulação, produção industrial, dispensação e atenção farmacêutica na perspectiva da promoção do acesso a plantas medicinais e fitoterápicos com qualidade, segurança e eficácia" (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2008).

A partir da publicação das Resoluções nº 477/2008 e 546/2011 do CFF, ficou explícita a competência do farmacêutico para os serviços e indicação de plantas medicinais e fitoterápicos (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2008; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2011). Em 2013, essa atuação se consolidou com a publicação da Resolução nº 585/2013/CFF, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico, e a Resolução nº 586/2013/CFF, que regulamenta a prescrição farmacêutica (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013a; CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2013b). A partir dessas resoluções o farmacêutico pode prescrever diversos produtos de venda livre, inclusive plantas medicinais e fitoterápicos, abrangendo um vasto rol de produtos industrializados,

preparações magistrais e até mesmo plantas medicinais frescas ou secas.

Para um melhor esclarecimento e sua importância para este trabalho, a Resolução nº 546, de 21 de julho de 2011, do Conselho Federal de Farmácia dispõe sobre a indicação farmacêutica de plantas medicinais e fitoterápicos isentos de prescrição e o seu registro. Esse ato fica evidenciado no Art. 4º que descreve "Para otimizar a indicação farmacêutica, o farmacêutico deverá ter conhecimentos específicos, além de ser capaz de tomar atitudes, desenvolver habilidades de comunicação e estabelecer relações interpessoais com o usuário/paciente". Em seu parágrafo § 1º cita que "Considera-se habilitado para exercer a indicação de plantas medicinais e/ou fitoterápicos, o farmacêutico que, atuando no setor público ou privado, comprove uma das seguintes qualificações: a) ter cursado a disciplina de fitoterapia com carga horária de no mínimo 60 (sessenta) horas, no curso de graduação de Farmácia, complementadas com estágio em manipulação e/ou dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos, de no mínimo 120 (cento e vinte) horas, na própria instituição de ensino superior, em farmácias que manipulem e/ou dispensem plantas medicinais e fitoterápicos ou em programas de distribuição de fitoterápicos no SUS, conveniados às instituições de ensino; b) título de especialista ou curso de especialização em fitoterapia que atenda às resoluções pertinentes do Conselho Federal de Farmácia em vigor" (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2011).

Contudo, ressalta-se que a lista de plantas medicinais, exclusiva de prescrição médica pela Instrução Normativa no 5/2008, não contempla as drogas vegetais, utilizadas para fazer infusão, decocção ou maceração, e, portanto, estão permitidas de serem prescritas pelo farmacêutico (BRASIL, 2008).

3.3 Prescrição de fitoterápicos por nutricionistas

O Decreto nº 84.444, de 30 de janeiro de 1980 regulamenta a Lei nº 6.583, de 20 de outubro de 1978, que cria os Conselhos Federal e Regionais de Nutricionistas, regula o seu funcionamento e dá outras providências (BRASIL, 1978; BRASIL, 1980). Em seu Capítulo II, do Conselho Federal, Art. 6º Compete ao Conselho Federal, inciso XXI descreve que "exercer a função normativa e baixar atos necessários à interpretação e execução do disposto neste Regulamento, mormente quanto à fiscalização do exercício profissional, adotando as providências indispensáveis à realização dos objetivos institucionais". Embora o possa "baixar atos necessários", ainda não fica claro as competências do Nutricionista dentro do âmbito das plantas medicinais e fitoterapia.

A Lei nº 8.234 de 17 de setembro de 1991, que revogou a Lei nº 5.276, de 24 de abril de 1967, regulamenta a profissão de nutricionista e determina outras providências (BRASIL, 1967; BRASIL, 1991). Em seu Art. 1º diz que "A designação e o exercício da profissão de Nutricionista, profissional de saúde, em qualquer de suas áreas, são privativos dos portadores de diploma expedido por escolas de graduação em nutrição, oficiais ou reconhecidas, devidamente registrado no órgão competente do Ministério da Educação e

regularmente inscrito no Conselho Regional de Nutricionistas da respectiva área de atuação profissional". Apesar de regulamentar a profissão de nutricionista, esta Lei não menciona as atribuições desses profissionais no campo de plantas medicinais e fitoterápicos.

Em meio a discussão da implantação das Práticas Integrativas e Complementares (PICS) no SUS, a partir de julho de 2002, o Conselho Federal de Nutricionistas levantou e avaliou informações sobre o tema e, em janeiro de 2004, criou o Grupo Técnico Nacional de Terapias Complementares, que inclui a fitoterapia, e em conjunto com a Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN) e Sociedade Brasileira de Nutrição Clínica (SBNC) consolidaram propostas sobre o uso da Fitoterapia e práticas alternativas pelo profissional nutricionistas (CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS, 2007).

Em fevereiro de 2006, o documento final da política foi aprovado por unanimidade pelo Conselho Nacional de Saúde e consolidou-se a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, publicada na forma das portarias ministeriais nº 971, de 3 de maio de 2006, e nº 1.600, de 17 de julho de 2006 (BRASIL, 2006a). Além disso, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), aprovada por meio do Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006, estabelece diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações pelos diversos parceiros em torno de objetivos comuns voltados à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos em nosso país, ao desenvolvimento de tecnologias e inovações, assim como ao fortalecimento das cadeias e dos arranjos produtivos, ao uso sustentável da biodiversidade brasileira e ao desenvolvimento do Complexo Produtivo da Saúde (BRASIL, 2006b). Então, após consolidação de propostas e consensos sob vários aspectos, o Conselho Federal de Nutricionista publicou a Resolução nº 402 de 30 de julho de 2007, que regulamenta a prescrição fitoterápica pelo nutricionista de plantas medicinais *in natura* frescas, ou como droga vegetal nas suas diferentes formas farmacêuticas, e dá outras providências, como descrito no Art. 1º (CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTA, 2007).

A Resolução nº 402/2007/CFN foi revogada pela Resolução nº Resolução nº 525, de 28 de junho de 2013, do CFN, que "regulamenta a prática da Fitoterapia pelo nutricionista, atribuindo-lhe competências para, nas modalidades que especifica, 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" (CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTA, 2013). Em seu Art. 2º "O Nutricionista poderá adotar a fitoterapia para complementar a sua prescrição dietética somente quando os produtos prescritos tiverem indicações de uso relacionadas com o seu campo de atuação e estejam embasadas em estudos científicos ou em uso tradicional reconhecido. No Art. 3º diz que "O exercício das competências do nutricionista para a prática da Fitoterapia como complemento da prescrição dietética deverá observar que: I. a prescrição de plantas medicinais e chás medicinais é permitida a todos os nutricionistas, ainda que sem título de especialista; II. a prescrição de medicamentos fitoterápicos, de

produtos tradicionais fitoterápicos e de preparações magistrais de fitoterápicos, como complemento de prescrição dietética, é permitida ao nutricionista desde que seja portador de título de especialista em Fitoterapia, observado o disposto no § 4º deste artigo. Além disso, no inciso § 1º deste artigo diz que "O reconhecimento da especialidade nessa área será objeto de regulamentação a ser baixada pelo CFN, em conjunto com a Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN)". Já o inciso § 3º cita "É recomendado aos Cursos de Graduação em Nutrição que incluam em sua matriz curricular conteúdos com carga horária compatível com a capacitação para a prescrição de plantas medicinais e drogas vegetais" (CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTA, 2013).

A Resolução CFN nº 556, de 11 de abril de 2015, o Conselho Federal de Nutricionista "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" (CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS, 2015). No Art. 3º da Resolução CFN nº 556/2015 chama a atenção que o Conselho Federal de Nutricionistas (CFN) celebrará, com a Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN), instrumento jurídico de cooperação destinado a atender o disposto no § 1º do art. 3º da Resolução nº 525, de 2013, e a garantir os recursos institucionais, humanos, inclusive jurídicos, e financeiros necessários ao desempenho, pela ASBRAN, das atividades inerentes ao reconhecimento da especialidade Fitoterapia (CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS, 2015).

Considerando os aspectos mencionados, a Resolução CFN nº 556/2015 esclarece mais detalhadamente as competências e habilidades dos profissionais nutricionistas na prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos, adotando vários princípios já descritos na Resolução CFN nº 402/2007 e Resolução nº 525, de 28 de junho de 2013. O grande diferencial está nos pré-requisitos e recomendações descritos no Artigo 3º. Entretanto, vale destacar que, quando se trata de preparações magistrais, a prescrição deve conter matérias primas derivadas de plantas medicinais ou drogas vegetais, não sendo permitido o uso de substâncias ativas isoladas ou associação com nutrientes (vitaminas, minerais, aminoácidos, carboidratos). Além disso, as formas farmacêuticas permitidas para o uso pelo nutricionista são exclusivamente as de uso oral, sendo proibidas as prescrições de fitoterápicos de uso tópico ou outras vias de administração.

Recentemente, o Conselho Federal de Nutricionistas lançou a Resolução CFN nº 680, de 19 de janeiro de 2021 que regulamenta a prática da fitoterapia pelo nutricionista e dá outras providências, revogando a Resolução nº 556/2015/CFN (CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTA, 2021). No Capítulo I (Disposições Preliminares) e Art. 1º diz que "Regulamentar a prática da fitoterapia pelo nutricionista, atribuindo-lhe as competências definidas na presente Resolução", enquanto o Art. 2º descreve "Entende-se a aplicação da fitoterapia pelo nutricionista na assistência nutricional e dietoterápica, como o uso de plantas medicinais em suas diferentes preparações, englobados plantas medicinais *in natura*, drogas vegetais e derivados vegetais, com exceção de substâncias

ativas isoladas ou altamente purificadas, administradas exclusivamente pelas vias oral e enteral, incluídas mucosa, sublingual e sondas enterais e excluída a via anorretal". No Capítulo II (Da habilitação do nutricionista para a adoção da fitoterapia), Art. 3º diz que "A prática da fitoterapia na assistência nutricional e dietoterápica pelo nutricionista com inscrição ativa no respectivo Conselho Regional de Nutricionistas (CRN) deverá observar que: I. a prescrição de plantas medicinais *in natura* e drogas vegetais, na forma de infusão, decocção e maceração em água, é permitida a todos os nutricionistas, ainda que sem certificado de pós-graduação em fitoterapia ou título de especialista nessa área; II. a prescrição do que for diferente de infusão, decocção e maceração em água, a partir de plantas medicinais *in natura* e drogas vegetais, ou seja, de drogas vegetais em formas farmacêuticas, de medicamentos fitoterápicos, de produtos tradicionais fitoterápicos e de preparações magistrais de fitoterápicos é permitida ao nutricionista portador de certificado de curso de pós-graduação *lato sensu* em nível de especialização em fitoterapia, emitido por instituição de ensino superior credenciada pelo Ministério da Educação, observados os requisitos legais, com, no mínimo, 200 horas de disciplinas específicas de fitoterapia, ou de título de especialista na área.

3.4 Prescrição de fitoterápicos por odontólogos

A Lei nº 4.324, de 14 de abril de 1964, foi a ferramenta legal que instituiu o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Odontologia, e deu outras providências (BRASIL, 1964). Em seu Art. 4º "São atribuições do Conselho Federal: a) organizar o seu regimento interno; b) aprovar os regimentos internos organizados pelos Conselhos Regionais; e f) propor ao Governo Federal a emenda ou alteração do Regulamento desta Lei". Isto significa que o Conselho Federal de Odontologia, além de ser um órgão de fiscalização profissional, pode organizar e aprovar regimentos e solicitar alteração da referida lei.

Após dois anos da criação do Conselho Federal e Conselhos Regionais, surgiu a Lei nº 5081, de 24 de agosto de 1966, que regulamenta o exercício da Odontologia (BRASIL, 1966). Em seu Art. 2º diz que "O exercício da Odontologia no território nacional só é permitido ao cirurgião-dentista habilitado por escola ou faculdade oficial ou reconhecida, após o registro do diploma na Diretoria do Ensino Superior, no Serviço Nacional de Fiscalização da Odontologia, na repartição sanitária estadual competente e inscrição no Conselho Regional de Odontologia sob cuja jurisdição se achar o local de sua atividade". Já o Art. 6º "Compete ao cirurgião-dentista" e parágrafo "II - prescrever e aplicar especialidades farmacêuticas de uso interno e externo, indicadas em Odontologia" mostram que o profissional da Odontologia tem habilidade e competência no campo da prescrição, embora não seja explícito o uso de plantas medicinais e fitoterápicos. Neste sentido, o cirurgião-dentista tem instrumento legal para prescrever produtos alopáticos, incluindo drogas vegetais e fitoterápicos nas formas farmacêuticas como tinturas, infusões, decoctos, extratos, cápsulas, comprimidos, entre outras (PANIZZA, 2010).

Resolução nº 118, de 11 de maio de 2012, do Conselho Federal de Odontologia (CFO) revoga o Código de Ética Odontológica aprovado pela Resolução aprovado pela Resolução nº 42 do CFO, de 20 de maio de 2003 e aprova outro em substituição (CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA, 2003; CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA, 2012). Em seu Capítulo II - Dos Direitos Fundamentais - Art. 5º. Constituem direitos fundamentais dos profissionais inscritos, segundo suas atribuições específicas: I - diagnosticar, planejar e executar tratamentos, com liberdade de convicção, nos limites de suas atribuições, observados o estado atual da Ciência e sua dignidade profissional. Esta resolução tem sua relevância no que se refere ao diagnóstico e tratamentos de indivíduos, previsto na Resolução nº 42 do CFO, de 20 de maio de 2003, pois este atributo legal permite o uso de diferentes tratamentos terapêuticos, incluindo as terapias integrativas e complementares.

A partir do Código de Ética Odontológica (2003 e 2012) e as atribuições regimentais do CFO, a Resolução nº 82, de 25 de setembro de 2008, do CFO reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal (CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA, 2008). No Art. 1º cita "Reconhecer o exercício pelo cirurgião-dentista das seguintes práticas integrativas e complementares à saúde bucal: Acupuntura, Fitoterapia, Terapia Floral, Hipnose, Homeopatia e Laserterapia". No Art. 2º diz que "Será considerado habilitado pelos Conselhos Federal e Regionais de Odontologia, para as práticas definidas no artigo anterior, o cirurgião-dentista que atender ao disposto nesta Resolução". Em seu Art. 7º declara que "A Fitoterapia em Odontologia se destina aos estudos dos princípios científicos da Fitoterapia e plantas medicinais embasados na multidisciplinaridade inseridos na prática profissional, no resgate do saber popular e no uso e aplicabilidade desta terapêutica na Odontologia. Respeitando o limite de atuação do campo profissional do cirurgião-dentista". No Art. 9º "O cirurgião-dentista, que na data da publicação desta Resolução, comprovar vir utilizando Fitoterapia, há cinco anos, dentro dos últimos dez anos, poderá requerer habilitação, juntando a documentação para a devida análise pelo Conselho Federal de Odontologia". Art. 10. "Também poderá ser habilitado o cirurgião-dentista aprovado em concurso que deverá abranger provas de títulos, escrita e prática-oral, perante Comissão Examinadora a ser designada pelo Conselho Federal de Odontologia. Parágrafo único. Para se habilitar ao disposto nos artigos 9º e 10, o interessado deverá apresentar requerimento ao Conselho Regional onde tenha inscrição principal até 180 (cento e oitenta) dias após a publicação desta Resolução, acompanhado da documentação pertinente". Art. 11 "Também será habilitado o cirurgião-dentista que apresentar certificado de curso portariado pelo Conselho Federal de Odontologia, que atenda às seguintes disposições: I - que o certificado seja emitido por: a) instituições de ensino superior; b) entidades especialmente credenciadas junto ao MEC e/ou CFO; e, c) entidades de classe, sociedades e entidades de Fitoterapia, devidamente registrada no CFO". No entanto, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos na prática odontológica precisa ser consolidado, uma vez que o aprofundamento das evidências científicas deve

ser realizado para uma melhor difusão do conhecimento entre os profissionais.

Na odontologia, os principais estudos científicos sobre aplicação de plantas medicinais e fitoterápicos estão relacionados às ações anti-inflamatórias, antimicrobianas e ansiolíticas e/ou sedativas. Dessa forma, as seguintes plantas são reconhecidas pelo seu efeito anti-inflamatório: *Chamomilla recutita* (camomila), *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira), *Copaifera* Sp (copaíba), *Zingiber officinale* (gengibre) e *Arnica montana* (Arnica). As plantas medicinais com atribuição antimicrobiana são: *Mikania laevigata* (guaco), *Melaleuca alternifolia* (melaleuca), *Cymbopogon citratus* (capim-santo), *Arctium lappa* L. (bardana), *Solidago microglossa* DC (Arnica brasileira), *Aloe vera* (babosa), *Curcuma zedoaria* Roscoe (açafraão), *Punica granatum* L. (romã), *Anacardium occidentale* L. (cajueiro), *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira), *Stryphnodendron barbatiman* (barbatimão), *Melissa officinalis* L. (erva cidreira), *Mikania glomerata* (guaco), *Stryphnodendron adstrigens* (barbatimão), *Psidium guajava* L (goiabeira), *Copaifera* Sp (copaíba), e *Aloe vera* (babosa). Além disso, *Passiflora alata* (maracujá) e *Valeriana officinalis* L (valeriana) são plantas medicinais que apresentam efeitos sedativo e/ou ansiolítico (ASSIS, 2009; SOLDATELLI et al., 2010; MACHADO; OLIVEIRA, 2014; MONTEIRO, 2014; ALELUIA et al., 2015; FARIAS et al., 2019, GOMES et al., 2020).

3.5 Prescrição de fitoterápicos por enfermeiros

A Lei nº 7.498, de 25 de junho de 1986, dispõe sobre a regulamentação do exercício da enfermagem, e dá outras providências (BRASIL, 1986). Em seu Art. 1º diz que "É livre o exercício da enfermagem em todo o território nacional, observadas as disposições desta lei", enquanto o Art. 2º cita que "A enfermagem e suas atividades auxiliares somente podem ser exercidas por pessoas legalmente habilitadas e inscritas no Conselho Regional de Enfermagem com jurisdição na área onde ocorre o exercício". Para isto, o Parágrafo único descreve que "A enfermagem é exercida privativamente pelo Enfermeiro, pelo Técnico de Enfermagem, pelo Auxiliar de Enfermagem e pela Parteira, respeitados os respectivos graus de habilitação". Já no Art. 11 relaciona que "O Enfermeiro exerce todas as atividades de enfermagem, cabendo-lhe": inciso II " como integrante da equipe de saúde": alínea c) "prescrição de medicamentos estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovada pela instituição de saúde". Isso mostra um indício legal do profissional no âmbito da prescrição medicamentosa. A Lei 7.498/1986 foi regulamentada pelo Decreto nº 94.406 de 8 de junho de 1987, que confirma as atividades do profissional enfermeiro (BRASIL, 1987).

A Resolução nº 197 de 1997 do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), revogada pela Resolução nº 500 de 2015, em seu Art. 1º diz que "Estabelecer e reconhecer as terapias alternativas como especialidade e/ou qualificação do profissional de Enfermagem" (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 1997; CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2015). No entanto, considerando o Parecer COREN-SP

nº 028/2010 - CT PRCI nº 102.273 Tickets nº 303.549 e 342.505, Revisão e atualização em Julho de 2014 do Conselho Regional de Enfermagem do Estado de São Paulo sobre a "Ementa: Fitoterapia. Legalidade da prescrição de fitoterápicos por Enfermeiro. Prescrição de Correlatos e de Medicamentos por Enfermeiro. Aplicação das Resoluções COFEN 197/1997 e 389/2011 e 358/2009" (CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DE SÃO PAULO, 2014). O parecer conclui que "A prescrição de medicamentos, incluindo os fitoterápicos, estabelecidos em programas de saúde pública e em rotina aprovada pela instituição de saúde, é permitida ao Enfermeiro conforme determina a Lei do Exercício Profissional, mediante operacionalização do Processo de Enfermagem. Recomenda-se a elaboração de Protocolo Institucional conforme normas e legislação preconizadas nos Protocolos do Ministério da Saúde para uso de fitoterápicos e plantas medicinais. Não há necessidade de prescrição médica de drogas vegetais relacionadas no Anexo I da Resolução - RDC nº 10, de 9 de março de 2010 da ANVISA (BRASIL, 2010). Técnicos e Auxiliares de Enfermagem podem utilizar plantas medicinais "in natura" na realização de curativos, mediante prescrição do Médico ou do Enfermeiro, desde que capacitados e sob orientação e supervisão do Enfermeiro, conforme determina a Lei do Exercício Profissional.

A Resolução nº 197, de 19 de março de 1997, do Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), atualizada pela Resolução nº 389, de 18 de outubro de 2011, do COFEN, em seu Art. 2º afirma que "Para receber a titulação no artigo anterior, o profissional de Enfermagem deverá ter concluído e sido aprovado em curso reconhecido por instituição de ensino ou entidade congênera, com uma carga horária mínima de 360 horas (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2011). A Resolução nº 389/2011 atualiza, no âmbito do sistema COFEN/Conselhos Regionais de Enfermagem, os procedimentos para registro de título de pós-graduação *Lato e Stricto sensu* concedido a enfermeiros e lista as especialidades. Em seu Anexo de Especialidades/Residência de Enfermagem destacam-se as seguintes áreas de abrangência dentro do contexto da terapias alternativas: Enfermagem em Farmacologia, Enfermagem em Saúde Complementar e Enfermagem em Terapias Holísticas Complementares.

O Conselho Regional de Enfermagem do Rio Grande do Sul, em seu PARECER DEFISC Nº 10/2012, de 11 de maio de 2012, sobre a "Competência Legal do Enfermeiro nas Terapias Complementares" concluiu que "o profissional Enfermeiro, desde que obtenha a titulação de Especialista em Enfermagem em Saúde Complementar ou Enfermagem em Terapias Holísticas Complementares " realizada em instituição devidamente reconhecida e validada, com carga horária mínima de 360 horas " poderá realizar todas as atividades inerentes à mesma, desde que respeite o Código de Ética e a Lei do Exercício Profissional da Enfermagem, citados anteriormente" (CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DO RIO GRANDE DO SUL, 2012). Além disso, o Parecer nº 006/2010 do Conselho Regional de Enfermagem do Distrito Federal analisou a atuação do enfermeiro, integrante de equipe multiprofissional de unidade de Saúde de Rede SES/DF como prescritor de fitoterápicos

(CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DO DISTRITO FEDERAL, 2010). Neste Parecer, a conclusão foi que, diante do exposto, a prescrição de fitoterápicos é uma atribuição dentro da equipe de enfermagem, privativa do Enfermeira, quando qualificado e possuidor de conhecimento científico e técnico para exercer a autonomia profissional plena e prescrever fitoterápicos.

O Parecer nº 030/2014 do Conselho Regional de Enfermagem da Bahia sobre a "Prescrição de medicamentos fitoterápicos por Enfermeiro" afirmou que "o profissional Enfermeiro, desde que obtenha a titulação de Especialista em Enfermagem em Saúde Complementar ou Enfermagem em Terapias Holísticas Complementares, realizada em instituição devidamente reconhecida e validada, com carga horária mínima de 360 horas " poderá realizar todas as atividades inerentes à mesma, a exemplo de prescrição de produtos correlatos como plantas medicinais em forma de chás (rasurada, seca ou in natura) sem a necessidade de protocolo institucional (CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DA BAHIA, 2014). No entanto, se o fitoterápico for considerado e/ou cadastrado pela ANVISA como medicamento, a prescrição pelo Enfermeiro só poderá ser realizada se previamente estabelecida em programas de saúde pública (padronizados pelas Secretarias Municipais de Saúde) e/ou em rotina aprovada pela instituição de saúde, mediante a existência de protocolo institucional".

Ainda vale ressaltar que o Parecer de Câmara Técnica nº 034/2020/CTLN/COFEN, que analisou a Prescrição de Enfermeiro de óleos essenciais, aromaterapia e práticas integrativas e complementares, considerou o enquadramento dos óleos essenciais como fitoterápicos, a regulamentação da ANVISA sobre a prescrição por profissionais legalmente habilitados e incluindo que caso constem na Farmacopeia Brasileira, Formulário Nacional ou Formulário de Fitoterápicos, inexigem prescrição, não há porque limitar a prática do profissional Enfermeiro nessa área, que faz parte do seu rol de especialidades e na qual atua com cientificidade e respaldo legal (CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM, 2020).

3.6 Prescrição de fitoterápicos por fisioterapeuta

O Decreto-Lei nº 938, de 13 de outubro de 1969 provê sobre as profissões de Fisioterapeuta e Terapeuta Ocupacional, e dá outras providências (BRASIL, 1969). No Art. 1º diz que "É assegurado o exercício das profissões de Fisioterapeuta e Terapeuta Ocupacional, observado o disposto no presente Decreto-lei", enquanto no Art. 2º cita que "O Fisioterapeuta e o Terapeuta Ocupacional, diplomados por escolas e cursos reconhecidos, são profissionais de nível superior. Em seu Art. 3º descreve que "É atividade privativa do fisioterapeuta executar métodos e técnicas fisioterápicos com a finalidade de restaurar, desenvolver e conservar a capacidade física do cliente". E, ainda, no Art. 4º cita que "É atividade privativa do terapeuta ocupacional executar métodos e técnicas terapêuticas e recreacionais com a finalidade de restaurar, desenvolver e conservar a capacidade mental

do paciente".

A Lei nº 6.316, de 17 de dezembro de 1975 cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Fisioterapia e Terapia Ocupacional e dá outras providências (BRASIL, 1975). Em seu Capítulo I - Dos Conselhos Federal e Regionais de Fisioterapia e Terapia Ocupacional " o Art. 1º diz que "São criados o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Fisioterapia e Terapia Ocupacional, com a incumbência de fiscalizar o exercício das profissões de Fisioterapeuta e Terapeuta Ocupacional definidas no Decreto-lei nº 938, de 13 de outubro de 1969". O Art. 5º "compete ao Conselho Federal: II " exercer função normativa, baixar atos necessários à interpretação e execução do disposto nesta Lei e à fiscalização do exercício profissional, adotando providências indispensáveis à realização dos objetivos institucionais".

Considerando o Decreto-Lei nº 938, de 13 de outubro de 1969 e a Lei nº 6.316, de 17 de dezembro de 1975, os quais constituem as bases dos instrumentos legais para o exercício dos Profissionais da Fisioterapia e Terapia Ocupacional, não se observa citação sobre a prática da farmacoterapêutica e nem do uso de plantas medicinais e fitoterápicos no tratamento de enfermidades. No entanto, de acordo com essas legislações, o Conselho Federal pode editar atos necessários à interpretação e execução do disposto nessas legislações. Então, com a construção da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006) (BRASIL, 2006a) e da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006) (BRASIL, 2006b), o Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO) propôs novos regulamentos contextualizando as políticas para o exercício da classe profissional.

A Resolução nº 380, de 3 de novembro de 2010, do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO) regulamenta o uso pelo Fisioterapeuta das Práticas Integrativas e Complementares de Saúde e dá outras providências. Regulamenta o uso pelo Fisioterapeuta das Práticas Integrativas e Complementares de Saúde e dá outras providências (CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL, 2010). No Art. 1º diz que "Autorizar a prática pelo Fisioterapeuta dos atos complementares ao seu exercício profissional regulamentado, nos termos desta resolução e da portaria MS número 971/2006: a) Fitoterapia; b) Práticas Corporais, Manuais e Meditativas; c) Terapia Floral; d) Magnetoterapia; e) Fisioterapia Antroposófica; f) Termalismo/ Crenoterapia/ Balneoterapia; g) Hipnose.

O Art. 3º diz "O Fisioterapeuta deverá comprovar perante o COFFITO a certificação de conhecimento das práticas integrativas e complementares. Será habilitado nos termos desta resolução o Fisioterapeuta que apresentar títulos que comprovem o domínio das Práticas Integrativas de Saúde objeto desta resolução. Os títulos a que alude este artigo deverão ter como origem: a) Instituições de Ensino Superior; b) Instituições especialmente credenciadas pelo MEC; e c) Entidades Nacionais da Fisioterapia intimamente relacionadas

às práticas autorizadas por esta resolução (CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL, 2010). Para isso, o Parágrafo Único cita que "Os cursos concedentes dos títulos de que trata este artigo, deverão observar uma carga horária mínima, devidamente determinada pelo COFFITO que consultará as entidades associativas da fisioterapia de âmbito nacional que sejam intimamente relacionadas às práticas autorizadas por esta resolução, por meio dos seus respectivos Departamentos".

Através do Acórdão nº 611, de 1º de abril de 2017, foi instituída a normatização da utilização e/ou indicação de substâncias de livre prescrição pelo fisioterapeuta, onde cita "Acordam em aprovar, por unanimidade, a normatização da utilização e/ou indicação de substâncias de livre prescrição pelo fisioterapeuta, observando-se ainda que" (CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL, 2017):

I - O fisioterapeuta poderá adotar as referidas substâncias, de forma complementar à sua prática profissional, somente quando os produtos prescritos tiverem indicações de uso relacionadas com o seu campo de atuação e embasadas em trabalhos científicos ou em uso tradicional reconhecido, atendendo aos critérios de eficácia e segurança, considerando-se as contraindicações e oferecendo orientações técnicas necessárias para minimizar os efeitos colaterais e adversos das interações existentes, assim como os riscos da potencial toxicidade dos produtos prescritos.

II - A decisão do Plenário do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional visa aperfeiçoar a utilização e/ou indicação de substâncias de livre prescrição pelo fisioterapeuta, considerando o atual contexto científico e social, para correto emprego das plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos/fitofármacos, medicamentos antroposóficos, medicamentos homeopáticos, medicamentos ortomoleculares, florais, medicamentos de livre venda para fonoforese e iontoforese, fotossensibilizadores para terapia fotodinâmica nos distúrbios cinético-funcionais, e autorizar a prática de todos os atos complementares que estiverem relacionados à saúde do ser humano e que vierem a ser regulamentados pelo Ministério da Saúde, por meio de portaria específica.

III - Na presente decisão o Plenário do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional trata dos seguintes recursos: medicamentos fitoterápicos/fitofármacos, medicamentos homeopáticos, medicamentos antroposóficos, medicamentos ortomoleculares, fotossensibilizadores para terapia fotodinâmica, iontoforese e fonoforese com substâncias de livre prescrição e florais como próprios da Fisioterapia.

Especificamente para Fitoterápicos/Fitofármacos:

IV - Fitoterápicos são considerados medicamentos obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais. Não se considera medicamento fitoterápico aquele que inclui na sua composição substâncias ativas isoladas, sintéticas ou naturais, nem as associações dessas com extratos vegetais. Fitofármaco, por definição, é uma "substância ativa, isolada de matérias-primas vegetais ou mesmo mistura de substâncias ativas de origem vegetal" (CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA

3.7 Prescrição de fitoterápicos por médicos veterinários

A Lei nº 5.517, de 23 de outubro de 1968, dispõe sobre o exercício da profissão de médico-veterinário e cria os Conselhos Federal e Regionais de Medicina Veterinária. Em seu Art. 2º diz que "Só é permitido o exercício da profissão de médico-veterinário (BRASIL, 1968): a) aos portadores de diplomas expedidos por escolas oficiais ou reconhecidas e registradas na Diretoria do Ensino Superior do Ministério da Educação e Cultura; b) aos profissionais diplomados no estrangeiro que tenham revalidado e registrado seu diploma no Brasil, na forma da legislação em vigor. Além disso, o Art. 3º cita que "O exercício das atividades profissionais só será permitido aos portadores de carteira profissional expedida pelo Conselho Federal de Medicina Veterinária ou pelos Conselhos Regionais de Medicina Veterinária criados na presente lei".

No Art. 5º "É da competência privativa do médico veterinário o exercício das seguintes atividades e funções a cargo da União, dos Estados, dos Municípios, dos Territórios Federais, entidades autárquicas, paraestatais e de economia mista e particulares: a) a prática da clínica em todas as suas modalidades. Embora não claro, pressupõe que na alínea a), a prática clínica inclui o tratamento medicamentoso. No entanto, no Art. 16. São atribuições do CFMV: f) expedir as resoluções que se tornarem necessárias à fiel interpretação e execução da presente lei; h) deliberar sobre as questões oriundas do exercício das atividades afins às de médico-veterinário. Isto mostra que o CFMV pode expedir resoluções e deliberar questões do exercício profissional".

A Resolução nº 1.318, de 06 de abril de 2020, do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV) "dispõe sobre o exercício das atividades relacionadas à assistência médico-veterinária que envolvam produtos para uso em animais e dá outras providências" (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA, 2020). Nessa resolução, o Art. 1º resolve "Regulamentar ações e serviços relacionados à distribuição, guarda, armazenagem, prescrição, manipulação, fracionamento, preparo, diluição e uso de produtos destinados à atividade de assistência técnica e sanitária aos animais executados, isolada ou conjuntamente, em caráter permanente ou eventual, por pessoas físicas ou jurídicas de direito público ou privado". Em seu Art. 2º diz que "Para efeitos desta Resolução entende-se: I - assistência veterinária: o conjunto de ações e de serviços que visem a assegurar a assistência terapêutica integral, a promoção, a proteção e a recuperação da saúde dos animais nos estabelecimentos públicos e privados que realizem atividades veterinárias, tendo os produtos de uso animal como elementos essenciais ao seu desempenho; II - produto de uso animal: qualquer medicamento, insumo ou correlato, fabricado para uso humano ou animal, que seja distribuído, guardado, prescrito, manipulado ou usado com a finalidade exclusiva de atenção à saúde dos animais; e VI - prescrição veterinária: atividade privativa do médico veterinário, que se destina a indicar o tipo de fármaco, via

de administração, posologia, tempo de uso, advertências e orientações para um paciente específico ou rebanho; e Art. 6º "Os medicamentos, insumos ou correlatos fabricados para uso humano, quando guardados, armazenados, fracionados, preparados, diluídos, manipulados ou usados em estabelecimentos veterinários, destinam-se exclusivamente ao atendimento dos respectivos pacientes, sendo vedado o fornecimento, a qualquer título, para o proprietário ou tutor do animal".

Embora o médico veterinário seja o detentor das atividades relacionadas ao tratamento farmacológico de animais, é constatado que a Resolução nº 1318/2020/CFMV não aborda especificamente os termos plantas medicinais e fitoterápicos como ferramenta farmacoterapêutica e, dessa forma, não existe uma regulamentação bem fundamentada para essa prática. No entanto, as evidências mostram que o profissional pode e deve prescrever plantas medicinais e fitoterápicos com aplicações veterinárias e isso tem se tornado um grande atrativo no tratamento devido aos benefícios de suas ações terapêuticas, especialmente no que se refere aos efeitos adversos, o que reduz os problemas associados com o consumo de produtos alimentares de origem animal (OZAKI; DUARTE, 2006; PANIZZA, 2010).

Entre as plantas medicinais usadas no campo da veterinária, são frequentes aquelas com efeito anti-helmíntico em caprinos e ovinos, destacando-se a bucha-paulista (*Luffa operculata*), batata-de-purga (*Operculina* sp.), maria-mole (*Senna alata*), pinhão-branco (*Jatropha curcas*), melão-de-são-caetano (*Momordica charantia*), velame (*Croton* Sp.), fruta-do-conde (*Annona squamosa*), dentre outras (OZAKI; DUARTE, 2006; NERY et al., 2009; AMORIM, 2016). Além disso, diversas pesquisas têm mostrado o uso de plantas medicinais para o tratamento de problemas gastrintestinais, principalmente para animais domésticos. Sob este aspecto, vale ressaltar as seguintes espécies: *Agropyron repens* (L.) P. Beauv. (Poaceae), *Aloe vera* L. (Aloaceae), *Berberis vulgaris* L. (Berberidaceae), *Calendula officinalis* L. (Asteraceae), *Cassia angustifolia* Vahl (Fabaceae), *Centaurea benedicta* (L.) L. (Asteraceae), *Gentiana lutea* L. (Gentianaceae), *Hydrastis canadensis* L. (Ranunculaceae), *Matricaria chamomilla* (Asteraceae), *Mentha piperita* (Lamiaceae), *Nepeta cataria* L. (Lamiaceae), *Picrorhiza kurroa* Royle ex Benth. (Plantaginaceae), *Plantago psyllium* L. (Plantaginaceae), *Rhamnus purshiana* D.C. (Rhamnaceae), *Ruta chalepensis* L. (Rutaceae), *Sambucus nigra* L. (Adoxaceae), *Silybum marianum* L. (Asteraceae), *Tanacetum vulgare* L. (Asteraceae), *Taraxacum officinale* Weber ex F.H. Wigg. (Asteraceae) e *Zingiber officinale* (Zingiberaceae) (OZAKI; DUARTE, 2006).

Para o tratamento de problemas relacionados à pele e ao pelo de animais têm sido recomendadas algumas espécies tais como: *Allium sativum* L. (Liliaceae), *Aloe vera* L. (Liliaceae), *Azadirachta indica* A. (Meliaceae), *Calendula officinalis* L. (Asteraceae), *Capsicum annum* L. (Solanaceae), *Hydrastis canadensis* L. (Ranunculaceae), *Hypericum perforatum* L. (Hipericaceae), *Juglans regia* L. (Juglandaceae), *Melilotus officinalis* L. (Fabaceae), *Salix alba* L. (Salicaceae) e *Tanacetum parthenium* L. Sch. Bip (Asteraceae).

Já para transtornos do sistema nervoso, sugere-se as seguintes plantas medicinais: *Valeriana officinalis* L. (Valerianaceae), *Nepeta cataria* L. (Lamiaceae), *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae), *Humulus Lupulus* L. (Cannabaceae), *Panax ginseng* C. A. Mey. (Araliaceae) e *Fumaria officinalis* L. (Fumariaceae) (OZAKI; DUARTE, 2006).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos, muito além do ato da escrita de um nome de planta ou fitoterápico e sua posologia, é necessário, por intermédio de uma anamnese completa, entender a condição do paciente (sua queixa) e avaliar qual o medicamento fitoterápico é indicado para uma determinada condição patológica ou preventiva. Logo, para que o profissional da saúde possa realizar a atividade de prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos, ele deve possuir habilidades clínicas e um amplo conhecimento em diversas áreas, que incluem: boas práticas de prescrição, fisiopatologia, semiologia, botânica aplicada, plantas medicinais, química do metabolismo vegetal, fitoterapia, farmacologia clínica e terapêutica, interpretação de exames laboratoriais e comunicação interpessoal, entre outros, correlacionando esses conhecimentos para uma melhor prática terapêutica. Observa-se que os profissionais de saúde buscam introduzir plantas medicinais e fitoterápicos em suas práticas, embora não possuam conhecimentos embasados em diretrizes curriculares do curso de graduação, ficando dependentes de uma qualificação a partir de cursos de pós-graduação seja *lato sensu* ou *stricto sensu*. Essa deficiência na formação básica pode trazer consequências danosas para as escolhas fitoterapêuticas a serem utilizadas no cuidado do paciente.

A PNPIC e a PNPMF são as bases para o exercício da prescrição fitoterápica por profissionais da saúde, sendo os principais instrumentos legais para esta prática, com as diferentes abordagens para tratamento e prevenção das enfermidades.

No caso do profissional médico, embora sendo o detentor de conhecimentos clínicos e terapêuticos, e vasto poder para prescrever medicamentos ao longo da história, o Conselho Federal de Medicina (CFM) não considera a fitoterapia como especialidade médica. Além disso, os conteúdos sobre plantas medicinais e fitoterápicos, geralmente, não fazem parte da formação básica do médico e o CFM despreza as demais práticas de terapias integrativas e complementares por invidências científicas. Essas decisões permitiram que outros profissionais da saúde implementassem a sua formação através de conteúdos básicos e/ou qualificações em plantas medicinais e fitoterapia, integrando e legalizando novas habilidades e competências profissionais por meio de resolução de cada conselho de classe.

Desde o surgimento da profissão farmacêutica, conteúdos sobre plantas medicinais e fitoterapia integram a formação do profissional em disciplinas de química orgânica, química analítica, química farmacêutica, farmacognosia, farmacologia, farmacotécnica,

controle de qualidade, fitoterapia, homeopatia, entre outras. Por meio das Resoluções nº 477/2008 e 546/2011, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) regulamenta a competência do farmacêutico para os serviços e indicação de plantas medicinais e fitoterápicos e a Resolução nº 585/2013, regulamenta a prescrição farmacêutica. A Fitoterapia é empregada por farmacêuticos para correção de diversos problemas de saúde, especialmente aqueles de menor gravidade, onde muitos fitoterápicos têm eficácia comprovada, e poderiam facilmente ser empregados como primeira escolha, inclusive por apresentar menor possibilidade de reações adversas e efeitos colaterais. A prática da fitoterapia no estabelecimento farmacêutico, realizada com base em conhecimentos técnico-científicos, e ética, é um grande diferencial para o profissional, uma vez que propicia o estreitamento dos laços com pacientes, famílias ou comunidades e o desenvolvimento de ações que permitem a inovação no cuidado em saúde, além de contribuir para a qualificação e perpetuação do conhecimento popular/tradicional. Observa-se que o uso de plantas medicinais e fitoterapia, muitas vezes, contribui para uma melhor adesão e maior envolvimento do usuário em seu tratamento, estimulando sua corresponsabilização (ALEXANDRE et al., 2005).

Nos últimos anos, no Brasil, o profissional nutricionista tem alavancado o uso de plantas medicinais e fitoterápicos na assistência nutricional e dietoterápica, influenciados pela propagação de conhecimentos pelas farmácias de manipulação, especializadas em fitoterápicos e suplementos alimentares. Para isto, o Conselho Federal de Nutricionistas (CFN) lançou uma sequência de 4 resoluções para regulamentar a prescrição de fitoterápicos pelo profissional nutricionista, destacando a Resolução CFN nº 680/2021 aprovada recentemente, descrita acima. No entanto, embora tenham bons esclarecimentos sobre essa prática de prescrição, essa sequência de resoluções ainda causa um certo desconforto de entendimento para os profissionais da nutrição. Outro fato que deve ser ressaltado está relacionado à formação básica em plantas medicinais e fitoterapia em nível de graduação que ainda está em fase de consolidação, o que pode dificultar um melhor uso desse tipo de terapia pelo profissional.

Embora o profissional da Odontologia tenha habilidades e competências no campo da prescrição e das práticas integrativas e complementares à saúde bucal através da resolução nº 82/2008/CFO, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos por odontólogos ainda é relativamente incipiente. Neste sentido, o cirurgião-dentista tem instrumento legal para prescrever produtos alopáticos, incluindo drogas vegetais e fitoterápicos nas formas farmacêuticas como tinturas, infusões, decoctos, extratos, cápsulas, comprimidos, entre outras. No entanto, a falta de conhecimento em plantas medicinais e fitoterápicos em nível de graduação gera uma contradição, pois esses conteúdos, normalmente, não são integrados à formação básica deste profissional.

O profissional de enfermagem estabelece e reconhece terapias alternativas como especialidade e/ou qualificação por meio da resolução nº 500 de 2015 do Conselho Federal de Enfermagem. No entanto, considerando os aspectos legais, percebe-se a

existência de algumas limitações do Enfermeiro no que se refere a prescrição de plantas medicinais e fitoterápicos, uma vez que os pareceres têm demonstrado que a prescrição precisa ser aprovada pela instituição de saúde. Vale destacar que a formação básica em plantas medicinais e fitoterápicos na graduação ainda é uma limitação para o profissional de enfermagem, buscando cursos de especialização na área para exercer a atividade da prescrição de plantas medicinais e fitoterapia.

Com relação aos fisioterapeutas, nota-se que os profissionais, através da resolução nº 380/2010 do Conselho Federal de Fisioterapia e Terapia Ocupacional (COFFITO), constroem as bases legais para o exercício e atuação no campo das plantas medicinais e fitoterápicos como terapia integrativa e complementar, assim como outras práticas que podem ser associadas. É possível que outras práticas de terapias integrativas e complementares sejam mais aproximadas ao exercício profissional do que as plantas medicinais e fitoterápicos. Cabe lembrar também a inexistência do estabelecimento de uma formação básica em plantas medicinais e fitoterapia durante a graduação em fisioterapia, o que demonstra que o profissional precisa se qualificar posteriormente à graduação para exercer a atividade de prescrição.

O profissional médico veterinário somente pode prescrever fitoterápicos com indicação veterinária. Porém, não há uma regulamentação específica para essa prática, que vem se tornando cada vez mais atrativa devido a sua ação biológica eficaz, com reduzidos efeitos colaterais, menor impacto ambiental e residual de produtos químicos e hormonais nos alimentos de origem animal, além da possibilidade de redução de custos. No entanto, as evidências mostram que o profissional pode e deve prescrever plantas medicinais e fitoterápicos com aplicações veterinárias e isso é um grande instrumento no tratamento devido aos benefícios de suas ações terapêuticas, especialmente no que se refere a mínimos efeitos adversos, o que reduz os problemas associados com o consumo de produtos alimentares de origem animal.

REFERÊNCIAS

- ALELUIA, C. M.; PROCÓPIO, V. C.; OLIVEIRA, M. T. G.; FURTADO, P. G. S.; GIOVANNINI, J. F. G.; MENDONÇA, S. M. S. Fitoterápicos na odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 27, n. 2, p. 126-34, 2015.
- ALEXANDRE, R. F.; GARCIA, F. N.; SIMÕES, C. M. O. Fitoterapia baseada em evidências. Parte 1. Medicamentos fitoterápicos elaborados com Ginkgo, Hipérico, Kava e Valeriana. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, n. 24, v. 2, p. 300-309, 2005.
- AMORIM, S. L. **Ação antiparasitária de plantas medicinais da Amazônia Ocidental sobre nematódeos gastrintestinais de ovinos: prospecção fitoquímica, potencial anti-helmíntico e análise toxicológica**. 2016. 109 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos. 2016.

ASSIS, C. Plantas medicinais na odontologia. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 66, n. 1, p. 72-75, 2009.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 20.377, de 8 de setembro de 1931**. Aprova a regulamentação do exercício da profissão farmacêutica no Brasil. Rio de Janeiro, 1931.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 3.820, de 11 de novembro de 1960**. Cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia, e dá outras providências. Brasília, 1960.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 4.324, de 14 de abril de 1964**. Institui o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Odontologia, e dá outras providências. Brasília, 1964.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 5.081, de 24 de agosto de 1966**. Regula o Exercício da Odontologia. Brasília, 1966.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 5.276, de 24 de abril de 1967**. Dispõe sobre a profissão de Nutricionista, regula o seu exercício, e dá outras providências. Brasília, 1967.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 5.517, de 23 de outubro de 1968**. Dispõe sobre o exercício da profissão de médico-veterinário e cria os Conselhos Federal e Regionais de Medicina Veterinária. Brasília, 1968.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto-Lei nº 938, de 13 de outubro de 1969**. Provê sobre as profissões de fisioterapeuta e terapeuta ocupacional, e dá outras providências. Brasília, 1969.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 6.316, de 17 de dezembro de 1975**. Cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Fisioterapia e Terapia Ocupacional e dá outras providências. Brasília, 1975.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 6.583, de 20 de outubro de 1978**. Cria os Conselhos Federal e Regionais de Nutricionistas, regula o seu funcionamento, e dá outras providências. Brasília, 1978.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 84.444 de 30 de janeiro de 1980**. Regulamenta a Lei nº 6.583, de 20 de outubro de 1978, que cria os Conselhos Federal e Regionais de Nutricionistas, regula o seu funcionamento e dá outras providências. Brasília, 1980.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 7.498, de 25 de junho de 1986**. Dispõe sobre a regulamentação do exercício da enfermagem, e dá outras providências. Brasília, 1986.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 94.406, de 8 de junho de 1987**. Regulamenta a Lei nº 7.498, de 25 de junho de 1986, que dispõe sobre o exercício da enfermagem, e dá outras providências. Brasília, 1987.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 8.234, de 17 de setembro de 1991**. Regulamenta a profissão de Nutricionista e determina outras providências. Brasília, 1991.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. 92 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. 60 p.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006**. Aprova a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências. Brasília, 2006c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Instrução normativa nº 5, de 11 de dezembro de 2008**. Determina a publicação da “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado”. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 19p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Relatório do 1º Seminário Internacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde - PNPIC** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 196 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 10, de 9 de março de 2010**. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 156 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 26, de 13 de maio de 2014**. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília, 2014a.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014**. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Brasília, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS: atitude de ampliação de acesso** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 2ª ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 96 p.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução COFEN nº 197/1997** - revogada pela Resolução COFEN nº 500/2015. Terapias alternativas. 1997.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução nº 389, de 18 de outubro de 2011** - Atualiza, no âmbito do Sistema COFEN / Conselhos Regionais de Enfermagem, os procedimentos para registro de título de pós-graduação lato e stricto sensu concedido a Enfermeiros e lista as Especialidades. 2011.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Resolução COFEN nº 0500/2015**. Revogar a Resolução COFEN nº 197/1997 - dispõe sobre o estabelecimento e reconhecimento de Terapias Alternativas como especialidade e/ou qualificação do profissional de Enfermagem. Diário Oficial da União nº 56, de 24/03/1997, pág. 117, seção 1, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. **Parecer de Câmara Técnica nº 034/2020/CTLN/COFEN - PAD/COFEN nº 0703 e 967/2019** - Prescrição de Enfermeiro, Óleos essenciais, Aromaterapia, Práticas Integrativas e Complementares. Brasília, 08 de julho de 2020. 2020.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DA BAHIA. **Parecer COREN-BA nº 030/2014** - Prescrição de medicamentos fitoterápicos por enfermeiro. 26 de junho de 2014. 2014.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DE SÃO PAULO. **Parecer COREN-SP nº 028/2010 - CT PRCI nº 102.273** - Tickets nº 303.549 e 342.505. Revisão e atualização em Julho de 2014 - Fitoterapia. Legalidade da prescrição de fitoterápicos por Enfermeiro. Prescrição de Correlatos e de Medicamentos por Enfermeiro. Aplicação das Resoluções COFEN 197/1997 e 389/2011 e 358/2009.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DO DISTRITO FEDERAL. **Parecer COREN/DF nº 006/2010** - Atuação do enfermeiro, integrante da equipe multiprofissional de unidade de saúde da Rede SES/DF como prescritor de fitoterápicos. 15 de julho de 2010. 2010.

CONSELHO REGIONAL DE ENFERMAGEM DO RIO GRANDE DO SUL. **Parecer DEFISC nº 10/2012. 11 de maio de 2012** - Competência Legal do Enfermeiro nas Terapias Complementares. 2012.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 477 de 28 de maio de 2008** - Dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no âmbito das plantas medicinais e fitoterápicos e dá outras providências. 2008. 24p.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 546 de 21 de julho de 2011** - Dispõe sobre a indicação farmacêutica de plantas medicinais e fitoterápicos isentos de prescrição e o seu registro. 2011.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 586 de 29 de agosto de 2013** - Regula a prescrição farmacêutica e dá outras providências. 2013a. 12p.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013** - Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. 2013b. 11p.

CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL. **Resolução CREFITO nº 380, de 3 de novembro de 2010** - Regulamenta o uso pelo Fisioterapeuta das Práticas Integrativas e Complementares de Saúde e dá outras providências. Brasília, DOU nº. 216, Seção 1, em 11/11/2010, página 120. 2010.

CONSELHO FEDERAL DE FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL. **Acórdão nº 611, de 1º de abril de 2017** - Órgão: Entidades de Fiscalização do Exercício das Profissões Liberais. Diário Oficial da União, em 25/04/2017, Edição 78, Seção 1, Página 82. 2017.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Processo-Consulta no Conselho Federal de Medicina nº 4 - Acupuntura e fitoterapia - reconhecimento e regulamentação como práticas médicas**, em 14 de janeiro de 1992. 1992.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Resolução nº 1.931, de 17 de setembro de 2009** - Aprova o Código de Ética Médica. 2009.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Código de Ética Médica: Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018**, modificada pelas Resoluções CFM nº 2.222/2018 e 2.226/2019/Conselho Federal de Medicina. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 2019. 108 p.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. **Nota à população e aos médicos - Tema: Incorporação de práticas alternativas pelo SUS**. Brasília, 13 de março de 2018. 2018.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO CEARÁ - CREMEC. **Parecer CREMEC nº 33/2008**. 2008.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DO PARANÁ - CRM-PR. **Parecer nº 01001/97 - CRM/PR** - Fitoterapia - Prescrição - Direito. 1997.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Resolução CFMV nº 1.318, de 06 de abril de 2020** - Dispõe sobre o exercício das atividades relacionadas à assistência médico-veterinária que envolvam produtos para uso em animais e dá outras providências. 2020.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS. **Resolução nº 402, 30 de julho de 2007, do Conselho Federal de Nutricionistas** - Regulamenta a prescrição fitoterápica pelo nutricionista de plantas *in natura* frescas, ou como droga vegetal nas suas diferentes formas farmacêuticas, e dá outras providências. 2007.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS. **Resolução CFN nº 525, de 25 de junho de 2013** - Regulamenta a prática da Fitoterapia pelo nutricionista, atribuindo-lhe competências para, nas modalidades que especifica, 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. 2013.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS. **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. 2015.

CONSELHO FEDERAL DE NUTRICIONISTAS. **Resolução CFN nº 680, de 19 de janeiro de 2021** - Regulamenta a prática da fitoterapia pelo nutricionista e dá outras providências. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. **Resolução nº 42, de 20 de maio de 2003** - Revoga o Código de Ética Odontológica aprovado pela Resolução CFO nº 179, de 19 de dezembro de 1991 e aprova outro em substituição. 2003.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. **Resolução CFO-82, de 25 de setembro de 2008** - Reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal. 2008. 15p.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. **Resolução nº 118, de 11 de maio de 2012** - Revoga o Código de Ética Odontológica aprovado pela Resolução CFO-42/2003 e aprova outro em substituição. 2012.

FARIAS, A. C. L.; DEUS, L. B.; RIBEIRO, T. L. C.; MARIANO JÚNIOR, W. J.; ROSSETO, L. P. O uso de fitoterápicos para o controle do medo e ansiedade no tratamento odontológico. **Anais da Jornada Odontológica de Anápolis □ JOA**, p. 9-13, 2019.

FINTELMANN, V.; WEISS, R. F. **Manual de fitoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 526 p.

GOMES, M. S.; MENDONÇA, A. K. P.; CORDEIRO, T. O.; OLIVEIRA, M. M. B. Uso de plantas medicinais na odontologia: uma revisão integrativa. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 18, n. 2, p.118-126, 2020.

MACHADO, A. C.; OLIVEIRA, R. C. Medicamentos Fitoterápicos na odontologia: evidências e perspectivas sobre o uso da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 283-289, 2014.

MAIA, A. C. P.; PAIVA, P. C. B.; FERREIRA, E. C.; PEREIRA, R. F. P. L.; BELARMINO, N. A. L. A.; NUNES, G. M.; ALVES, C. A. B.; LUCENA, R. F. P. A fitoterapia sob a ótica dos profissionais de saúde no Brasil nos últimos 10 anos. **Gaia Scientia**, v. 10, n. 4, p. 658-670, 2016.

MONTEIRO, M. H. D. A. **Fitoterapia na odontologia: levantamento dos principais produtos de origem vegetal para saúde bucal**. 2014. 218 f. Monografia (Especialização em Gestão da Inovação de Fitomedicamentos) - Instituto de Tecnologia de Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2014.

AMORIM, S. L. **Ação antiparasitária de plantas medicinais da Amazônia Ocidental sobre nematódeos gastrintestinais de ovino: prospecção fitoquímica, potencial anti-helmíntico e análise toxicológica**. 2016. 109 f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Centro de Saúde e Tecnologia Rural, Universidade Federal de Campina Grande, Patos. 2016.

NERY, P.S.; DUARTE, E.R.; MARTINS, E.R. Eficácia de plantas para o controle de nematódeos gastrintestinais de pequenos ruminantes: revisão de estudos publicados. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 11, n. 3, p. 330-338, 2009.

OZAKI, A. T.; DUARTE, P. C. Fitoterápicos utilizados na medicina veterinária, em cães e gatos. **Infarma**, v.18, nº 11/12, p. 17-25, 2006.

PANIZZA, S. T. **Como prescrever ou recomendar plantas medicinais e fitoterápicos**. São Luís, MA: CONBRAFITO, 2010. 247p.

SANTOS, J. S.; ALMEIDA, C. C. O. F. **Das plantas medicinais à fitoterapia: uma ciência em expansão**. Brasília: Editora IFB, 2016. 214 p.

SANTOS, M. R. G.; REZENDE, M. A. Prescrição de fitoterápicos na atenção primária de saúde no Brasil e a contribuição do memento fitoterápico aos profissionais prescritores. **Revista Fitos**, v. 13, n. 4, p. 299-313, 2019.

SOLDATELLI, M. V.; RUSCHEL, K.; ISOLAN, T. M. P. *Valeriana officinalis*: uma alternativa para o controle da ansiedade odontológica? **Stomatos**, v. 16, n. 30, p. 89-97, 2010.

PERFIL DE TOXICIDADE ASSOCIADO AO USO DE IMUNOTERAPIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PULMÃO

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Bruna de Cássia da Silva

Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/2012892685435852>

Hugo Santos Duarte

Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
Belo Horizonte- Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8696484230736408>

RESUMO: A imunoterapia revolucionou o tratamento para o câncer de pulmão, entretanto esta classe de medicamentos pode estar associada a diversos eventos adversos que ainda não foram totalmente caracterizados. **Objetivo:** Evidenciar o padrão de toxicidade secundário ao uso de imunoterapia em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, no qual foram coletados dados por meio de pesquisa na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e na Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). **Resultados:** Foram selecionados e analisados 16 artigos científicos publicados entre 2017 e 2018 com predominância de estudos de caso. Os resultados mostraram uma incidência significativa de reações imunomediadas raras e graves associadas ao tratamento. Ressalta-se a importância do reconhecimento precoce destas para subsidiar estratégias e ações que promovam práticas seguras e consequentemente aumento

nas taxas de sucesso da terapia.

PALAVRAS-CHAVE: Reações adversas medicamentosas, imunoterapia e câncer de pulmão.

ABSTRACT: Immunotherapy has revolutionized treatment for lung cancer, however this class of drugs may be associated with several adverse events that have not yet fully characterized. **Objective:** To show toxicity pattern secondary to the use of immunotherapy in patients diagnosed with lung cancer. **Methods:** This is an integrative literature review. Being performed through the databases research of the Virtual Health Library (VHL) and in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). **Results:** 16 articles published between 2017 and 2018 were selected and published with predominance of case studies. **Results:** The results showed a significant incidence of rare and severe immune-mediated reactions associated with treatment. This is to emphasize importance of early recognition of these subsidiaries and actions that promote safety practices and, consequently, an increase in the success rates of the therapy is emphasized.

KEYWORDS: Drug-Related side effects and adverse reactions, Immunotherapy, Lung neoplasms.

1 | INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) o câncer é a segunda maior causa de morte por doenças não transmissíveis no mundo, sendo ele responsável por 21% dos

casos. Os dados mundiais evidenciam que no ano de 2012, ocorreram mais de 14 milhões de mortes em decorrência da doença (BRASIL, 2017)

Ainda segundo o INCA o câncer mais incidente no mundo é o câncer de pulmão. No Brasil estima-se 18.740 novos casos para homens e 12.530 para mulheres considerando os anos de 2018 e 2019, sendo o segundo tumor mais incidente em homens e o quarto tumor mais incidente em mulheres (BRASIL, 2017).

O tratamento do câncer de pulmão anteriormente era realizado com medicamentos citotóxicos, cirurgia e/ou radioterapia, sendo que esses tratamentos não estavam a atrelados a grande ganho de sobrevida (SOCISKI, 2015).

Sabe-se que naturalmente o sistema imunológico é responsável por mecanismos de controle de crescimento tumoral, porém muitas vezes após diversas mutações as células tumorais desenvolvem mecanismos para evasão do sistema imunológico (CICARESSI *et al.*, 2017).

Um dos mecanismos mais conhecidos é a via de sinalização PD1/PDL1, onde a expressão de receptores PDL1 na superfície do tumor ativam uma via inibitória em linfócitos T citotóxicos através da interação com receptores PD1. (CICARESSI *et al.*, 2017).

Com as descobertas do papel do sistema imunológico no combate ao câncer, vários medicamentos foram desenvolvidos com o enfoque na via de reconhecimento PD1- PDL1 trazendo novas perspectivas para o tratamento do câncer de pulmão. Porém, células T demasiadamente sensibilizadas por imunoterápicos podem estar também reativas a células saudáveis levando a ocorrência reações adversas medicamentosas (SOCISKI, 2017).

Diversos autores descrevem a ocorrência de reações adversas medicamentosas imunomediadas secundárias ao uso de imunoterapia, dentre elas toxicidade pulmonar, vitiligo, síndrome de liberação de citocinas e cetoacidose diabética (UENAMI *et al.*, 2017; RASSY *et al.*, 2017; LEONARDI *et al.*, 2017).

Esta revisão tem como objetivo evidenciar o padrão de toxicidade secundário ao uso de imunoterapia em pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão.

2 | MÉTODO

Na elaboração deste trabalho foi utilizado o método de revisão integrativa da literatura sobre o tema proposto: Perfil de toxicidade da imunoterapia do tratamento do câncer de pulmão. Para o levantamento dos dados foram utilizadas as bases: Biblioteca virtual de saúde (BVS) e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

No desenvolvimento da busca foram determinados Descritores/Termos MESH associando os termos: reações adversas medicamentosas, imunoterapia e câncer de pulmão, como listado na tabela abaixo:

Termo buscado	Descritores BVS	Descritores Pubmed
Reações adversas	Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos / Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions / Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamento	Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions
Imunoterapia	Imunoterapia / Immunotherapy / Inmunoterapia	Immunotherapy
Câncer de pulmão	Neoplasias Pulmonares / Lung Neoplasms / Neoplasias Pulmonares	Lung Neoplasms

TABELA 1 – Descritores e Termos Mesh

Após a determinação dos descritores da busca foi elaborada a estratégia em cada base. Na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) foram excluídos os artigos provenientes do Medline para que não houvesse duplicidade com a busca realizada utilizando como a ferramenta Pubmed. Foram excluídos artigos publicados com data superior a 10 anos e que não foram realizados com humanos, como descrito na tabela abaixo.

Base	Pubmed	BVS
Estratégia de busca	("Immunotherapy"[Mesh] AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]) AND "Lung Neoplasms"[All Fields] AND ("2009/10/23"[PDat] : "2019/10/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	(tw:("Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos")) AND (tw:(Imunoterapia)) AND (tw:("Neoplasias Pulmonares"))
Número de artigos recuperados	27	1

TABELA 2 – Estratégia de busca

Os artigos foram selecionados por leitura do título, seguido da leitura por resumo e por último pela leitura do texto completo. Ao total foram selecionados 16 artigos para a extração de dados, como evidenciado na figura abaixo.

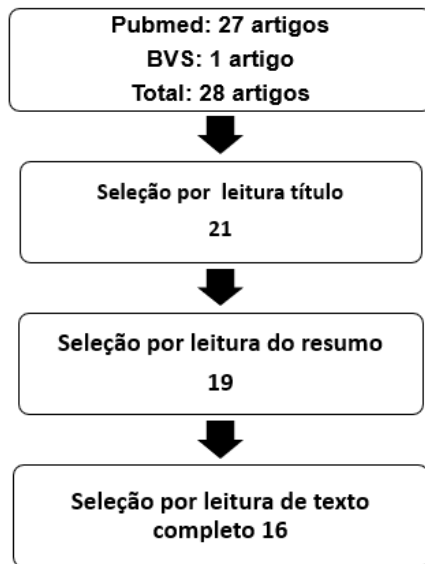


FIGURA 1 – ORGANOGRAMA SELEÇÃO ARTIGOS

3 | RESULTADOS

Foram recuperados 9 estudos de caso, 2 revisões sistemáticas, 2 estudos retrospectivos multicêntricos, 1 estudo de coorte, 1 estudo prospectivo observacional de coorte e 1 coorte. Todos os estudos foram publicados entre 2017 e 2018.

Os estudos de casos foram o maior número de estudos recuperados e apesar de serem considerados estudos com baixa qualidade de evidência, mostram reações raras ou ainda não descritas na literatura.

Os estudos recuperados avaliaram o perfil de toxicidade dos medicamentos Nivolumabe, Atezolizumabe e Pembrolizumabe, sendo o medicamento mais citado o Nivolumabe.

Três dos dezesseis estudos identificados relataram conflitos de interesse e quatro referem ter recebido patrocínio de indústrias farmacêuticas.

Autor	Tipo de estudo	Patrocinador	Conflito de interesse	Ano da publicação	Medicamento
Doran k, et al	Retrospectivo Multicentrico	Astrazenica	Nega	2018	Pembrolizumabe Nivolumabe
Woen D.H, et al	revisão retrospectiva	Ohio State University e pela Institutos Nacionais de Saúde	Nega	2018	Pembrolizumabe Nivolumabe Atezolizumabe
Almeida D.V.P, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2018	Nivolumabe
Koich s, et al	prospectivo, observacional estudo de coorte	KAKENHI	Nega	2017	Nivolumabe
Jotatsu T, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2017	Nivolumabe
Inoue T, et al	Retrospectivo Multicentrico	ONO Pharmaceutical Company and Bristol-Myers Squibb	Sim	2017	Nivolumabe
Haratani k, et al	coorte	Não se aplica	sim	2017	Nivolumabe
Kashima J, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2017	Nivolumabe
Hasegaw Y, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2017	Nivolumabe
Ciccaro C, et al	Revisão sistemática	Não se aplica	Nega	2017	Nivolumabe Pembrolizumabe
Raskina J, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2017	Nivolumabe
Ito J, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2017	Nivolumabe
Uenami T, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2017	Nivolumabe
Leonardi C.G, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Sim	2017	Pembrolizumabe
Peng R, et al	Revisão sistemática	Não se aplica	Nega	2018	Pembrolizumabe Nivolumabe
Rassy E.E, et al	Estudo de caso	Não se aplica	Nega	2017	Pembrolizumabe

TABELA 3 – ARTIGOS SELECIONADOS

Os estudos de caso evidenciaram a ocorrência de reações adversas graves e raras como pericardite, trombocitopenia, miastenia gravis, disfagia recorrente por encefalopatia, prurido, cetoacidose diabética e edema difuso sugestivo de síndrome de liberação de serotonina.

Doran 2018, em um estudo retrospectivo multicêntrico com 271 pacientes cita que 42,8% dos pacientes em tratamento do câncer de pulmão com Nivolumabe e/ou Pembrolizumabe apresentaram reações imunomediadas graves sendo que 20,7% necessitaram de interrupção do uso do tratamento com imunoterapia.

Ainda na abordagem de reações adversas imunomediadas de grave intensidade, Woen 2018, evidencia em um revisão retrospectiva com uma população de 91 pacientes sendo submetidos aos medicamentos nivolumane, atezolizumabe e/ou Pembrolizumabe,

refere 30% dos paciente apresentaram eventos imunomediados graves, sendo 10% pneumonite, 3% colite, 6% eventos dermatológicos , 7 % disfunção tireoidiana + diabetes mellitus autoimune dependente de insulina, 1 % hepatite e 1% insuficiência pancreática.

Um estudo prospectivo observacional estudo de coorte (Koich, 2017) de 38 pacientes, evidenciou que 28,9% dos pacientes (11) apresentaram reações imunomediadas, sendo a mais comum foi pneumonite (n = 5), seguido de hipotireoidismo (n = 4), hipertireoidismo, hipopituitarismo, disfunção hepática, erupção cutânea e níveis hormonais estimulantes da tireóide como distúrbios endócrinos (n = 1, cada).

Já Haratani 2017, em uso de coorte onde foram inclusos 138 pacientes relata que reações adversas imunomediadas foram observadas em 69 dos 134 pacientes do estudo (51%), sendo que 12 pacientes (9%) desses foram de eventos de grau 3 ou 4 e 24 pacientes (18%) que necessitaram de terapia com corticosteróides.

Em relação a morte em decorrência do tratamento Inone 2017, refere em um estudo retrospectivo multicêntrico onde foram inclusos 201 pacientes tratados com nivolumabe que o uso de imunoterapia aumentou o índice de morte precoce (Inferior a 3 meses). O presente estudo relata que 14 (36,8 %) dos 38 pacientes que apresentaram morte precoce apresentaram reação imunomediada (pulmonar intersticial em 7 pacientes (18,4%), disfunção renal aguda em 2 pacientes, febre relacionada ao sistema imunológico grave em 2 pacientes, disfunção hepática em 1, hipofisite em 1 paciente, disfunção do sistema nervoso que poderia diagnóstico definitivo em 1 paciente e reação à infusão em 1 paciente.

Apenas a revisão sistemática realizada por Peng 2018 comparou as imunoterapias em relação a sua toxicidade, utilizando dos medicamentos Nivolumabe e Pembrolizumabe e evidenciou que a incidência de efeitos adversos de grau \geq 3 é maior com o pembrolizumabe em comparação com o Nivolumabe (OR: 3,44, IC 95%, 1,87-6,32).

Apesar da imunoterapia ser considerada um tratamento seguro, ressalta-se assim a importância do reconhecimento precoce das reações adversas imunomediadas, uma vez que são fundamentais para subsidiar estratégias e ações que promovam melhores práticas e conseqüentemente aumento nas taxas de sucesso da terapia,

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D. V. P. *et al.* **Immune-mediated Pericarditis With Pericardial Tamponade During Nivolumab Therapy.** J Immunotherapy, v.41, n.7, p.329-331, sep., 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: 2017

CICCARES, C. *et al.* **The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: a meta-analysis of current studies.** Immunotherapy, v.9, n.7, p.579-587, aug., 2017.

- CICCARESE, C. *et al.* **The incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 therapy for solid tumors: a meta-analysis of current studies.** *Immunotherapy*, v.9, n.7, p. 579-587, 2017
- DORAN, K. *et al.* **Efficacy of Nivolumab and Pembrolizumab in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Needing Treatment Interruption Due to Adverse Events: A Retrospective Multi-Center Analysis.** *Clinical Lung Cancer*, v.20, n.1, p.97-106, 2018.
- HARATANI, K. *et al.* **Analysis of early death in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab.** *Clinical Lung Cancer*, v.19, n.2, p.171-176, mar., 2017.
- HASEGAWA, Y. *et al.* **Myasthenia gravis induced by nivolumab in patients with non-small-cell lung cancer: a case report and literature review.** *Immunotherapy*, v.9, n.9, p.701-707, aug., 2017.
- INOUE, T. *et al.* **Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer.** *JAMA Oncology*, v.4, n.3, p.374-378, mar., 2017.
- ITO, J. *et al.* **Aprepitant for refractory nivolumab-induced pruritus.** *Lung Cancer*, v.109, n.2, p.58-61, apr, 2017.
- JOTATSU, T. *et al.* **Immune-mediated thrombocytopenia and hypothyroidism in a lung cancer patient treated with nivolumab.** *Immunotherapy*, v.10, n.2, p.85-91, dec., 2017.
- KASHIMA, J. *et al.* **Bile duct obstruction in a patient treated with nivolumab as secondline chemotherapy for advanced nonsmallcell lung cancer: a case report.** *Cancer Immunol Immunother*, v.67, n.1, p.61-65, jan., 2017.
- KOICH, S. *et al.* **Correlation between immune-related adverse events and efficacy in nonsmall cell lung cancer treated with nivolumab.** *Lung Cancer*, v.115, p.71-74, jan., 2017.
- LEONARDI, C. G. *et al.* **Diabetic Ketoacidosis as an Immune-related Adverse Event from Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung Cancer.** *J. Immunother*, v.40, n.6, p.249-251, 2017.
- LEONARDI, G. C. *et al.* **Diabetic Ketoacidosis as an Immune-related Adverse Event from Pembrolizumab in Non-Small Cell Lung.** *Cancer*, .40, n.6, p.249-251, 2017.
- PENG, R. *et al.* **Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trial.** *Internacional Immunopharmacology*, v.49, p.85-94, 2018.
- RASKINA, J. *et al.* **Recurrent dysphasia due to nivolumab-induced encephalopathy with presence of Hu autoantibodyImmunotherapy.** *Lung Cancer*, v.109, n.2, p.74-777, may, 2017.
- RASSY, E. E. *et al.* **Diffuse edema suggestive of cytokine release syndrome in a metastatic lung carcinoma patient treated with pembrolizumab.** *Immunotherapy*, v.9, n.4, p.309-311, 2017
- RASSY, E. *et al.* **Diffuse edema suggestive of cytokine release syndrome in a metastatic lung carcinoma patient treated with pembrolizumab.** *Immunotherapy*, v.9, n.4, p.309-311, 2017.

SOCISKI, M. **Immunotherapeutic strategies in nonsmall-cell lung cancer: the present and the future.** *Seminars in Oncology*. v.42, n.7., p. 19-2, 2015

UENAMI, T. *et al.* **Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report.** *Lung Cancer*, v.109, n.1, p.42-44, 2017.

UENAMI, T. *et al.* **Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report.** *Lung Cancer*, v.109, n.2, p.42-44-, apr, 2017.

WOEN, D. H. *et al.* **Incidence, Risk Factors, and Effect on Survival of Immune-related Adverse Events in Patients With NoneSmall-cell Lung Cancer.** *Clinical Lung Cancer*, v.19, n.6, p.893-900, nov., 2018.

O USO DE PROBIÓTICOS VIA ORAL NA DERMATITE ATÓPICA

Data de aceite: 01/06/2021

Larissa Cristine Correa Leite

Instituto Taubaté de Ensino Superior
Taubaté - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/2382307965092244>

Lauriane dos Santos Leal

Instituto Taubaté de Ensino Superior
Taubaté - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/7957022445939002>

Raul Cartagena Rossi

Instituto Taubaté de Ensino Superior
Taubaté - São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/5566460282480093>

RESUMO: A dermatite atópica (DA), é uma doença inflamatória cutânea crônica de etiologia multifatorial que se manifesta de diferentes formas dependendo do seu tempo de evolução e da faixa etária, sendo o prurido o sintoma comum a todas as formas. Atualmente, observa-se que a ocorrência da D.A vêm se expandindo cada vez mais nos últimos anos, houve um aumento progressivo das afecções cutâneas, existe uma correlação entre doenças na dermatite atópica, e o grupo mais afetado por essa afecção são as crianças, podendo ou não continuar na vida adulta. O objetivo desse trabalho é avaliar os mecanismos de ação propostos dos probióticos orais, que demonstram a sua eficácia e o uso seguro no tratamento da dermatite atópica em pacientes de diferentes faixas etárias. A metodologia baseia-se em uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa, sendo um

método que se constitui em técnica que reúne e sintetiza o conhecimento produzido, por meio da análise dos resultados evidenciados em estudos primários. O resultado dos artigos selecionados, demonstraram a eficácia do uso dos probióticos para o tratamento da dermatite atópica. O mecanismo de ação proposto por Grady et al., (2017) são: antagonismo da produção de substâncias antimicrobianas; competição com patógenos pela adesão ao epitélio e por nutrientes; imunomodulação do hospedeiro e inibição da produção de toxinas. Concluiu-se que o uso de probióticos pode ser uma alternativa de tratamento e prevenção de doenças inflamatórias da pele, como a dermatite atópica, devem continuar sendo estudados e pesquisados, principalmente pelo potencial da capacidade de reduzir as citocinas inflamatórias, o que seria desejado no manejo das atopias e doenças inflamatórias da pele.

PALAVRAS-CHAVE: Probióticos; Dermatite Atópica; Via Oral.

ORAL PROBIOTICS USE IN ATOPIC DERMATITIS

ABSTRACT: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with a multifactorial etiology that manifests itself in different ways depending on the evolution time and age group, pruritus is the common symptom of all different forms. Currently, it is observed that the occurrence of AD has been expanding more and more in recent years, there has been a progressive increase in skin disorders, and there is a correlation between those diseases and atopic dermatitis, the most affected group by this

affected are children, the disease can continue into adulthood. The purpose of this work is to evaluate the proposed mechanisms of action of oral probiotics, which has demonstrate its efficacy and safe use in the treatment of atopic dermatitis in different age groups. The methodology is based on literature review, with a qualitative approach, being a method that constitutes a technique that gathers and synthesizes the knowledge produced, through the analysis of the evidenced results in primary studies. The results of their selected articles demonstrated the effectiveness of using probiotics for the treatment of atopic dermatitis. The proposed mechanisms of action by Grady et al., (2017) are: antagonist production of antimicrobial substances; competition with pathogens for adherence to the epithelium and nutrients; host immunomodulation and inhibition of toxin production. It was concluded that the intake of oral probiotics can be an alternative treatment and prevention of inflammatory skin diseases, such as atopic dermatitis this subject should continue to be studied and researched, mainly because of its potential of reducing inflammatory cytokines, which would be desired in the management of atopy and inflammatory skin diseases.

KEYWORDS: Probiotics; Atopic Dermatitis; Oral.

1 | INTRODUÇÃO

Nota-se, que a ocorrência da dermatite atópica (DA) vêm expandindo cada vez mais nos últimos anos. Através dos estudos, observa-se que sua etiopatogênese é considerada multifatorial, como decorrência de fatores genéticos e ambientais. (FIOCCHI et al., 2015)

Wollina (2017), salienta em seus estudos que a dermatite atópica (DA) é a uma doença inflamatória crônica da pele, comumente chamada de eczema. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), esse tipo de enfermidade prejudica 40% da população mundial e todas as faixas etárias, mas é nas crianças que é mais comum afetando aproximadamente 15% a 20% da população infantil (SILVERBERG, 2014).

Para Katayama et al., (2017), a DA evidencia-se pela resposta alérgica, normalmente provocadas por agentes patogênicos como fungos e bactérias ácaros, pólen, mofo. Dessa forma a DA, apresenta-se como uma inflamação da pele crônica, seguida por vermelhidão, prurido e descamação de pele excessiva.

Para o tratamento da DA, o uso de probióticos orais é uma possibilidade que gera boas expectativas para ao tratamento convencional, já que reduz a resposta inflamatória, e ameniza os efeitos colaterais dos tratamentos habituais. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso de probióticos orais demonstram um efeito benéfico na melhora clínica de sinais e sintomas relacionados a dermatite atópica, incluindo uma melhora significante da qualidade de vida dos pacientes. (GRADY et al., 2017)

De acordo com Ruiz (2012), a venda dos probióticos orais se faz na forma de nutracêuticos, nutricosméticos e alimentos funcionais. Esses produtos proporcionam consequências como anticarcinogênico e melhora do sistema imunológico, pelo incentivo da criação de anticorpos, incremento da secreção de interferon-gama (IFN γ) em pacientes com dermatite atópica. (RUIZ, 2012). Aparentemente, subentende-se uma igualdade entre

os probióticos e prebióticos, no entanto, apresentam uma diferença entre eles, os probióticos são micro-organismos vivos como bactérias e leveduras que apresentam tamanhos bem pequenos e os prebióticos são considerados fibras incapazes de serem digeridos pelo organismo humano, sendo pelos probióticos. (PEREIRA, et al., 2019)

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo esclarecer à definição do termo Dermatite Atópica, refletir sobre o diagnóstico da doença, fisiopatologia, conhecer os fatores de riscos e enfatizar os mecanismos de ação dos probióticos orais, que demonstram a sua eficácia no tratamento de dermatite atópica em pacientes de diferentes faixas etárias, sendo eficazes e seguros.

2 I REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dermatite atópica

Gonzalez et al., (2016), ressalta em sua literatura que a dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica de etiologia multifatorial que se manifesta clinicamente sob a forma de eczema. Os indivíduos que se encontram com a doença DA, geralmente apresentam, antecedente pessoal ou familiar de atopia.

Ainda de acordo com o autor citado a DA, é definida por eritema mal determinado, edema e vesículas no estágio agudo e, no estágio crônico, por placa eritematosa bem definida, descamativa e com grau variável de placa eritematosa bem definida, descamativa e com grau variável de liquenificação. (GONZALEZ et al., 2016)

Logo, os indivíduos que apresentam DA partilham as mesmas particularidades; pele seca, prurido, vermelhidão e descamação. Através dos estudos, observa-se que a DA advém de maneira cíclica durante a infância, podendo prolongar-se até a fase adulta. Nota-se que em algumas pessoas, o prurido é constante e incontrolável, sendo um dos fatores responsáveis pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. (GONZALEZ et al., 2016)

De acordo com autor Gonzalez et al., (2016), as pessoas que apresentam a DA mostram propensão hereditária para aumentar a resposta de hipersensibilidade imediata mediada por anticorpos da classe IgE6. Nesta circunstância, nota-se a presença da história pessoal, asma, rinite alérgica, conjuntivite, eczemas, prurido ou DA e o reaparecimento das lesões durante a infância são os parâmetros maiores para o diagnóstico de DA.

2.2 Diagnóstico

Segundo Paller AS, Mancini AJ. Hurwitz (2015), o diagnóstico é clínico e apresentam características clínicas diagnósticas da DA. Dessa maneira, estudos mostram a existência de testes para alérgenos que utilizam teste de punção na pele ou testes dos níveis de radioalergoabsorventes ou testes de contato. Conforme os autores mencionados, não

existem testes laboratoriais definitivos para a DA, mas existem alérgenos ambientais, que são constatados através dos testes cutâneos, medição dos níveis de IgE. (PALLER; MANCINI; HURWITZ, 2015)

2.3 Fisiopatologia

Conforme Wawrzyniak et al., (2015), a DA é uma enfermidade definida por uma intensificação resistente da hiperplasia da epiderme (aumento no número de células de um órgão) e disfunção da barreira epitelial. Os autores salientam, que esses dispositivos cruciais englobam anormalidades na especificação dos queratinócitos, levando a um estrato córneo defeituoso e sensibilização de IgE.

Nota-se, que uma parte da população que tem a DA severa, dispõe de mutações que levam à perda da função da filagrina (FLG).

Segundo a literatura a filagrina é responsável pela produção da proteína, que atua na formação de uma camada protetora da epiderme, sendo essa considerada a chave da estabilização das estruturas e funções do estrato córneo, levando ao início precoce da sintomatologia da DA, maior tendência a pele seca, e outras comorbidades, que contribuem para a disfunção da barreira epitelial, como mostra na figura 1, onde evidencia as citocinas envolvidas na fisiopatologia da dermatite (LEUNG, GUTTMAN 2016).

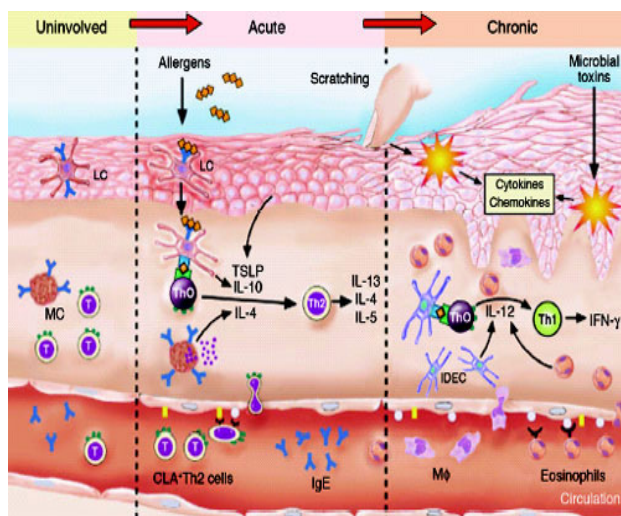


Figura 1: Citocinas envolvidas na fisiopatologia da dermatite atópica.

Fonte: Zimmermann et al., 2018

Em conformidade com a imagem acima, quando há uma barreira prejudicada, ocorre a entrada de antígenos percutâneos que se deparam com as células de Langerhans na derme e epiderme, levando-o à ativação imune e agrupamento de células inflamatórias,

expandindo-o para à fase aguda. (LEUNG, GUTTMAN 2016)

Dessa forma, o defeito da barreira da dermatite atópica facilita a ação de irritantes e reduz o limiar de prurido, facilitando o trauma da coçadura e conseqüente prejuízo de barreira. Qualquer trauma á barreira ativa a cascata de citocinas secretadas pelos queratinócitos, aumentando e perpetuando o processo inflamatório. (Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al, 2012)

Constata-se que vários mediadores estão envolvidos na gênese do prurido na pele inflamada, a histamina é essencial, mas não é a única. Conforme os estudos existem inúmeras citocinas que envolvem na fisiopatologia da dermatite atópica, como: prostaglandinas, taquicininas, substancia P, entre outras, possuem um papel um no desencadeamento do sintoma.

Outro fator é a modulação dos nervos sensoriais na apresentação dos antígenos e inflamação na pele. Segundo estudos, existem indícios de que o prurido é uma sensação complexa, influenciada não apenas pela intensidade do estímulo ou pela gravidade da doença atópica.

De acordo com os estudos, existem alguns parâmetros biofísicos para avaliação da barreira cutânea na dermatite atópica: o exame clínico é uma ferramenta fundamental para o dermatologista na identificação da dermatite atópica.

Entretanto o componente subjetivo pode interferir em avaliações para fins de pesquisa. Ocorrem, ainda, alterações cutâneas subclínicas, sutil a inspeção onde já existe um prejuízo ou dano de barreira, imperceptível ao exame clínico de rotina.

2.4 Hipótese da Higiene

De acordo com os estudos, observa-se que as doenças alérgicas são um extenso grupo de enfermidades que influenciam a qualidade de vida de milhões de pessoas, sendo responsável por gastos econômicos e recursos sociais.

Contudo, são representadas por asma, rinite e dermatite de contato.

São poligênicas, suas manifestações clínicas são multifatoriais, dependendo da interação entre fatores ambientais e genéticos.

Segundo Strachan, a hipótese da higiene fundamenta-se em estudos epidemiológicos, mostrando um vínculo inversamente proporcional entre sanitização e o desenvolvimento de atopias. (ASBAI,2012) ressalta em seus estudos que a hipótese da higiene se trata da redução de exposição a agentes infecciosos, parasitas, tipo de colonização intestinal.

Dessa forma, baseava-se que as pessoas nascem predispostos a desenvolver respostas Th2 e que a exposição na infância a microrganismo é necessária para que haja desenvolvimento de resposta imunológica Th1, que contrabalanceasse a resposta Th2, prevenindo o desenvolvimento atopias. (ASBAI,2012)

Sendo assim, constata-se que a hipótese de higiene depende de inúmeras variáveis como idade do indivíduo na exposição, resposta imunológica primária, predisposição

genética, tempo de exposição e o tempo entre elas. (ASBAI,2012)

2.5 Fatores de risco

2.5.1 Fatores genéticos

Kantor e Silverberg (2017), salientam que apesar dos fatores genéticos serem considerados significativos, não esclarecem as desigualdades presentes na preponderância da DA em regiões distintas, nem o aumento da prevalência observado nas últimas décadas em várias regiões do mundo. Através dos estudos, observa-se que existem diversos estudos longitudinais têm demonstrado que a persistência da DA na idade adulta está associada: a: história familiar de DA e sensibilização alérgica precoce, idade precoce de início dos sintomas, formas graves de apresentação. (WEIDINGER, GUPTA. 2016)

2.5.2 Fatores ambientais

Segundo a literatura, vários fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento de DA, como: exposições maternas durante a gestação, irritantes de contato com a pele, clima, poluentes, fumaça de tabaco, água dura, vida urbana e rural e dieta têm sido apontados como potenciais determinantes desse aumento da prevalência. (KANTOR R, SILVERBERG, 2017)

Conforme os autores mencionados, também pode ser destacado; ter sibilos (chiados no peito), rinite alérgica, e o menor grau de escolaridade materna como fatores de risco associados à presença de DA. Logo, é imprescindível que os fatores de risco relacionados à expressão da DA sejam identificados para que intervenções futuras possam ser tomadas de modo adequado.

2.6 Probióticos

2.6.1 Definição

De acordo com Markowiak & Slizewska, (2017), os probióticos são definidos como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades apropriada, demonstram resultados positivos de saúde no hospedeiro, têm capacidades de imunomodulação.

2.6.2 Ações dos probióticos

Nas últimas décadas, observa-se um maior número de pesquisas executado com probióticos, sobretudo nos termos de seleção e características de culturas probióticas individuais e na sua possível aplicação e efeito na saúde humana. Constata-se uma variedade de benefícios descritas com o uso dos probióticos na saúde humana. Todavia, a seu principal benefício é o efeito sobre o desenvolvimento da microbiota que reside no

organismo, favorecendo uma estabilidade apropriada entre os patogênicos e as bactérias para a função normal do organismo (homeostase). (GRADY et al., 2017)

Os primeiros dois mecanismos mencionados estão diretamente relacionados ao efeito noutros microrganismos.

Conforme estudos, estes mecanismos mencionados são fundamentais na desinfecção e no tratamento de infecções e na manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal do hospedeiro. Segundo os autores, quando as estirpes probióticas se relacionam, lideraram à produção de uma barreira protetora impossibilitando assim a colonização de bactérias patogênicas no epitélio. (MARKOWIAK, SLIZEWSKA, 2017)

Sendo assim, os probióticos manifestam capacidades de adesão às células epiteliais bloqueando patogênicos, exercendo um efeito fundamental sobre a condição de saúde do hospedeiro. Dessa forma, a aderência dos probióticos às células epiteliais pode desencadear uma cascata de sinalização, levando à modulação imunológica. Conforme a literatura, os efeitos dos probióticos desempenham um papel significativo na prevenção e tratamento de doenças contagiosas, bem como na inflamação crônica do trato gastrointestinal ou da pele (CATINEAN, NEAG, MITRE, BOCSAN, & BUZOIANU, 2019; KIOUSI et al., 2019).

2.6.3 Eficácia de probióticos

Nota-se que até o ano de 2002, não existia nenhuma normatização que autorizasse certificar a eficácia e segurança dos microrganismos probióticos utilizados. De acordo com as pesquisas foi a partir desse ano, que a Food and Agriculture Organization (FAO) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicaram as Diretrizes para a Avaliação de Probióticos nos Alimentos, estabelecendo desta forma padrões de segurança e eficácia na utilização destes microrganismos. (MARKOWIAK, SLIZEWSKA, 2017)

Nos dias atuais, os probióticos usados para consumo humano ou animal, estão passíveis a regulamentos incluso na lei geral dos alimentos. Observa-se que nos EUA, os microrganismos empregados para fins de consumo, devem ser comumente reconhecidos como seguras (GRAS) pela Food and Drug Administration (FDA), que é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, enquanto que na Europa foi imposto o termo Qualificação Presumível de Segurança (QPS) pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA). (GRADY et al., 2017)

Conforme os autores, o uso dos probióticos como uma alternativa de tratamento e prevenção de doenças alérgicas tem sido alvo de pesquisadores, uma vez que estes foram capazes de reduzir as citocinas inflamatórias e a permeabilidade intestinal, in vitro, o que seria desejável no manejo das atopias. Muitos estudos estão sendo desenvolvidos para examinar a eficácia de probióticos em várias condições alérgicas, tais como: dermatite atópica, rinite alérgica, asma e alergias alimentares.

2.6.4 Probióticos utilizados como recursos terapêuticos para a DA

Hoje em dia inúmeros estudos deixam claro como o efeito dos probióticos está sendo eficaz no tratamento de patologias alérgicas e inflamações na pele, em especial a DA. Algumas cepas probióticas são utilizadas com o foco no tratamento da dermatite atópica, em particular os probióticos (Rather et al., 2016):

- *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) – Bactéria gram positiva, com formato de bastonetes, é comumente localizada na flora intestinal e vaginal dos humanos. Contribui no tratamento de diversas patologias, como doenças de Crohn e síndrome do intestino irritável, além de atuar na pele em casos de DA, no qual diminui os sintomas e recupera o bem-estar da pele, estudos mostram que durante 6 meses do uso da medicação crianças com 3 anos já apresentam grande diferença nos diagnósticos. A dose diária recomendada equivale a 1 bilhão de unidade formadora de colônias (UFC), no qual pode ser administrada uma dose pela manhã e uma dose a noite. (Delcole et al., 2020)
- *Bifidobacterium breve* M-16V – Bactéria gram positiva, com formato de bastonetes, é normalmente encontrada na microbiota humana desde a infância. Atua na melhoria dos sintomas alérgicos, na DA e também na inibição de quadros de candidíase. A dose diária indicada é de 2 bilhões UFC, com a posologia de uma dose pela manhã e uma dose a noite. (Sellé et al., 2019)
- *Bifidobacterium longum* BB536 – Bactéria gram positiva, ramificada com formato de haste, é encontrada comumente nos tratos gastrointestinais de humanos e em outros animais. Age no alívio de patologias gastrointestinais, segundo estudos, foi relatado a presença de probiótico *Bifidobacterium* nas fezes de lactantes amamentados, onde constou uma função importante no desempenho da microbiota intestinal, além de regular o sistema imunológico, contribui na melhoria da DA e possui uma ação antialérgica. A dose diária recomenda equivale a 500 milhões UFC. (Quigley, 2017)

3 | MATERIAL E MÉTODO

3.1 Aspectos éticos

Ética, segundo Nogueira (2016), significa caráter e deve ser entendido como o conjunto de princípios morais que reagem os direitos e deveres de cada um e que são estabelecidos e aceitos numa época específica. Centrada no ser humano, a ética pretende estimular sua perfeição, mediando a relação entre o bem e o mal.

Com o intuito de garantir a proteção dos direitos humanos, conforme Resolução 466/12 (BRASIL, 2012), a pesquisa foi realizada conforme processo formal e sistemático que visa à produção, ao avanço do conhecimento e/ou à obtenção de respostas para problemas mediante emprego de método científico.

3.2 Tipo de pesquisa

Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa, sendo um método que se constitui em técnica que reúne e sintetiza o conhecimento produzido, por meio da análise dos resultados evidenciados em estudos primários.

Foi realizada uma busca nas bases de dados Google Acadêmico, Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e PUBMED (*National Library of Medicine*), revistas e jornais online, Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, site do Ministério da Saúde. Foram utilizados os seguintes descritores dos assuntos para o desenvolvimento da pesquisa Dermatite Atópica, Doenças, Eczema, Probióticos.

Para a seleção dos artigos, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos originais e revisões, escritos em português e inglês, publicados durante o ano de 2015 a 2020 e disponíveis na íntegra. Para os critérios de exclusão foram abordadas publicações em livros, teses e dissertações ou que não respondessem aos objetivos da presente pesquisa.

A organização e escolha do material se deu pela escolha de diversos artigos científicos, tendo como foco central a análise de conteúdos e extração de artigos que ajudariam na construção da temática analisada. Primeiramente, realizou-se a leitura do título e do resumo do material encontrado, selecionando-se os trabalhos que continham dados que respondiam à temática sobre uso de Probióticos via oral na Dermatite Atópica.

Após essa etapa, realizou-se a leitura completa de cada artigo pré-selecionado e a categorização dos artigos frente às temáticas abordadas.

4 | RESULTADOS



5 | DISCUSSÃO

O uso oral de probióticos vem sendo uma opção de tratamento eficaz na dermatite atópica, que com o passar dos anos se expande cada vez mais.

Os artigos científicos selecionados para esse trabalho, apresentaram um entendimento sobre a definição de dermatite atópica, bem como sua fisiopatologia, fatores

de risco, fatores ambientais, definição de probióticos, suas ações e a sua eficácia que diminui a resposta inflamatória, amenizando os efeitos colaterais, sendo assim, gerando boas expectativas ao tratamento convencional.

Nas últimas décadas, observa-se um maior número de pesquisas executado com probióticos, sobretudo nos termos de seleção e características de culturas probióticas individuais e na sua possível aplicação e efeito na saúde humana.

Constata-se uma variedade de benefícios descritas com o uso desses microrganismos na saúde humana. Todavia, o seu principal benefício é o efeito sobre o desenvolvimento da microbiota que reside no organismo, favorecendo uma estabilidade apropriada entre os patogênicos e as bactérias para a função normal do organismo (homeostase). (GRADY et al., 2017).

Sendo assim, os probióticos manifestam capacidades de adesão às células epiteliais bloqueando patogênicos, exercendo um efeito fundamental sobre a condição de saúde do hospedeiro. Dessa forma, a aderência dos probióticos às células epiteliais pode desencadear uma cascata de sinalização, levando à modulação imunológica. Conforme a literatura, os efeitos dos probióticos desempenham um papel significativo na prevenção e tratamento de doenças contagiosas, bem como na inflamação crônica do trato gastrointestinal ou da pele (CATINEAN, NEAG, MITRE, BOCSAN, & BUZOIANU, 2019; KIOUSI et al., 2019).

6 | CONCLUSÃO

Conclui-se que, a incidência da dermatite atópica aumentou muito nos últimos anos. Essa patologia tem a capacidade de ocasionar uma inflamação que se manifesta sob diferentes formas variando com a cronicidade e faixa etária acometida.

Conclui-se que há uma real eficácia do uso de probióticos como um auxiliar no tratamento da dermatite atópica.

Além disso, a revisão de literatura mostra que os probióticos podem executar uma função muito importante na prevenção e no tratamento de algumas doenças que cursam com inflamação da pele. Apesar dos resultados positivos, ainda necessitam de mais estudos para comprovação e implementação de um protocolo terapêutico.

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html. Acesso em: 25 setembro de 2020.

Canadian Paediatric Society Nutrition and Gastroenterology Committee. Using probiotics in the paediatric population. 2015;1-18.

Delcole, Giovanna, et al. "Uso de probióticos e / ou prebióticos na prevenção de eczema em crianças com alto risco de atopia: uma revisão sistemática." (2020).

FIOCCHI, A. et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal*, v. 8, n. 1, p. 4, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869275/>. Acesso em 30 de setembro de 2020.

Grady, N. G., Petrof, E. O., Claud, E. C., & Hospital, K. G. (2017). Microbial therapeutic interventions. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 21(6), 418–423. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.005>. Microbial, acessado em 01 de outubro de 2020.

Leung DYM, Guttman-yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;134(4):769-79. Disponível em: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2814%2901159-2>. Acessado em 16 de outubro de 2020.

Manka LA, Wechsler ME. New biologics for allergic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:285-96.

Markowiak, P., & Slizewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu9091021>, acessado em 05 de outubro de 2020

Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology: A textbook of skin disorders of childhood and adolescence*. Elsevier Health Sciences; 2015.

Pereira, Amélia Aparecida Rocca, Ana Paula Iani Lusne, and Heloísa Horta de Lima Aiello Macfadem. "Probióticos e prebióticos na prevenção e tratamentos de doenças." *Revista Brasileira Multidisciplinar* 22.3 (2019): 162-176.

Quigley, EMM "Bifidobacterium longum". *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology*. Academic Press, 2017. 139-141.

Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK and Park Y-H (2016) Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front. Microbiol.* 7:507

RUIZ, K. *Nutracêuticos na Prática: Terapias baseadas em Evidências*. 1a ed. p. 153 – 168. Jundiaí: INNEDITA; 2012.

Sellé, Amandine, et al. "Prebióticos: uma estratégia nutricional para prevenir alergias." *Revue Française d'Allergologie* 59.2 (2019): 90-101.

Silverberg, J. I. (2014) 'Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Treatment Update', *American Journal of Clinical Dermatology*, 15(3), pp. 149–164. doi: 10.1007/s40257-014-0062-z. Disponível em : https://www.academia.edu/33446230/Atopic_Dermatitis_An_Evidence_Based_Treatment_Update. Acesso em 01 de outubro de 2020.

Silverberg, N. B. and Silverberg, J. I. (2015) 'Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis?', *Cutis*, 96(6), pp. 359–61. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761930>

Wawrzyniak P, Akdis CA, Finkelman FD, Rothenberg ME. Advances and highlights in mechanisms of allergic disease in 2015. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1681-96. Disponível em: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2816%2900371-7> acessado no dia 15 de outubro de 2020

Weidinger S, Gupta AK. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387(10023):1109-22.

Wollina, U. (2017) 'Microbiome in atopic dermatitis', *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 10, pp. 51–56. doi: 10.2147/CCID.S130013. Disponível em: https://www.dovepress.com/front_end/cr_data/cache/pdf/download_1603668604_5f960a7c97990/CCID-130013-the-microbiome-in-atopic-dermatitis_022217.pdf. Acesso em 25 de setembro de 2020.

Wawrzyniak P, Akdis CA, Finkelman FD, Rothenberg ME. Advances and highlights in mechanisms of allergic disease in 2015. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1681-96. Disponível em: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S0091-6749%2816%2900371-7> acessado no dia 15 de outubro de 2020

CAPÍTULO 10

O USO DE MEDICAMENTOS NO CUIDADO INTENSIVO PÓS-OPERATÓRIO EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO PEDIÁTRICO

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Maria Aline Lima Saraiva Praseres

Escola de Saúde Pública do Ceará, Residência Integrada em Saúde
São Paulo – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/5123387472383851>

Maria Zenaide Matos Albuquerque

Escola de Saúde Pública do Ceará, Residência Integrada em Saúde
Fortaleza-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/6432361268749290>

Rebecca Camurça Torquato

Escola de Saúde Pública do Ceará, Residência Integrada em Saúde
Fortaleza-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/4740685816055575>

Nadja Mara de Sousa Lopes

Centro Universitário Maurício de Nassau, Curso de Farmácia
Fortaleza-Ceará
<http://lattes.cnpq.br/1336694529963770>

RESUMO: O estudo teve por objetivo identificar as características dos pacientes e os medicamentos utilizados na Unidade de Terapia Intensiva Pós-operatória de um hospital terciário pediátrico. Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e descritivo, de análise de prontuários, realizado de janeiro a junho de 2018. Foram utilizadas as variáveis idade,

sexo, domicílio, tempo de internação, motivo e desfecho da internação para descrever o perfil dos pacientes. Em relação aos medicamentos mais prescritos, estes foram agrupados conforme o Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) e confrontados com a Relação Nacional dos Medicamentos Essenciais (Rename 2020), o MedSUS e a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (LMEC). Os dados foram analisados por meio do software Microsoft Excel. Dos 112 prontuários examinados, observou-se que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, com média de 5,96 anos e encontravam-se na unidade após a realização de procedimentos cirúrgicos (81,25%). Das 782 prescrições analisadas do total dos prontuários, foram identificados 138 fármacos e 156 formas farmacêuticas, com média de 12,30 itens/prescrição. Ao confrontá-los com as listagens, constatou-se que 55,80% estavam na Rename 2020, 54,35% no MedSUS e 50% na LMEC. Evidenciou-se baixo direcionamento das listagens de medicamentos essenciais para a pediatria pós-operatória. Sugere-se o desenvolvimento de uma listagem para a realidade brasileira pediátrica e o fortalecimento da atuação do farmacêutico nesse contexto.

PALAVRAS-CHAVE: Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica; Medicamentos Essenciais; Pediatria.

THE USE OF MEDICINES IN POST-OPERATIVE INTENSIVE CARE IN A PEDIATRIC TERTIARY HOSPITAL

ABSTRACT: The study aimed to identify the

characteristics of patients and the drugs used in the Postoperative Intensive Care Unit of a pediatric tertiary hospital. This is a retrospective, observational and descriptive study of medical records analysis, carried out from January to June 2018. The variables age, sex, household, length of stay, reason and outcome of the stay were used to describe the profile of the patients. Regarding the most prescribed drugs, these were grouped according to Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and compared with the National List of Essential Medicines (Rename 2020), MedSUS and the List of Essential Medicines for Children (LMEC). The data were analyzed using Microsoft Excel software. Of the 112 medical records examined, it was observed that the majority of patients were male, with an average of 5.96 years and were in the unit after surgical procedures (81.25%). Of the 782 prescriptions analyzed from the total of medical records, 138 drugs and 156 dosage forms were identified, with an average of 12.30 items / prescription. When confronting them with the listings, it was found that 55.80% were at Rename 2020, 54.35% at MedSUS and 50% at LMEC. Low targeting of the lists of essential drugs for postoperative pediatrics was evidenced. It is suggested to develop a list for the Brazilian pediatric reality and to strengthen the role of the pharmacist in this context.

KEYWORDS: Intensive Care Units, Pediatric; Drugs, Essential; Pediatrics.

1 | INTRODUÇÃO

Na pediatria, o uso de medicamentos é frequentemente baseado na extrapolação de dados obtidos em estudos com populações adultas. As crianças possuem diferenças de superfície e massa corporal, idade, estatura e estágio de desenvolvimento que influenciam tanto na resposta farmacológica (LOUREIRO *et al.*, 2013), quanto em variações nos parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos (ISMP-BRASIL, 2017). Logo, os riscos e benefícios quanto à utilização desses medicamentos não são bem definidos, podendo levar a reações adversas importantes ou ao uso irracional destes (SANTOS; SOUSA, 2017).

Especificamente em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-ped), o perfil epidemiológico é bastante diverso, com presença de doenças graves, diferentes condições clínicas do paciente (PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014) e frequentes mudanças na farmacoterapia (TONELLO *et al.*, 2013). No entanto, percebe-se que um dos principais motivos para a estadia neste setor hospitalar são as internações pós-operatórias (BATISTA *et al.*, 2015; LANETZKI *et al.*, 2012). Tais situações geram aumento da polifarmácia e necessidade de alta vigilância pela equipe, especialmente pelo farmacêutico.

Quanto à utilização de medicamentos na pediatria, para garantir seu uso racional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) implementou a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (LMEC), que considera eficácia, segurança e fatores econômicos na escolha dos produtos (WHO, 2019). Em 2017, o Ministério da Saúde, por meio do documento Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil, apontou a necessidade de desenvolver produtos para crianças, sugerindo a inclusão de medicamentos pediátricos na Relação dos Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2020), de modo a direcionar intervenções terapêuticas quanto à aplicação destes, tais como listas padronizadas relativas aos

diversos serviços e gastos no Sistema Único de Saúde (SUS). Esses documentos foram construídos apoiados em informações técnico-científicas para orientar a padronização de medicamentos, as prescrições e as dispensações nas instituições. Associado à Rename, o Formulário Terapêutico Nacional (FTN) contém informações científicas sobre os medicamentos nela descritos, e está atualmente disponível gratuitamente através do aplicativo MedSUS (BRASIL, 2014).

Diante disso, o objetivo deste estudo é descrever o perfil dos pacientes da UTI-ped pós-operatória, no município de Fortaleza-CE, e os medicamentos ali mais utilizados e posteriormente confrontar esses medicamentos com as listas Rename 2020, MedSUS e LMEC.

2 | METODOLOGIA

Estudo retrospectivo, observacional e descritivo, realizado a partir da análise dos prontuários da UTI-ped de um hospital referência em pediatria situado em Fortaleza, Ceará, Brasil. No período do estudo, havia na instituição 51 leitos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), e destes, oito eram UTI-ped.

A amostra do estudo se deu por conveniência, constituída por 127 prontuários de pacientes, que estiveram internados na unidade, no período de janeiro a junho de 2018, com período de internação de no mínimo 24 horas e idade até 17 anos. Para descrever o perfil dos pacientes, foram consideradas as seguintes variáveis: idade, sexo, peso, domicílio (residente no interior ou na capital), tempo de internação, motivo da admissão e seu desfecho. Foram excluídos prontuários com dados incompletos (ausência de ficha de admissão, prescrições e evolução médica e da enfermagem) e as seguintes intervenções: medicamentos de uso tópico, solução de reposição volêmica, reposição eletrolítica, nutrição parenteral, hemoderivados, inalatórios e oxigênio, por sofrerem grandes variações durante o período de internação.

Para obter informações sobre a utilização dos medicamentos, foram analisadas nas prescrições diárias contidas nos prontuários da unidade do durante o período da internação, as seguintes variáveis: o nome do medicamento, posologia, dose, via de administração e intervalo entre as doses. Em seguida, esses medicamentos foram agrupados conforme a classificação Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) (WHO, 2013), e confrontados com as listas RENAME 2020, MedSUS e LMEC.

Os dados foram compilados e analisados com o auxílio do software Microsoft Excel. O estudo foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado sob o parecer nº 3.624.272.

3 | RESULTADOS

Dos 127 prontuários analisados, 15 foram excluídos após aplicação dos critérios,

totalizando uma amostra de 112 prontuários e 782 prescrições ali contidas. Quanto ao perfil dos pacientes, a maioria era do sexo masculino (53,57%), domiciliados no interior (59,82%) e tendo como principal motivo de internação as intervenções cirúrgicas (80,25%). A tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes por sexo e faixa etária, sendo os de maior prevalência crianças de 2 a 11 anos do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de um mês a 17 anos (\bar{x} =5,96 anos; Md=4), com tempo de internação variando entre 1 e 46 dias (\bar{x} =7,63 dias; Md=5). Os desfechos das internações foram: transferência para enfermaria (91,07%), transferência para outro hospital (0,89%) e óbito (8,04%).

Faixa etária	Feminino N	%	Masculino N	%	Total N
Lactantes (28 dias a 23 meses)	17	51,51	16	48,49	33
Crianças (2 a 11 anos)	24	41,38	34	58,62	58
Adolescentes (12 a 18 anos)	11	52,38	10	47,62	21
Total	52	49,12	60	53,57	112

Tabela 1 Caracterização dos participantes quanto a idade e sexo, Fortaleza, 2018.

Em relação ao motivo da internação, 91 (81,25%) eram pacientes pós-operatórios, ao passo que 21 (18,75%) possuíam perfil clínico que os fazia necessitar de cuidado intensivo. Entre os procedimentos cirúrgicos conforme as especialidades pediátricas, sendo os de maior prevalência os neurocirúrgicos (38,46%), cirurgias gerais pediátricas (31,87%) e cirurgias cardíacas (19,78%).

Em relação aos medicamentos foram encontrados 138 fármacos e 156 formas farmacêuticas diferentes neste estudo. Ao comparar o achado com as listas oficiais (RENAME, MedSUS e na LMEC), a RENAME apresentava 55,80% dos medicamentos e 57,05% das formas farmacêuticas. No MedSUS 54,35% dos medicamentos, apenas 49,29% possuíam posologia pediátrica, e 55,85% das formas farmacêuticas. Na LMEC, foram encontradas apenas 50% dos medicamentos e formas farmacêuticas.

Na tabela 2, contém os medicamentos mais prescritos na UTI-ped Pós-operatória.

Medicamentos	ATC	N	% ¹
Dipirona 500 mg/ml	N02BB02	665	85,0
Omeprazol 4 mg/ml	A02BC01	459	58,7
Bromoprida 5 mg/ml	A03FA04	250	32,0
Furosemida 10 mg/ml	C03CA01	245	31,3
Fentanil 50 mcg/ml	N01AH01	235	30,0
Tramadol 50 mg/ml	N02AX2	212	27,1
Midazolam 5 mg/ml	N05CD08	210	26,8
Ranitidina 25 mg/ml	A03BA02	172	22,0
Ceftriaxona 100 mg/ml	J01DD04	171	21,9
Cetoprofeno 50 mg/ml	M01AE03	168	21,5

¹Percentuais sobre número total de prescrições (n=782).

Tabela 2 Medicamentos mais prescritos na UTI-ped Pós-Operatório, Fortaleza, 2018.

Ao comparar os medicamentos mais prescritos com as listas da RENAME, MedSUS e na LMEC, não foram encontrados os seguintes medicamentos: Omeprazol 4mg/ml, Bromoprida 5mg/ml, Fentanil 50mcg/ml, Tramadol 50mg/ml e Cetoprofeno 50mg/ml. Apesar de o omeprazol ter estado presente em todas as listas, não constava a sua apresentação injetável que foi encontrada neste estudo.

4 | DISCUSSÃO

Em relação ao perfil dos pacientes, a maioria era do sexo masculino (57%), na faixa etária de 2 a 11 anos, residentes no interior do estado (82%), com tempo de permanência na instituição variando entre um e 46 dias (média=7,63 dias). Situação semelhante foi descrita por Lenetzki *et al.* (2012), ao estudarem o perfil epidemiológico de um centro de terapia intensiva pediátrica, em que foi constatado o predomínio de pacientes do sexo masculino, média de idade de 4,9 anos e tempo médio de permanência na unidade de 9,7 dias. Em relação à origem dos pacientes, Beacker *et al.* (2016), verificaram que os pacientes internados em situação semelhante na região Sul também eram em sua maioria do interior do estado. No presente estudo, isso pode ser justificado pelo fato do hospital ser referência em pediatria do estado.

A principal causa de internação na UTI-ped foi circunstâncias pós-operatórias (81,25%), o que se coaduna com o perfil da unidade; contudo, foram encontrados perfis de pacientes diferentes, que, mesmo sem ter passado por procedimento cirúrgico, necessitavam de cuidado intensivo. Situação semelhante foi observada num estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (2014), em que foi constatada maior prevalência de internação na UTI-ped por motivo pós-operatório (BEACKER *et al.*, 2016).

Em relação ao desfecho clínico, a maioria permaneceu em cuidados nas enfermarias (91,07%), após o período de internação na UTI-ped, o que demonstrou a continuidade do

cuidado. Pequena quantidade de pacientes foi a óbito (8,04%), o que se pode relacionar à gravidade dos casos. Tal fato pode ser explicado pelo sucesso nos procedimentos cirúrgicos, sendo um indicativo de que a quantidade de problemas relacionados aos medicamentos é pequena.

Ao se avaliar o perfil dos medicamentos prescritos, foi encontrada uma média de 12,3 itens/prescrição. Números semelhantes foram observados por Becker *et al.* (2016), em uma UTI-ped de Porto Alegre (11,15 itens/prescrição), e por Ferreira *et al.* (2012), em uma UTI-ped de Belo Horizonte (14 itens/prescrição). Esses números podem indicar polifarmácia, apesar de não haver consenso na literatura sobre este conceito. A definição mais usada é a da Organização Mundial da Saúde, que descreve polifarmácia como a administração de “cinco medicamentos ou mais” (ISMP-Brasil, 2018).

Todavia, no âmbito hospitalar pediátrico a polifarmácia é uma prática comum e que conforme a exposição e o tempo de internação podem aumentar a ocorrência de eventos adversos, o que mostra que a necessidade da presença do profissional farmacêutico para monitorar possíveis eventos adversos (ISMP-Brasil, 2018). O Programa Nacional de Segurança do Paciente ressalta que a presença deste profissional contribui para o uso seguro de medicamentos, pois ao analisar as prescrições ele é capaz de identificar possíveis erros, além de fornecer informações sobre o uso seguro destes à equipe multidisciplinar, estimulando-os a identificar e notificar esses eventos (BRASIL, 2014).

Entre os medicamentos, a dipirona foi o mais prescrito, assim como nos estudos de Becker *et al.* (2016), Lenetzki *et al.* (2012) e Santos *et al.* (2008). Esse medicamento possui várias apresentações farmacêuticas e está presente na lista oficial do país (RENAME 2020), porém não estava presente na LMEC da OMS, devido aos efeitos adversos, tais como agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia, hipotermia e hipersensibilidade (DIOGO, 2003). Nos Estados Unidos, a dipirona foi retirada do mercado após vários relatos de desenvolvimento de distúrbios graves no sangue (FDA, 2003).

No entanto, há um estudo de caso-controle multicêntrico realizado em algumas regiões do Brasil, Argentina e no México, em 2009, que aponta uma baixa incidência de anemia aplástica e de agranulocitose associadas à dipirona, o que constitui evidência de uma possível segurança na sua utilização (MALUF *et al.*, 2009).

Apesar da divergência sobre a segurança da dipirona, é compreensível a continuidade do seu uso para o manejo da dor e da febre na infância, principalmente quando não se dispõem de outra opção terapêutica, como o paracetamol injetável. Esse medicamento possui um perfil de segurança bem estabelecido para o uso na pediatria (DUGGAN; SCOTT, 2009) e foi avaliado para o uso em pacientes em pós-operatórios (JAHR; LEE, 2010). Cabe ao farmacêutico contribuir com informações sobre uso correto de medicamentos e farmacoterapia segura na pediatria, buscando reduzir possíveis erros e otimizar o uso do medicamento.

Uma estratégia para o uso seguro e promoção do uso racional do medicamento é

a utilização e divulgação das listas de medicamentos essenciais (WHO, 2002a), por ela considerar os critérios epidemiológicos, de efetividade, segurança, comodidade posológica e custo-efetividade (YAMAUT *et al.* 2017; WHO, 2002b). No Brasil, a RENAME deve excluir os medicamentos sem valor terapêutico agregado e incluir medicamentos a fim de atender as necessidades não contempladas (BRASIL, 1998).

Ao se confrontar os medicamentos encontrados e suas formas farmacêuticas com a LMEC, foi constatado que dos 138 fármacos e 156 formas farmacêuticas apenas 50,0% de ambos (n=69; n=78) estavam presentes nesta lista, o que mostra que uma parte considerável dos fármacos utilizados nesta unidade não possui um direcionamento segundo a LMEC proposta pela OMS.

No Brasil, a RENAME é uma ferramenta que orienta todo o país quanto aos medicamentos essenciais (COELHO *et al.*, 2013) e, em relação ao uso de medicamentos na pediatria, propõe que: “[devem] assegurar as formas farmacêuticas e as dosagens adequadas para a utilização por crianças” (BRASIL, 1998). Ao se confrontar os 138 medicamentos encontrados na unidade com a RENAME 2020, apenas 55,80% estavam presentes na lista. Em relação às 156 formas farmacêuticas encontradas, apenas 57,05% estão listadas na RENAME. Coelho *et al.* (2013), compararam a LMEC e a RENAME, e em seu trabalho recomendaram a inclusão nas listas de um número de formulações pediátricas e a elaboração de uma lista de medicamentos essenciais para crianças no Brasil como uma solução prudente. Essa posição coaduna-se com o objetivo do grupo de trabalho (GT) criado pelo Ministério da Saúde, considerando a necessidade de estabelecer melhores diretrizes para uso racional dos medicamentos por crianças e adolescentes (BRASIL, 2017).

Em relação ao Formulário Terapêutico Nacional (FTN), que tem sua atualização divulgada pelo aplicativo MedSUS, foi verificado que apenas 54,35% dos 138 medicamentos identificados estão nessa plataforma e apenas 53,85% das formas farmacêuticas estão no aplicativo, o que evidencia que uma parte dos medicamentos não consta no aplicativo e que há uma quantidade limitada de orientações no FTN sobre o uso dos medicamentos na pediatria.

Além disso, foi verificado se há posologia para o público pediátrico no MedSUS: apenas 49,27% possuíam indicação pediátrica. O fato de apenas um pouco menos da metade dos medicamentos possuir posologia pediátrica leva a crer que alguns dos possíveis motivos para isso são as especificidades das crianças como um grupo heterogêneo em aspectos fisiológicos, metabólicos e de fases do desenvolvimento (COELHO *et al.*, 2013) e as barreiras decorrentes de dilemas éticos que permeiam a pesquisa nesse grupo, as quais dificultam o estabelecimento de posologias seguras (OLIVERIA *et al.*, 2015).

Em relação aos medicamentos da RENAME, foi observado que dois fármacos, que constam na RENAME, não estão presentes no MedSUS: aciclovir e ácido ursodesoxicólico. O aciclovir de uso injetável, no Bulário Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),

possui orientação para uso em crianças com idade de 3 meses a 12 anos, calculando-se a dose com base na área de superfície corporal, e sua indicação na pediatria é para tratamento de herpes simples, herpes-zóster e varicela. O ácido ursodesoxicólico, no Bulário da Anvisa, encontra-se um estudo “*crossover*”, com acompanhamento de 30 meses e envolvendo 10 crianças com melhora do prurido em 6 pacientes. Contudo, não há indicação terapêutica e dose definida para pediatria. Na base de dados *Micromedex Pediatric*, encontra-se indicação do medicamento para atresia biliar após cirurgia Kasai, colestase associada a fibrose cística, colestase relacionada à nutrição parenteral, doença colestática intra-hepática e colangite esclerosante primária. A ausência desses medicamentos no MedSUS indica uma pequena divergência entre Rename 2020 e FTN.

Ao comparar os medicamentos mais prescritos e as listas oficiais (RENAME 2020, MedSUS, LMEC), há fármacos que não estão presentes, sendo eles: omeprazol, bromoprida, fentanil, tramadol e cetoprofeno.

Em relação ao omeprazol, ele está presente em todas as listas, porém não consta nelas a apresentação de solução injetável, que foi identificada neste estudo. No Bulário da Anvisa, na apresentação de solução injetável, está escrito que em virtude da escassez de dados na literatura sobre a segurança no uso em crianças, não é recomendado nesta faixa etária, e provavelmente esse é o motivo de sua ausência nas listagens.

A bromoprida é um antiemético usado na pediatria desde os anos 1970, sendo uma referência como recurso terapêutico (TRONCON, 2001). No Bulário da Anvisa, encontra-se estudos sobre a eficácia e segurança do seu uso na pediatria e indicação do uso por via intramuscular ou intravenosa. Em 2018, foi publicado um ensaio randomizado que incluía a bromoprida para tratamento de vômitos na emergência pediátrica, sendo constatada sua eficácia e segurança no uso para essa finalidade (EPIFANIO *et al.*, 2018).

O fentanil é um opioide amplamente usado nos cuidados intensivos, pois auxilia na sedação e proporciona analgesia. No Bulário da Anvisa, há estudos realizados em pacientes pediátricos com indicação de uso em populações de crianças especiais de 2 a 12 anos. Estudos randomizados realizados com 41 crianças evidenciaram melhora no escore de dor (MINER *et al.*, 2007) após a administração desse medicamento, assim como um estudo demonstrando redução da dor em crianças com fraturas e melhor tolerância em comparação com a morfina (YOUNG *et al.*, 1999). As vantagens do fentanil em relação à morfina são o início rápido de ação, meia-vida curta e não liberação de histamina, causando menos náuseas, vômitos e prurido (RAMALHO *et al.*, 2017), e a desvantagem é que ele pode causar depressão respiratória.

O tramadol também é um opioide, indicado para o controle da dor moderada. No entanto, sua ausência nas listagens ocorre, provavelmente, devido à quantidade limitada de evidência disponível para comprovar a sua comparativa eficácia e segurança em crianças (WHO, 2012). No Bulário da Anvisa há orientação para uso em crianças acima de 1 ano na solução injetável, sendo que cápsulas não devem ser utilizadas em crianças abaixo de 12

anos devido à sua alta dosagem. Em 2017, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA), lançou recomendações contraindicando seu uso em menores de 12 anos; em adolescentes de 12 a 18 anos obesos, com apneia obstrutiva do sono, ou com doença pulmonar grave, não devendo também esse medicamento ser usado após amidalectomia/tonsilectomia em menores de 18 anos (FDA, 2018).

O cetoprofeno pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroides, sendo vendido no Brasil na formulação pediátrica como um analgésico e antipirético em doses baixas e apresentando propriedades anti-inflamatórias em doses maiores. No Bulário da Anvisa, consta que a segurança e eficácia do uso de cetoprofeno em crianças não foram estabelecidas. A FDA não aprova seu uso em pediatria, mas o considera efetivo em casos de febre, osteoartrite, dor e artrite reumatóide (FERREIRA; LOPES, 2016).

Em virtude da ausência desses fármacos nas listagens oficiais, pode-se inferir que é necessário coletar evidências de sua segurança. Com isso, o papel do profissional farmacêutico clínico é fundamental, pois sua atuação envolve a divulgação de informações científicas de qualidade e atualizações sobre a farmacoterapia à equipe multiprofissional (STORPIRTIS *et al.*, 2015).

No contexto da UTI Pós-operatória Pediátrica, sua atuação envolve o acompanhamento do paciente na unidade e na sua transição para a unidade de internação, realizando-se: conciliação medicamentosa, acompanhamento farmacêutico e identificação de possíveis eventos adversos. Na unidade de internação, pode ser realizada educação em saúde, visando ao uso racional do medicamento e fornecimento de orientações para alta hospitalar. No entanto, para que esse serviço aconteça é necessária uma equipe de farmacêuticos integrada à equipe multidisciplinar e comprometida com o cuidado.

O achado deste estudo sugere-se que há uma segurança limitada quanto ao uso dessas listagens como direcionamento do uso de medicamentos na pediatria e sinaliza-se a importância do farmacêutico ao lado da equipe de cuidado, promovendo o uso racional do medicamento na pediatria.

5 | CONCLUSÃO

O perfil dos pacientes encontrados no estudo foi indivíduos do sexo masculino, com idades de 2 a 11 anos, domiciliadas no interior do estado e com motivo da internação os cuidados pós-operatórios, sendo que o medicamento mais prescrito foi a Dipirona. Em relação aos medicamentos, os resultados deste estudo mostram que ao se confrontar as listas de medicamento (RENAME 2020, LMEC e FTN) com os fármacos mais prescritos e a padronização de medicamentos da instituição, há pouco direcionamento das listagens de medicamentos essenciais para pediatria no contexto da UTI Pós-operatória Pediátrica. Com isso, reforça-se a necessidade do GT criado pelo Ministério da Saúde, para ampliar

o olhar sobre pediatria e tornar mais seguro o uso dos medicamentos na infância, como já proposto na literatura, assim como desenvolver uma lista de medicamentos essenciais pediátricos para a realidade brasileira e fortalecer a atuação do farmacêutico na pediatria.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**: Pesquisa Aciclovir. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ACICLOVIR>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**: Pesquisa Cloridrato de Tramadol. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20TRAMADOL>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**. Pesquisa Ácido Ursodexoxicólico. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=%C3%A1cido%20ursodesoxic%C3%B3lico>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**: Pesquisa Omeprazol. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Omeprazol>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**: Pesquisa Citrato de fentanil. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=citrato%20de%20fentanila>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**: Pesquisa Cetoprofeno. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cetoprofeno>>. Acesso em: 22 fev. 2021.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**: Pesquisa Bromoprida. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BROMOPRIDA>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

BATISTA, N.O.W. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes internados em unidade de cuidado intensivo pediátrico. **J Hum Growth Dev**, v. 25, n. 2, p. 182-93, 2015.

BECKER, G.C.; MACHADO, F.R.; BUENO, D. Perfil de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos em cuidado intensivo. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 2, n. 7, p. 42-47, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Anexo 03: Protocolo de Segurança na Prescrição, Uso e Administração de Medicamentos**. Protocolo coordenado pelo Ministério da Saúde e ANVISA em parceria com FIOCRUZ e FHEMIG. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Blog Saúde**. Brasil, 2014. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/index.php/programasecampanhas/33612-medsus-o-aplicativo-dos-remedios>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria N° 3.916/1998 - Aprova a Política Nacional de Medicamentos**. Brasília (Brasil): Ministério da Saúde, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

COELHO, H.L.L. *et al*. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). **J Pediatr**, v. 18, n. 2, p. 171-78, 2013.

DIOGO, A.N.M. **Dipirona: segurança do uso e monitoramento da qualidade de comprimidos orais**. Monografia. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, 2003.

DUGGAN, S.T.; SCOTT, L.J. Intravenous paracetamol (acetaminophen). **Drugs**, v. 69, n. 1, p. 101-13, 2009.

EPIFANIO, A.M. *et al*. Bromopride, metoclopramide, or ondansetron for the treatment of vomiting in the pediatric emergency department: a randomized controlled trial. **J Pediatr**, v. 94, n. 1, p. 62-68, 2018.

FDA. Food and Drug Administration. **FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women**. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex, 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

FDA. Food and Drug Administration. **Bioresearch Monitoring Program**. Warning Letter Issued to Clinical Researcher, 2003. Disponível em: <<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/enforcement-story-archive/center-drug-evaluation-and-research-2003>>. Acesso em: 25 fev. 2021.

FERREIRA, L.A. *et al*. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. Ver **Assoc Med Bras**, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012.

FERREIRA, T.R.; LOPES, L.C. Análise do uso de analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides em prescrição pediátrica. **J Pediatr**, v. 92, n. 1, p. 81-87, 2016.

ISMP-BRASIL. INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURA DO USO DE MEDICAMENTOS. Uso Seguro de Medicamentos em Pacientes Pediátricos. **Boletim ISMP Brasil**, v. 6, n. 4, p. 1-7, 2017.

ISMP-Brasil. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Polifarmácia: Quando muito é demais? **Boletim ISMP Brasil**, v. 7, n. 3, p. 1-8, 2018.

JAHN, J.S.; LEE, V.K. Intravenous acetaminophen. **Anesthesiol Clin**, v. 28, n. 4, p. 619-45, 2010.

LANETZKI, C. *et al.* O perfil epidemiológico do Centro de Terapia Intensivo Pediátrico do Hospital Israelita Albert Einstein. **Einstein**, v. 10, n. 1, p. 16-21, 2012.

LOUREIRO, C.V. *et al.* Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 4, n. 1, p. 17-21, 2013.

MALUF, E. *et al.* Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. **Haematologica**, v. 94, n. 9, p. 1220-26, 2009.

MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. **Micromedex Pediatric. Ursodeoxycholic** [on-line]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Disponível em: < <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFActionId/evidenceexpert.GetNeofaxDrugMonograph/ssl/true?navitem=neofaxDrugMonographDocRetrieval&drugName=Ursodeoxycholic+acid&tabSelected=neonatal> > Acesso em: 21 jul. 2020.

MINER, J.R. *et al.* Randomized clinical trial of nebulized fentanyl citrate *versus* i.v. fentanyl citrate in children presenting to the emergency department with acute pain. **Acad Emerg Med**, v.14, n.10, p. 895-8, 2007.

OLIVEIRA, P.H. *et al.* Brazilian pediatric research groups, lines of research, and main areas of activity. **J Pediatr**, v. 91, n. 3, p. 299-305, 2015.

PILAU, R.; HEGELE, V.; HEINECK, I. Atuação do Farmacêutico Clínico em Unidade de Terapia Intensiva Adulto: Uma Revisão da Literatura. **Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde**, v. 5, n. 1, p. 19-24, 2014.

RAMALHO, C.E. *et al.* Sedation and analgesia for procedures in the pediatric emergency room. **J Pediatr**, v. 93, s. 1, p. 2-18, 2017.

SANTOS, D.B. *et al.* Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 64, n. 11, p.1111-18, 2008.

SANTOS, J.R.; SOUSA, L.R. Uso off label de medicamentos em pediatria: abordagem principais aspectos. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz**, v. 4, n. 16, p.1-8, 2017.

STORPIRTIS, S. *et al.* **Ciências Farmacêuticas: Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 377p.

TONELLO, P. *et al.* Avaliação do uso de medicamentos em uma unidade pediátrica de um hospital privado do sul do Brasil. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 34, n. 1, p. 101-108, 2013.

TRONCON, L.E.A. Novas drogas no tratamento da dispepsia funcional. **Arq Gastroenterol**, v. 38, n. 3, p. 207-12, 2001.

WHO. World Health Organization. **Model List of Essential Medicines for Children**, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.

WHO. World Health Organization. **Promoción Del uso racional de medicamentos: componentes controlas**. Geneva: World Health Organization, 2002.

WHO. World Health Organization. **The selection of essential medicines**. Geneva: World Health Organization, 2002.

WHO. World Health Organization. **Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses**. Geneva: World Health Organization, 2012.

WHO. World Health Organization. **Introduction to drug utilization research**. Noray: World Health Organization, 2003.

YAMAUT, S.M. *et al.* Essencialidade e racionalidade da relação nacional de medicamentos essenciais do Brasil. **Ciêñ Saúde Colet**, v. 22, n. 3, p. 975-86, 2017.

YOUNG, P.A. *et al.* A prospective randomized pilot comparison of intranasal fentanyl and intramuscular morphine for analgesia in children presenting to the emergency department with clinical fractures. **Emerg Med.**, v. 11, n. 2, p. 90-4, 1999.

CAPÍTULO 11

MORTALIDADE MASCULINA NO BRASIL: PROBLEMA DE SAÚDE OU SOCIOCULTURAL?

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 15/04/2021

Anatessia Miranda Costa

Faculdade Uniredentor
São Luís-MA
<https://orcid.org/0000-0002-1237-7695>

Glauber Saraiva Sales

Faculdade Florence
São Luís-MA
<https://orcid.org/0000-0002-6132-5955>

José Yagoh Saraiva Rolim

UFMA, Faculdade de Medicina
Pinheiro-MA
<https://orcid.org/0000-0002-1911-9648>

Jandir Saraiva Sales

Universidade Federal do Amazonas
Manaus-AM
<https://orcid.org/0000-0002-7179-6443>

Marcos Vinícius Soares Silva

UFPA, Faculdade de Farmácia
Belém-PA
<https://orcid.org/0000-0002-9687-1366>

RESUMO: Violência, doenças do aparelho circulatório e neoplasias: essas são as principais causas da disparidade entre a longevidade masculina e feminina no Brasil. Esse hiato que alcançou no último senso do IBGE a marca de 7,1 anos é um dos grandes desafios da saúde pública nacional. Este trabalho tem como objetivo destacar as principais causas de mortalidade

masculina no Brasil e relacionar com as políticas públicas e comportamento sociocultural masculino. A pesquisa possui caráter qualitativo com abordagem exploratória, retrospectiva, que utilizou como procedimento de coleta de dados o recurso da análise documental através de fontes secundárias: Ministério da Saúde (Sistemas de Informação sobre Mortalidade), IBGE, artigos publicados na SciELO e documentos do Ministério da Saúde referente à saúde do homem. Os resultados demonstram que homens se envolvem mais em situações de acidentes e violências, levando à morte prematura (68% foram homens). A segunda causa de mortalidade masculina foram as DAC (70% desses óbitos foram homens) e em terceiro lugar óbitos por neoplasias, destacando as de pulmões (54% desses óbitos foram homens). Combatendo estes números existe a Política Nacional de Atenção Integral de Saúde do Homem (PNAISH); Política Nacional de Atenção Básica e a Coordenação Nacional de Saúde do Homem do Ministério da Saúde que buscam ações para ampliar o acesso à saúde com qualificação da atenção à saúde da população masculina na perspectiva de linhas de cuidado, resguardando a integralidade da atenção. Nota-se que ainda há muito a alcançar, principalmente, devido as barreiras socioculturais e institucionais, a pouca aderência ao autocuidado e a busca tardia dos serviços de saúde por parte da população masculina, sendo necessário reforçar a educação em saúde e o engajamento dos profissionais da saúde na atenção básica, em especial o farmacêutico por ser uma profissão que apresenta maior capilaridade no SUS e farmácias privadas.

PALAVRAS-CHAVE: PNAISH; SUS; Saúde do Homem; Farmacêutico; mortalidade.

MALE MORTALITY IN BRAZIL: HEALTH OR SOCIOCULTURAL PROBLEM?

ABSTRACT: Violence, diseases of the circulatory system and neoplasms: these are the main causes of the disparity between male and female longevity in Brazil. The gap that reached in the last IBGE sense the mark of 7.1 years is one of the great challenges of the national public health. This work aims to highlight the main causes of male mortality in Brazil and relate to public policies and male socio-cultural behavior. The research has a qualitative character with an exploratory, retrospective approach, which used as a data collection procedure the resource of document analysis through secondary sources: Ministry of Health (Mortality Information Systems), IBGE, articles published in SciELO and Ministry Health documents related to men's health. The results show that men are more involved in situations of accidents and violence, leading to premature death (68% were men). The second cause of male mortality was CSD (70% of these deaths were men's) and in third place, deaths due to neoplasms, highlighting those from the lungs (54% of these deaths were men's). Combating these figures, there is the National Policy for Comprehensive Men's Health Care (PNAISH); National Policy of Primary Care and the National Coordination of Men's Health of the Ministry of Health that seek actions to expand access to health with qualification of health care for the male population from the perspective of lines of care, safeguarding the integrality of care. It is noted that there is still a lot to achieve, mainly due to socio-cultural and institutional barriers, the low adherence to self-care and the late search for health services by the male population. It necessary to reinforce health education and the engagement of health professionals in primary care, especially the pharmacist because it is a profession that has greater capillarity in SUS and private pharmacies.

KEYWORDS: PNAISH; SUS; Men's Health; Pharmaceutical; mortality.

1 | INTRODUÇÃO

Uma análise sistemática sobre mortalidade relacionada com idade e gênero em 195 países concluiu que existem padrões extremamente complexos na mortalidade populacional entre os países. Entretanto, apesar da melhora dos anos, após análise de 1950 a 2017, ressalta-se uma preocupação principalmente com a alta mortalidade de homens adultos (DICKER et al, 2018).

No Brasil, os homens vivem em média 7,1 anos menos do que as mulheres. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2018, a expectativa de vida da população masculina chegou a 72,8 anos enquanto a feminina atingiu 79,9 anos. Destaca-se que, nesse mesmo ano, um homem de 20 a 24 anos tinha 4,5 vezes menos chances de chegar aos 25 anos do que uma mulher. Esses dados reforçam a diferença de gênero, fato que não era observado em 1940 e vem mudando a partir dos anos 80, o que nos leva as principais causas de mortalidade masculina como causas externas, doenças do sistema circulatório e neoplasias.

A maior contribuição na diferença entre a expectativa de vida dos homens e das

mulheres no Brasil é das mortes por causas externas. De acordo com Gonsaga (2012), causas externas de morte podem ser definidas como traumatismos, lesões ou quaisquer outros agravos à saúde – intencionais ou não – de início súbito e como consequência imediata de violência ou outra causa exógena. Neste grupo, incluem-se as lesões provocadas por eventos no transporte, homicídios, agressões, quedas, afogamentos, envenenamentos, suicídios, queimaduras, lesões por deslizamento ou enchente, e outras ocorrências provocadas por circunstâncias ambientais (mecânica, química, térmica, energia elétrica e/ou radiação).

Outras causas de mortes que apresentam percentuais elevados também são as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) como Doença do Aparelho Circulatório (DAC) e as neoplasias (HEIN & TOLDRA, 2021). No município de São Paulo, por exemplo, em 2017, as doenças que atingiram o sistema circulatório corresponderam a cerca de 19% dos óbitos (BRASIL, 2018) e há relatos que essas doenças podem ser responsáveis por um terço das mortes em escala global (SOARES et al, 2018). Além deste fator, destacam-se as neoplasias que segundo Silva (2019) apresentam o câncer de pulmão como a neoplasia que mais leva a óbitos no Brasil.

Portanto, é importante avaliar quais os fatores sociais, culturais, políticos e de saúde interferem na maior mortalidade masculina, em especial a partir dos anos 80 no Brasil. Afinal, a masculinidade é constituída socialmente por um conjunto de estereótipos e normas compartilhadas nos diversos contextos sociais e culturais, assumindo riscos que interferem em suas condições de saúde a fim de tornarem aceitáveis suas performances sociais (SOARES, 2019). Com o intuito de amenizar essas situações criaram-se várias políticas públicas como a Atenção Primária à Saúde e a Política Nacional de Atenção Integral de Saúde do Homem (PNAISH) que busca-se neste trabalho relacionar suas ações com causas de mortalidade masculina no Brasil.

2 | METODOLOGIA

A presente pesquisa possui caráter qualitativo com abordagem exploratória, retrospectiva, que utilizou como procedimento de coleta de dados o recurso da análise documental. A pesquisa qualitativa do tipo exploratória é um método que tem como um de seus objetivos descrever a justificativa da ocorrência de determinado fenômeno. Espera-se, por meio deste método, obter um aprofundamento sobre o objeto da pesquisa, que foi pouco analisado até o presente momento. Pesquisa documental se refere a qualquer material escrito que é utilizado como fonte de informação sobre o comportamento humano.

A pesquisa documental foi realizada entre junho e novembro de 2020, com base em estudos de fontes secundárias: dados do Ministério da Saúde (Sistemas de Informação sobre Mortalidade), IBGE, artigos publicados na SciELO e documentos do Ministério da Saúde referente à saúde do homem.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

A análise dos dados selecionados para a presente pesquisa evidencia que homens se envolvem mais em situações de acidentes e violências, levando à morte prematura (causas externas). Em 2014, por exemplo, ocorreram 361.577 óbitos na faixa etária de 20 a 59 anos no Brasil, dos quais 68% foram do sexo masculino, ou seja, o homem está inserido em situações de violência como autor e como vítima (BRASIL, 2014). Entretanto, não existem marcos legais, como o Estatuto da Criança e do Adolescente, Estatuto da Pessoa Idosa, Lei Maria da Penha, dentre outros que proteja o homem na forma legal para haver uma notificação, o qual seria um instrumento importante na saúde para ser utilizado como base de ações para a prevenção e promoção de saúde (SCHWARZ, 2012; SOARES, 2019).

A segunda causa de mortalidade masculina no Brasil foi as DAC (70% desses óbitos ocorreram em homens). Essas doenças atingem indivíduos de todas as camadas socioeconômicas, porém, de forma mais acentuada acomete grupos vulneráveis, como indivíduos de baixa escolaridade (BRASIL, 2014). Os principais fatores de risco para as DAC encontrados amplamente na literatura são: tabagismo, inatividade física, alimentação não saudável e consumo de álcool. Sobre o tratamento, caracteriza-se por um curso prolongado, onerando os indivíduos, família, sociedade e os sistemas de saúde (HEIN & TOLDRA, 2021).

Em terceiro lugar óbitos por neoplasias, destacando mortes por neoplasia maligna dos brônquios e dos pulmões (54% desses óbitos ocorreram em homens) (BRASIL, 2014). O principal fator de risco para o câncer de pulmão é o tabagismo. Portanto, ações que reduzam o consumo de tabaco na população poderiam ter impacto no surgimento destes novos casos. É notória a redução do tabagismo no Brasil com implementação de políticas eficiente, mas a queda do número de fumantes não tem sido igual em toda população. As camadas mais pobres têm uma proporção de fumantes maior que as camadas mais ricas. Em suma, apesar de haver estratégias eficientes na prevenção destas neoplasias a população mais desfavorecida ainda tem um número elevado de mortes devido ao desconhecimento e pouco acesso à saúde de qualidade (SILVA, 2019).

Portanto, tem-se no Brasil uma população masculina em sua maioria pobre e com pouco acesso à saúde e à educação de qualidade, além do histórico na construção de gênero, as masculinidades são submetidas a lógicas hegemônicas do que é ser um homem com “H”, assim muitos homens assumem riscos que interferem em suas condições de saúde devido uma performance social (SOARES, 2019). Combatendo este enredo surge apenas em 2009 a Política Nacional de Atenção Integral de Saúde do Homem (PNAISH) e busca ampliar o acesso a saúde com qualificação da atenção à saúde da população masculina na perspectiva de linhas de cuidado, resguardando a integralidade da atenção. A PNAISH possui cinco eixos prioritários para nortear suas principais ações: acesso e

acolhimento, saúde sexual e saúde reprodutiva, paternidade e cuidado, prevenção de violência e acidentes e doenças prevalentes na população masculina (BRASIL, 2009; COELHO, 2018).

A PNAISH busca somar suas ações às de outras coordenações e setores organizados do Governo Federal, relacionados à vigilância em saúde e justiça, transportes, entre outros, que abordem a prevenção, promoção, tratamento e reabilitação de situações de violência e acidentes em todos os níveis de atenção, principalmente nos serviços ofertados pelas equipes da atenção básica em saúde. Além de reforçar o trabalho feito pela Coordenação Nacional de Saúde do Homem do Ministério da Saúde no eixo de prevenção de violência da população masculina desenvolvendo ações para a sensibilização de profissionais de saúde e gestores (SOARES, 2019).

A PNAISH alinhada a Política Nacional de Atenção Básica (PNAB) deve chamar a atenção dos homens a cuidarem da sua saúde, a enfrentarem os determinantes, condicionadores de saúde e os agravos que são específicos do sexo masculino ou que apresentem maiores taxas de ocorrências na população masculina, promovendo assim o autocuidado e a busca preventiva dos serviços de saúde para a melhora desse cenário atual de mortalidade masculina (ERLY, 2012; BONFIM, 2017; GARCIA, 2019).

Destaca-se nesse contexto, o farmacêutico por ser um profissional que encontra-se enraizado nas comunidades, ou seja, em contato constante com a população por meio do setor público, por meio de programas como o Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF), ou por meio do setor privado, como por meio de farmácias e drogarias. Desta forma, esse profissional pode facilitar e orientar o autocuidado e no monitoramento de problemas de saúde na busca da melhoria da qualidade de vida e consequente maior longevidade desta população masculina (BRASIL, 2009; SILVA, 2019; SANTA CATARINA, 2019)

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nota-se que ainda há muito a alcançar, principalmente, devido as barreiras socioculturais e institucionais, a pouca aderência ao autocuidado e a busca tardia dos serviços de saúde por parte da população masculina. Portanto, se faz necessários maior política de promoção dos serviços e educação em saúde e destaca-se a importâncias do engajamento dos profissionais da saúde na atenção básica no SUS e em especial do farmacêutico por ser uma profissão que apresenta maior capilaridade e ser o profissional de maior contato com a comunidade, no setor privado em específico.

REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. **Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade** - Mortalidade masculina na faixa etária de 20 a 59 anos em 2014.

BRASIL. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. (2018). **Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)**. Recuperado em 3 de abril de 2018, de <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>

BRASIL. Portaria Nº 1.944, de 27 de agosto de 2009. **Institui no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem**. Sistema de Legislação em Saúde. Ministério da Saúde.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diretrizes do NASF: Núcleo de Apoio Saúde da Família**. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2009b.

BONFIM, Suzanne Beatriz Araújo. Situação da mortalidade por câncer de pênis no estado do Maranhão. 2017, 32p. TCC (Graduação de Enfermagem) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA.

COELHO, Elza Berger Salema et al. **Política nacional de atenção integral a saúde do homem** [recurso eletrônico] — Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2018. 66 p. ISBN: 978-85-8267-130-6.

DICKER et al. **Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017**. *The Lancet*, 392 (10159) (2018), pp. 1684-1735. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31891-9)

ERLY, Moura. **Perfil da situação de saúde do homem no Brasil**. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Fernandes Figueira, 2012. 1º ed. 128p.; ISBN: 978-85-64976-06-1.

GARCIA, Luis Henrique Costa; CARDOSO, Nicolas de Oliveira; BERNARDI, Cláudia Maria Canestrine do Nascimento. **Autocuidado e adoecimento dos homens: uma revisão integrativa nacional**. *Rev. Psicol. Saúde, Campo Grande*, v. 11, n. 3, p. 19-33, dez. 2019. <http://dx.doi.org/10.20435/pssa.v11i3.933>.

GONSAGA, Ricardo Alessandro Teixeira et al. **Avaliação da mortalidade por causas externas**. *Rev. Col. Bras. Cir.* Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 263-267, Aug. 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912012000400004&lng=en&nrm=iso>. Acessado em: 15 Abril. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912012000400004>.

HEIN, Daniele Tatiane; TOLDRA, Rosé Colom. **Perspectivas de terapia ocupacional na atenção aos usuários com doenças do aparelho circulatório no contexto hospitalar de média complexidade**. *Cad. Bras. Ter. Ocup.*, São Carlos, v. 29, e2033, 2021. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2526-89102021000100201&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Apr. 2021. Epub Apr 05, 2021. <https://doi.org/10.1590/2526-8910.ctoao2033>.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2018, **Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil**. Diretoria de Pesquisas Coordenação de População e Indicadores Sociais - Rio de Janeiro, 2019.

SANTA CATARINA (Estado). **Política de Saúde do Homem completa dez anos**. Secretaria do Estado de Saúde de Santa Catarina, notícias 27 agosto de 2019. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/noticias-geral/todas-as-noticias/1641-noticias-2019/10779-politica-de-saude-do-homem-completa-dez-anos>

SCHWARZ, Eduardo; GOMES, Romeu; COUTO, Márcia Thereza; MOURA, Eryl Catarina de; CARVALHO, Sarah de Araújo; SILVA, Simone Fátima Cesar da. **Política de saúde do homem**. Rev Saúde Pública 2012;46 (Supl):108-116

SILVA, JN de M; SOUZA VN de; SOUZA EN de; SANTOS AP. **Atenção farmacêutica em drogarias: cuidados com a saúde do homem**. Rev Inic Cient Ext [Internet]. 10º de junho de 2019; 2(Esp.1):63.

SILVA, José Alencar Gomes da. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. ISBN 978-85-7318-389-4

SOARES, G. P., Klein, C. H., Souza e Silva, N. A., & Moraes, G. M. (2018). **Evolução da mortalidade por doenças do aparelho circulatório e do produto interno bruto per capita nos municípios do estado do Rio de Janeiro**. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 31(2), 123-132

SOARES, Renata Gomes. **Violência e masculinidade: estratégias para sensibilização e prevenção da violência na população masculina**. 2019. 76 f., il. Dissertação (Mestrado Profissionalizante em Saúde Coletiva) — Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

INDICADORES DE ERROS E QUASE ERROS EM UMA FARMÁCIA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 08/03/2021

Silvia Akemi Sato

Instituto de Tratamento de Câncer Infantil,
Instituto da Criança, HCFMUSP
São Paulo, SP
<http://lattes.cnpq.br/5000000482354573>

Ariana Hiromi de Freitas

Instituto de Tratamento de Câncer Infantil,
Instituto da Criança, HCFMUSP
São Paulo, SP
<http://lattes.cnpq.br/3981260305923191>

Katia Kazumi Nakada

Instituto de Tratamento de Câncer Infantil,
Instituto da Criança, HCFMUSP
São Paulo, SP
<http://lattes.cnpq.br/0170916437733795>

Francismar Vicente da Costa

Instituto de Tratamento de Câncer Infantil,
Instituto da Criança, HCFMUSP
São Paulo, SP
<http://lattes.cnpq.br/8750393091834796>

RESUMO: **Introdução:** Garantir segurança do paciente é uma ação fundamental aos institutos que cuidam de pacientes, e para isso é imprescindível mecanismos para evitar os erros. A manipulação dos medicamentos é um procedimento crítico. **Objetivo:** Descrever quantitativamente erros e quase erros de manipulação de medicamentos antineoplásicos em hospital pediátrico. **Método:**

Análise documental, retrospectiva e quantitativa dos indicadores de erros de manipulação de antineoplásicos entre janeiro de 2019 a dezembro de 2019. Os quase erros de manipulação foram coletados através dos pontos de conferência na preparação de medicamentos. Os erros foram contabilizados pelas notificações de não-conformidade recebidos pelas enfermarias. O indicador de erro é calculado pela seguinte fórmula: taxa de erro = (número de erros/número de manipulações) * 100. O indicador de quase erro é calculado da seguinte forma: taxa de erro = (Número de quase erro/número de manipulações) * 100. **Resultados:** A taxa média foi de 0,84 quase erros a cada 100 manipulações no ano de 2019, sendo que variou entre 0,1% a 2,85%. A taxa de erro foi de 0,09% variando entre 0 e 0,12%. **Conclusão:** Um índice baixo de quase erros pode significar pontos de conferência falhos e subnotificação. A percepção de erros deve ser sempre seguida de planos de ação.

PALAVRAS-CHAVE: Indicadores de serviços; serviço hospitalar de oncologia; farmacotécnica.

ABSTRACT: **Introduction:** Assure Patient's safety is a fundamental goal to any facility. To this end it is essential to decrease the chances to an error occur. The preparation of doses is a critical point. **Objective:** to measure the error occurrence. **Method:** this survey was conducted in a pediatric oncology hospital in São Paulo in 2019. It is a retrospective analysis survey of preparation of chemotherapy error between January and December of 2019. The near-miss was detected in the checkpoints of chemotherapy preparation. The errors was collected through the

non-compliance coming from nursery. The error percentage was calculated from the ratio of error and sample size: frequency of error = (number of error/ preparation total) x 100. The near-miss is calculated by the following formula: near miss frequency = (number of near-miss/ preparation total) x 100. **Results:** the average of near-miss was 0,84 near miss for each 100 chemotherapy in the year of 2019, it wobbled from 0,1% to 2,85%. The error tax was 0,09% varied from 0 to 0,12%. **Conclusion:** a very low tax of near-miss can mean checkpoints failure or underreporting. The perception of error must be followed by an action plan.

KEYWORDS: Service indicators; oncology hospital service; pharmacotechnics.

1 | INTRODUÇÃO

Garantir a segurança do paciente é uma ação fundamental aos institutos que cuidam de pacientes, e para isso, é imprescindível a criação de mecanismos para evitar os erros na assistência. Em 2000, nos Estados Unidos da América, o *Institute of Medicine* publicou um relatório, “*To err is human*”, chamando a atenção para a ocorrência de erros cometidos pelos profissionais de saúde. Esse documento põe em voga o tratamento dado aos profissionais que erram, pois há o entendimento que errar é humano e ao invés de ser apontado, o erro deve ser uma oportunidade de aprendizado, afinal “O problema não são pessoas ruins trabalhando no sistema de saúde, são pessoas boas trabalhando em sistemas ruins que precisam ser mais seguros” (INSTITUTE OF MEDICINE, 2000).

A despeito disso, durante o processo de manipulação dos medicamentos antineoplásicos, o profissional farmacêutico é o responsável em garantir a qualidade no armazenamento e preparo dos medicamentos, considerando suas características físico-químicas e evitando possíveis contaminações. Além da qualidade e eficácia do tratamento, o farmacêutico, como parte integrante da equipe multiprofissional em terapia antineoplásica (EMTA), deve garantir o uso racional dos medicamentos e a segurança do paciente em tratamento oncológico. Desta forma é imprescindível que sejam instituídos mecanismos para assegurar o monitoramento e o gerenciamento dos erros a fim de promover estratégias que reduzam os riscos relacionados à farmacoterapia (SOBRAFO, 2014).

Segundo o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos, os antineoplásicos são considerados medicamentos potencialmente perigosos e necessitam de alta vigilância para garantir a segurança e eficácia do tratamento. Essa necessidade se dá, principalmente, devido ao seu índice terapêutico estreito, porém o uso concomitante de vários medicamentos e a complexidade da terapia antineoplásica também aumentam a taxa de erros de assistência farmacêutica. A fim de diminuir as chances de erros são recomendadas, entre outras medidas, a dupla checagem por profissionais treinados e a análise de erros e quase erros para desenvolver estratégias para a prática segura em todas as etapas da sua preparação e administração (ISMP, 2014).

Na gestão em saúde, é imprescindível o contínuo aprimoramento do serviço com o uso de ferramentas como os indicadores (MALIK e SCHIESARI, 1998). Utilizando-se a

teoria referência de Donabedian, os indicadores são instrumentos gerenciais que permitem avaliar a estrutura, o processo ou o resultado com objetivo de alcançar um determinado resultado (DONABEDIAN, 1980). Destaca-se a importância dos indicadores para se fazer o *benchmarking* para as organizações pois isso permite a comparação, o estabelecimento de metas e a identificação de pontos favoráveis e desfavoráveis baseados em valores reais de instituições pares (CIPRIANO, 2009).

2 | OBJETIVO

Descrever quantitativamente a incidência de erros e quase erros durante o processo de manipulação de medicamentos antineoplásicos em hospital oncológico pediátrico.

3 | MÉTODO

Foi realizada uma análise retrospectiva e quantitativa dos indicadores de erros e quase erros de manipulação de antineoplásicos, na farmácia de um hospital oncológico pediátrico entre janeiro de 2019 a dezembro de 2019.

O número de quase erros de manipulação foram coletados através dos pontos de conferência na preparação de medicamentos, que foram registrados diariamente em uma planilha elaborada no programa Microsoft Excel, para análise posterior. No ponto de conferência há uma caixa com placas contendo os tipos mais frequentes para coletar os quase erros ao longo do dia

O número de erros foi contabilizado pelas notificações de não-conformidade registrados digitalmente pelas enfermarias, também sinalizadas na planilha de indicadores de erros e quase erros.

O indicador de erro é calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de erros} = \frac{\text{número de erros} \times 100}{\text{Total de manipulações}}$$

O indicador de quase erro é calculado da seguinte forma:

$$\text{Taxa de quase erros} = \frac{\text{número de quase erros} \times 100}{\text{Total de manipulações}}$$

O resultado é expresso em (taxa de erros ou quase erros) a cada 100 manipulações

4 | RESULTADOS

Foram feitas 111962 preparações de medicamentos antineoplásicos no período

estudado e após análise dos números registrados, a taxa média encontrada foi de 0,88 quase erros no processo a cada 100 manipulações no ano de 2019, sendo que houve uma variação entre 0,1 a 2,85% de quase erros. Quanto à taxa de erro, em média foi de 0,08%, variando entre 0 e 0,12%. Os resultados são demonstrados na tabela 1 (INCA, 2021) e no gráfico 1.

	Erros (%)	Quase erros (%)
Janeiro	0,09	0,38
Fevereiro	0,12	0,36
Março	0,12	0,36
Abril	0,22	1,57
Mai	0,00	0,62
Junho	0,00	2,85
Julho	0,09	1,92
Agosto	0,10	0,79
Setembro	0,10	0,80
Outubro	0,00	0,10
Novembro	0,13	0,27
Dezembro	0,00	0,12

Tabela 1. Taxas de erros e quase erros no ano de 2019, em um hospital oncológico pediátrico.

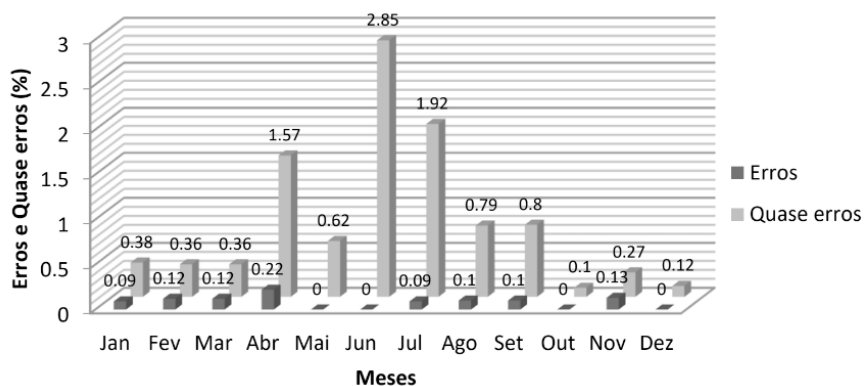


Gráfico 1. Taxas de erros e quase erros no ano de 2019, em um hospital oncológico pediátrico.

5 | DISCUSSÃO

Os profissionais de saúde são altamente proficientes e, quando erros ocorrem, a equipe assistencial tem dificuldades em lidar com o problema, sendo comum o sentimento de culpa ou até mesmo ocultação do erro por medo da punição ou do impacto na saúde do paciente. Atitudes assim podem ter consequências piores em decorrência da omissão ou negligência e portanto, o erro não deve ser um gatilho para a punição, mas sim um sinal de um problema sistêmico da instituição (LEAPE, 1994). Por isso, é necessário a implementação de uma cultura de segurança, agregando melhorias de forma gradativa e continuada.

Para tanto, de acordo com o I Consenso Brasileiro para Boas Práticas de Preparo da Terapia Antineoplásica da Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, é papel do farmacêutico oncológico garantir a qualidade e segurança dos medicamentos através da “organização, sistematização e controle das atividades desenvolvidas e definição das competências (atribuições e responsabilidades) de sua equipe” (SOBRAFO, 2014). Em nosso serviço de farmácia oncológica, foram adotadas medidas para aumentar a segurança:

- Padronização de procedimentos;
- Reciclagem de profissionais;
- Checklist eletrônico utilizando nuvem;
- Distribuição de atividades entre os farmacêuticos.

Em uma avaliação sobre erros de medicação, em uma central de misturas intravenosas de um hospital público, foram identificadas através da dupla checagem no processo de preparação dos medicamentos. Entre um número de 36392 prescrições, onde foram feitas 46484 manipulações de quimioterápicos e adjuvantes, foi identificada uma taxa de erro de 1,99% por manipulação e 2,5% por prescrição. Foram descritos 28,3% de erros nas condições de armazenamento, 23,5% de erros na validade dos medicamentos manipulados, além de volume final incorreto (14,7%), data incorreta impressa no rótulo (9,86%) e erros de dose (6,39%) (SANTOS, FASOLO, *et al.*, 2016). No nosso trabalho, a taxa média de erros foi de 0,09% e de quase erros de 0,88% e a partir desta avaliação, foi implementada uma nova planilha para registro dos tipos de erros com o intuito de conduzir a equipe para novas estratégias de gerenciamento de risco.

Um problema considerado neste presente trabalho é a possibilidade de subnotificação, já que foi encontrada uma variação considerável nos números de quase erros registrados durante os meses avaliados. Nos resultados, nota-se que houve picos no número de quase erros nos meses de abril (1,57), junho (2,85) e julho (1,92), que também podem ser justificados pela rotatividade de profissionais e o período de treinamento. No entanto, a taxa de erros não variou muito ao longo do ano e apesar do mês de junho ter tido

a taxa mais alta de quase erros, não houve nenhum registro de erro, sugerindo bons pontos de conferência. A literatura relata o medo do profissional em relatar os eventos adversos, pois prevalece ainda uma cultura punitiva. Outras causas apontadas para a subnotificação são: o tempo necessário para notificar, a incerteza do que notificar, a falta de feedback e a percepção de que elas não levam a mudanças positivas. No entanto, a notificação é uma importante ferramenta para a melhora da qualidade na assistência e deve ser encorajada (ALVES, CARVALHO e ALBUQUERQUE , 2019).

Em outro estudo conduzido para a identificação de incidentes relacionados a medicamentos em um ambulatório de quimioterapia de um hospital universitário, entre os meses de junho e agosto de 2016, foram dispensados incorretamente 21 medicamentos. Dentre eles 42,9% foram de dispensação do medicamento errado e 28,6% de dispensação de medicamento antineoplásico com dose errada. Além desses erros mais prevalentes, nessa avaliação foram sinalizadas incertezas na dispensação, a ausência de tampa de proteção, falta de registro de volume e também esquecimento da dispensação. A identificação desses erros podem indicar que algumas estratégias podem ser instituídas para a redução desses números, já que muitos dos erros que ocorrem durante todo o processo de assistência são preveníveis (CAROLLO, ANDOLHE , *et al.*, 2017). Sendo assim, faz-se importante a adoção de procedimentos padrão para o manejo dos erros e a minimização de danos ao paciente.

6 | CONCLUSÃO

Em nosso cenário, a quantificação de quase erros indica a efetividade das etapas de conferência dentro da farmácia, antes da dispensação a equipe de enfermagem para administração. Também pode direcionar a equipe farmacêutica na avaliação dos pontos falhos no processo de manipulação da terapia antineoplásica. Um índice elevado de quase erros pode indicar necessidade de mudança de fluxos, mudanças de procedimentos ou treinamento de pessoal. Em nosso serviço é evidente que a rotatividade de profissionais impactou no aumento das taxas de quase erros.

Durante a nossa revisão da literatura, não obtivemos nenhum dado de erros e quase erros de manipulação em hospitais pediátricos com o qual se pudesse fazer um *benchmarking*. Um ponto fraco da nossa pesquisa foi o tempo curto de análise e assume-se que há riscos de dados perdidos por ter sido uma pesquisa retrospectiva. É imprescindível que a instituição absorva a segurança do paciente como meta e a percepção de erros deve ser sempre seguida de planos de ação. Evitamos adotar medidas que tornem ainda mais complexo os procedimentos, pois esses se mostraram ineficazes e contraproducentes, ao invés disso, aceitamos que o erro é humano e devemos aprender com ele.

REFERÊNCIAS

ALVES, M. D. F. T.; CARVALHO, D. ; ALBUQUERQUE , G. S. C. **Motivos para a não notificação de incidentes de segurança do paciente por profissionais de saúde: revisão integrativa.** Ciênc. saúde coletiva, v. 24, n. 8, Ago 2019.

CAROLLO, J. B. et al. **Incidentes relacionados a medicamentos em um ambulatório de quimioterapia.** Acta Paul Enferm, Santa Maria, v. 30, n. 4, p. 428-34, ago 2017.

CIPRIANO , L. **Desenvolvimento de um modelo de construção e aplicação de um conjunto de indicadores de desempenho na farmácia hospitalar com foco na comparabilidade.** São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2009.

DONABEDIAN, A. **The definition of quality and approaches to its assessment.** Ann Arbor: Health Administration Press, 1980.

INCA. **Anais do X Congresso Brasileiro de Farmacêuticos em Oncologia.** Revista brasileira de cancerologia, fev 2021.

INSTITUTE OF MEDICINE. **To err is human: building a safer Health System.** National Academy Press, 2000.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. **Antineoplásicos parenterais: erros de medicação, riscos e práticas seguras na utilização.** Boletim ISMP Brasil , v. 3, n. 3, 2014.

LEAPE, L. **Error in medicine.** JAMA, v. 272, n. 23, 1994.

MALIK, M.; SCHIESARI, L. M. C. **Qualidade na Gestão Local de serviços e ações de saúde.** São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, 1998.

SANTOS , L. et al. **Erros de medicação envolvendo manipulação de medicamentos quimioterápicos e adjuvantes numa central de.** 36ª SEMANA CIENTÍFICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. [S.l.]: [s.n.]. 2016. p. 196.

SOBRAFO. **I Consenso Brasileiro para Boas Práticas de Preparo de Terapia antineoplásica.** São Paulo: Segmenta Farma, 2014.

IMPORTÂNCIA DOS MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E/OU FITOTERÁPICOS NO TRATAMENTO PALIATIVO DE PACIENTES COM COVID-19

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 29/03/2021

Julianelly de Moraes Rodrigues

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYNDEN Caruaru – Pernambuco

Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

Centro Universitário Vale Do Ipojuca –
UNIFAVIP/WYNDEN Caruaru – Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/2960145140148773>

RESUMO: Desde os tempos mais antigos, o homem desenvolveu conhecimentos sobre a utilização de plantas para intervir sobre os males que o comprometia. Diariamente há o crescimento de patógenos resistentes a medicamentos, dificultando assim, o tratamento das doenças. Hoje, o novo vírus chamado Sars-Cov-2, intitulada Covid-19, gerou uma pandemia que acomete todo mundo, com pequenas exceções de países isolados dos continentes. Desde dezembro de 2019, onde ocorreu o primeiro caso de insuficiência respiratória aguda grave pelo Coronavírus 2 (SARS-Cov-2), em Wuhan, China, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem intervindo devido a rápida disseminação do vírus. Esta pesquisa teve como objetivos: adquirir conhecimento acerca da utilização dos principais medicamentos sintéticos e/ou similares utilizados no tratamento paliativo de pacientes com COVID-19, explicar como a COVID-19 age no nosso corpo; descrever as características do COVID-19; apontar a importância do tratamento

paliativo em pacientes com infectados com COVID-19 e alertar sobre a forma correta e legal dos principais medicamentos utilizados com os acometidos pela COVID-19. Concluiu-se que, não há nenhum medicamento que possa prevenir ou tratar o Covid-19, porém foram desenvolvidas e já foram autorizadas para uso emergencial vacina contra o vírus. A OMS relata que as mesmas são eficazes contra o COVID-19 e que foram desenvolvidas com sucesso, mesmo não possuindo 100% de eficácia contra todos os tipos de variantes do vírus, melhorando aos poucos o cenário da atual pandemia.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamentos; Pandemia; Covid-19.

IMPORTANCE OF SYNTHETIC AND / OR HERBAL MEDICINES IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

ABSTRACT: Since ancient times, man has developed knowledge about the use of plants to intervene in the evils that compromised him. There is a daily growth of drug-resistant pathogens, thus making it difficult to treat diseases. Today, the new virus called Sars-Cov-2, entitled Covid-19, has generated a pandemic that affects everyone, with small exceptions from isolated countries on the continents. Since December 2019, where the first case of severe acute respiratory failure caused by coronavirus 2 (SARS-Cov-2) occurred in Wuhan, China, the World Health Organization (WHO) has intervened due to the rapid spread of the virus. This research aims to: acquire knowledge about the use of the main synthetic and / or similar drugs used in the palliative treatment of patients with

COVID-19, explain how COVID-19 acts on our body; describe the characteristics of COVID-19; point out the importance of palliative treatment in patients infected with COVID-19; warn about the correct and legal form of the main drugs used with those affected by COVID-19. It was concluded that, there is no drug that can prevent or treat Covid-19, but they have been developed and are already authorized for emergency use against the virus. The WHO reports that they are effective against COVID-19 and that they have been successfully developed, even though they are not 100% effective against all types of virus variants, gradually improving the current pandemics cenário.

KEYWORDS: Medicines; Pandemic; Covid-19.

1 | INTRODUÇÃO

Desde os tempos mais antigos, o homem sempre mostrou interagir com o meio ambiente, acerca desse fim e com o objetivo de suprir suas necessidades para sobreviver, o mesmo desenvolveu conhecimentos sobre a utilização de plantas para intervir sobre os males que o comprometia. Para isso, o homem fez uso de plantas medicinais, plantas com propriedades terapêuticas. Com o passar dos anos, esse conhecimento evoluiu e até os dias de hoje mais plantas descobertas são realizadas e utilizadas para fins terapêuticos, sendo as plantas, o principal insumo para obtenção do princípio ativo a maioria dos medicamentos (SILVA, N.; *et al.*,2017).

Para utilização de plantas medicinais é realizada um estudo fitoquímico que possibilita a validação para utilização das plantas medicinais, contribuindo para diversos constituintes e com a finalidade de melhorar a produção de metabólitos de interesse industrial para desenvolvimentos de medicamentos fitoterápicos. O uso de plantas medicinais é de responsabilidade da normatização do Ministério da Saúde e por meio das resoluções da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A regulamentação que trata sobre a utilização das plantas medicinais e fitoterápicos é a Resolução N° 26 de 13 de maio de 2014 que revogou as Resoluções N° 14/2010 e nº 10/2010 (LIMA, R.; CAVALCANTE, F., 2020).

Diariamente há o crescimento de patógenos resistentes a medicamentos, dificultando assim, o tratamento das doenças. Uma das maiores causas de mortes hospitalares são por infecções respiratórias. No século XX, a influenza e a pneumonia foram as principais causas de morte por infecção nos EUA (Estados Unidos da América). Hoje, o novo vírus chamado Sars-Cov-2, intitulada Covid-19, gerou uma pandemia que acomete todo mundo, com pequenas exceções de países isolados dos continentes (LIMA, R.; CAVALCANTE, F., 2020).

Desde dezembro de 2019, onde ocorreu o primeiro caso de insuficiência respiratória aguda grave pelo Coronavírus 2 (SARS-Cov-2), em Wuhan, China, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem intervindo devido a rápida disseminação do vírus. Desde então, mais de 27 países confirmaram casos da doença, incluindo Brasil, e desde 11 de março de 2020,

a OMS declarou pandemia, acarretando um alto número de mortes que não param de aumentar. De fevereiro de 2020 a março de 2020 mais de 2.800 óbitos foram confirmados (OLIVEIRA, E.; MORAES, A., 2020).

Esta pesquisa teve como objetivos: adquirir conhecimento acerca da utilização dos principais medicamentos sintéticos e/ou similares utilizados no tratamento paliativo de pacientes com COVID-19, explicar como a COVID-19 age no nosso corpo, descrever as características do COVID-19; apontar a importância do tratamento paliativo em pacientes com infectados com COVID- 19 e alertar sobre a forma correta e legal do dos principais medicamentos utilizados com os acometidos pela COVID-19.

2 | MÉTODO

O presente estudo se refere a uma pesquisa qualitativa do tipo descritiva, apresentando-se em forma de revisão de literatura, com objetivo de relacionar fatos ou fenômenos diversos, sem manipular a verdade e, com o intuito de conhecer as situações sobre o tema abordado (OLIVEIRA, M.,2011).

Esta revisão bibliográfica possui caráter qualitativo, que tem por objetivo verificar publicações de diferentes autores a fim de uni-las para melhor entendimento, proporcionando entender da forma mais clara a junção das ideias discutidas pelos autores, seguindo 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, e Medline, a partir dos seguintes critérios de inclusão: artigos originais, até 05 anos, português, inglês e espanhol que estejam dentro da temática estudada, medicamentos usados no tratamento paliativo contra o COVID-19, com os descritores: Medicamentos e COVID, Medicines and COVID, Medicamentos yCOVID.

3 | DESENVOLVIMENTO

3.1 O Covid-19

Desde sua descoberta, sua real origem ainda é desconhecida, e a entrada e replicação do SARS-CoV-2, responsável pela infecção do COVID-19 nos seres humanos ocorre pelas suas proteínas estruturais presentes na membrana, no envelope, no nucleocapsídeo e na proteína da espícula. A Covid-19 apresenta sintomas que podem variar, podendo ser, assintomáticos, leves, graves e, podendo levar à morte associada ao estado imune do indivíduo. Os sintomas mais comuns nos diagnósticos são: tosse, febre, falta de ar, pneumonia, problemas gastrointestinais e hepáticos. O número de casos de óbitos sugere que adultos acima de 60 anos e pessoas com sistema imunológico

comprometido são um grupo de maior risco (OLIVEIRA, A., et al., 2020).

A forma mais comum de transmissão do SARS-CoV-2 ocorre por meio do contato via gotículas respiratórias geradas pela tosse e por espirros ou superfícies contaminadas. Devido à essa facilidade do contágio o vírus se alastrou por todo mundo rapidamente, e, segundo a OMS, até primeiro de abril de 2020, foram confirmados no mundo 827.419 casos de Covid-19 e 40.777 mortes pela doença, se tornando o maior problema de saúde global (OLIVEIRA, A., *et al.*, 2020).

No início da pandemia, os primeiros grupos receberam um tratamento padrão que incluía, conforme necessário, oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, agentes antibióticos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), assim como também foram testados medicamentos antivirais e anti-inflamatórios, mas, pode-se concluir que o tratamento testado não apresentou resultados significativos. Atualmente, foram confirmados no mundo 107.423.526 casos de COVID-19 (417.768 novos em relação ao dia anterior) e 2.360.280 mortes (12.695 novas em relação ao dia anterior) até 12 de fevereiro de 2021 (NETTO, C., 2020).

3.2 Medicamentos utilizados no tratamento do Covid-19

Após a confirmação do diagnóstico o tratamento e isolamento deve ser feito imediatamente, sendo necessário monitoramento dos sintomas clínicos. Se o paciente estiver no hospital, a equipe deve sempre observar as imagens do pulmão, índice de oxigenação e níveis de citocinas pois são úteis para uma identificação precoce dos pacientes que podem evoluir para casos graves e críticos. Um resultado positivo da pesquisa de ácido nucleico viral de SARS- COV-2 (RT-PCR- reação em cadeia de polimerase-transcriptase reversa) é um bom padrão para diagnóstico do COVID-19. No entanto, devem ser consideradas as possibilidades de falsos negativos na detecção de ácido nucleico e os casos suspeitos com manifestações características na tomografia computadorizada podem ser tratados como casos confirmados mesmo se RT- PCR for negativo. Isolamento e testes contínuos de múltiplos espécimes de amostra devem ser realizados em tais casos (FARIAS, H., 2020).

Os pacientes com COVID-19 quase sempre possuem comorbidades que precisam também ser tratadas. Portanto, deve-se focar a atenção às reações adversas e interações medicamentosas, a fim de evitar lesões orgânicas induzidas por drogas e melhorar o índice de sucesso do tratamento. Os pacientes testados positivos com COVID-19 expressam sintomas como arrependimento e ressentimento, solidão e desamparo, depressão, ansiedade e fobia, irritação e privação do sono. Alguns pacientes podem ter ataques de pânico (FERREIRA, L., 2020).

Um dos primeiros medicamentos que foram impostos como possível alternativa no tratamento do Covid-19 foi Cloroquina (CQ), onde muitos autores a estudaram e seu derivado menos tóxico, a hidroxicloroquina (HCQ), medicamento esse, utilizado para tratar a malária e condições autoimunes, porém, os resultados desses estudos, ainda que

preliminares aparentassem ser a melhor alternativa terapêutica viável para o momento não houve de fato provas científicas que a mesma era eficaz e, seu uso poderia trazer efeitos indesejados (OLIVEIRA, A., et al.,2020).

Outro medicamento que tem sido muito usado por pessoas com pânico do Covid-19 é a Ivermectina, usada para “prevenção” desse novo vírus, a busca por soluções simples e mesmo sem comprovação científica levam a correr o risco de uma possível reação adversa e, mesmo sem eficácia confirmada, um “kit Covid-19” contendo azitromicina, ivermectina e cloroquina ou hidroxicloroquina, tem sido distribuído em alguns estados para a prevenção ou tratamento de pessoas com sintomas iniciais da doença. (FERREIRA, L.,2020).

3.3 Uso indiscriminado de medicamentos na pandemia do Covid-19

Sendo o Covid-19 uma infecção viral, os antibióticos não são uma classe recomendada para prevenir infecção bacteriana em pacientes com classificação clínica leve ou moderada; podendo ser usados cuidadosamente em pacientes graves, de acordo com suas condições, como por exemplo, azitromicina em casos de infecção na garganta. Antibióticos podem ser utilizados com prudência nos pacientes que apresentem as seguintes condições: lesões extensas no pulmão; excesso de secreção brônquica; doenças crônicas nas vias respiratórias. Os antibióticos devem ser usados para a prevenção de infecção bacteriana em pacientes graves e críticos, especialmente aqueles em suporte de ventilação mecânica invasiva. Os antibióticos compostos inibidores de β - lactamase, linezolida e vancomicina podem ser utilizados em pacientes críticos de acordo com os fatores de risco individuais (DIAS, M., *etal.*,2020).

O uso do antibiótico azitromicina, da ivermectina ou da hidroxicloroquina é feito sem comprovação, desconsiderando estudos que demonstraram que não tem eficácia. O antiparasitário ivermectina, bem como a nitazoxanida é mais um exemplo de uso sem comprovação de eficácia. Esses antiparasitários já foram alvos de estudos clínicos para outras doenças virais, mas não tiveram sucesso. A única vantagem desses medicamentos parece ser a ausência de efeitos colaterais graves, mas sem necessidade e supervisão médica, o seu uso deve ser descartado e não deve ser associado ao tratamento da Covid-19. (FERREIRA, L., 2020).

4 | CONCLUSÃO

Podemos concluir que, não há nenhum medicamento que possa prevenir ou tratar o Covid-19, porém foram desenvolvidas e já foram autorizadas para uso emergencial vacina contra o vírus. A OMS relata que as mesmas são eficazes contra o COVID-19 e que foram desenvolvidas com sucesso, mesmo não possuindo 100% de eficácia contra todos os tipos de variantes do vírus. As vacinas autorizadas no Brasil estão sendo aplicadas em duas doses, a AstraZeneca e a CoronaVac estão sendo aplicadas nas populações de risco maior e nos profissionais de saúde. Na data de 11 de fevereiro, segundo a Organização

Mundial de Saúde, mais de 4,5 milhões de brasileiros já foram vacinados contra a covid-19, chegando a um total de 4.584.338 pessoas que receberam doses contra a doença.

REFERÊNCIAS

BEZERRA, G. S.; PLANTAS MEDICINAIS COM POTENCIAL AÇÃO CONTRA O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA. **Rev. Palmas**, Palmas, v. 1, n. 1, p. 13-45, fev. 2017.

CAMPOS, M. V. A.; MIGUEL, H.; Elastic resistance training: resistance exercise alternative in the home environment during covid-19 pandemic. **Interamerican Journal Of Medicine And Health**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 5-23, 30 mar. 2020. Sociedade Regional de Ensino e Saude LTDA. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.31005/iajmh.v3i0.77>. Acesso em: 11 de Janeiro de 2021.

DIAS, V.; CARNEIRO, M.; VIDAL, C.; CORRADI, M.; BRANDÃO, D.; CUNHA, C.; CHEBABO, A., *et al.*, orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com covid-19, **J. Infect. Control**, 2020 Abr- Jun;9(2),2020.

FARIAS, Heitor. Soares de. O avanço da Covid-19 e o isolamento social como estratégia para redução da vulnerabilidade. **Espaço e Economia**,[S.L.],n.17, p. 44-120, 7 abr. 2020. Open Edition. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4000/espacoeconomia.11357>. Acesso em: 22 de janeiro de 2021.

FERREIRA, Leonardo. L. G.; ANDRICOPULO, Adriano. D.. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avançados**,[S.L.],v.34,n.100,p.7-27, dez. 2020. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.34100.002>.Acessoem:22dejaneiro de2021

LIMA, R. A.; SOUZA, S. L., SANT' A. C. F. (2020); A importância da taxonomia, fitoquímica e bioprospecção de espécies vegetais visando o combate e enfrentamento ao cCovid-19. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, 7(1), 607-617. Recuperado de Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SAJEBTT/article/view/3721><https://periodicos.ufac.br/index.php/SAJEBTT/article/view/3721> Acesso em: 11 de janeiro de 2021.

MANZATO, A.J.; SANTOS, A.B.; **A elaboração de questionários na pesquisa quantitativa**. São Paulo: Departamento de Ciência de Computação e Estatística, 2012.

NETTO, Raimundo. Gonçalves. Ferreira; CORRÊA, José. Wilson. do Nascimento. EPIDEMIOLOGIA DO SURTO DE DOENÇA POR CORONAVÍRUS (COVID-19). **Desafios - Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, [S.L.], v. 7, n. -3, p. 18-25, 22 abr. 2020. Universidade Federal do Tocantins. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20873/uftsuple2020-8710>. Acessado em: 14 de janeiro de 2021.

OLIVEIRA, Antonio Carlos. Pereira de; FONTENELE, Darllan. Damasceno; SOUSA, G.abrielle Costa; PINHO, Samara. Sousa de; SILVA, Katriane. Carvalho da; OLIVEIRA, Ana. Patrícia de; NICOLAU, Lucas. Antonio. Duarte; MEDEIROS, Jand Venes. Rolim.. **Prospecção Científica e Tecnológica Tecnológica acerca da Covid-19: análise das abordagens terapêuticas farmacológicas farmacológicas inseridas no contexto pandêmico**. **Edição Especial**, Salvador, v. 1, n. 1, p. 520-562, 01 maio2020.

OLIVEIRA, M., **METODOLOGIA CIENTÍFICA: um manual para a realização de pesquisas em administração**, **Re. UFG**, n.1, v.1. pag. 10-17, Catalão, 2011.

SILVA, N. C. S.; VITOR, A. M.; BESSA, D. D. H. S.; BARROS, R.; MUNIS, M. S.; A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. **Unica**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 1-5, set. 2017.

CAPÍTULO 14

IMPACTO DA COMPLEXIDADE DA FARMACOTERAPIA NA ADESÃO AO TRATAMENTO DA ASMA GRAVE E DPOC GRAVE

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 05/04/2021

Uriel Oliveira Massula Carvalho de Mello

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição
Campo Grande – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/1055840224908266>

Kauê César Sá Justo

Universidade Federal do Paraná
Curitiba – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/1203676631743177>

Antônio Marcos Honorato

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição
Campo Grande – Mato Grosso do Sul
<http://lattes.cnpq.br/2315852994809281>

Erica Freire Vasconcelos-Pereira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/1765903640932915>

Cristiane Munaretto Ferreira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/4650193716072397>

Vanessa Marcon de Oliveira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/0173858878702305>

Vanessa Terezinha Gubert

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/0350633898432206>

Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/7038719270161251>

Mônica Cristina Toffoli-Kadri

Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/6342736592419726>

RESUMO: Doenças respiratórias crônicas representam 5,8% do total de mortes no Brasil.

A via de escolha para tratamento de doenças respiratórias como a asma e a DPOC é a via inalatória. A complexidade da farmacoterapia é um fator que pode dificultar a adesão ao tratamento. O objetivo do trabalho foi avaliar o impacto da complexidade da farmacoterapia na adesão ao tratamento de pacientes portadores de asma grave e DPOC. Para avaliar a adesão foi utilizado o instrumento validado e traduzido para o português, o Brief Medication Questionnaire. A complexidade da farmacoterapia foi mensurada por meio da versão traduzida e validada para o português do *Medication Regimen Complexity Index*. Foram atendidos 40 pacientes com média de idade de 67,48 (\pm 7,38) anos, variando de 52 a 85 anos. Apenas dois pacientes foram considerados aderentes, 80% apresentaram barreiras de regime de medicação, 42,5% barreiras de crenças e 75% barreiras de recordação. A complexidade da farmacoterapia variou de 5 (farmacoterapia menos complexa) a 61 (farmacoterapia mais complexa), com média de 27,86 (\pm 14,68). Houve correlação positiva e significativa ($r = 0,91$; $p > 0,0001$) entre o número de medicamentos prescritos e a complexidade da farmacoterapia e também em relação ao número de diagnósticos ($r = 0,53$; $p = 0,0005$). Comparando, por meio do teste de Kruskal-Wallis, a média de complexidade das farmacoterapia dos pacientes conforme as diferentes classificações da adesão (aderentes x potencialmente aderentes x potencialmente não aderentes x não aderentes) também foi observada diferença significativa ($p = 0,0370$), demonstrando que quanto maior a complexidade da farmacoterapia menor a adesão. Este estudo representa um dos poucos que avaliaram a adesão a farmacoterapia dos pacientes atendidos no componente especializado da assistência farmacêutica, por meio de instrumentos validados para mensurar a adesão e a complexidade de uma farmacoterapia.

PALAVRAS-CHAVE: Adesão à Medicação, Asma, DPOC, Índice de Complexidade da Farmacoterapia, Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

IMPACT OF PHARMACOTHERAPY COMPLEXITY ON ADHERENCE TO THE TREATMENT OF SERIOUS ASTHMA AND SEVERE COPD

ABSTRACT: Chronic respiratory diseases represent 5.8% of the total deaths in Brazil. The route of choice for the treatment of respiratory diseases such as asthma and COPD is the inhalation route. The complexity of pharmacotherapy is a factor that can hinder treatment adherence. The aim of the study was to assess the impact of the complexity of pharmacotherapy on adherence to treatment of patients with severe asthma and COPD. To assess adherence, the instrument validated and translated into Portuguese, the Brief Medication Questionnaire, was used. The complexity of pharmacotherapy was measured using the translated and validated Portuguese version of the Medication Regimen Complexity Index. Forty patients with a mean age of 67.48 (\pm 7.38) years, ranging from 52 to 85 years, were seen. Only two patients were considered adherent, 80% had medication regimen barriers, 42.5% belief barriers and 75% recall barriers. The complexity of pharmacotherapy ranged from 5 (less complex pharmacotherapy) to 61 (more complex pharmacotherapy), with an average of 27.86 (\pm 14.68). There was a positive and significant correlation ($r = 0.91$; $p > 0.0001$) between the number of drugs prescribed and the complexity of pharmacotherapy and also in relation to the number of diagnoses ($r = 0.53$; $p = 0.0005$). Comparing, through the Kruskal-Wallis test, the mean complexity of the patients' pharmacotherapy according to the different adherence classifications (adherent x potentially adherent x potentially non adherent x non adherent), a significant difference was also observed ($p = 0.0370$), demonstrating that the greater the

complexity of pharmacotherapy, the lower the adherence. This study represents one of the few that evaluated the adherence to pharmacotherapy of patients seen in the specialized component of pharmaceutical assistance, using validated instruments to measure adherence and the complexity of a pharmacotherapy.

KEYWORDS: Medication Adherence; Asthma; COPD; Medication Regimen Complexity Index; Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care.

1 | INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são de grande impacto mundialmente, representando 60% de todas as causas de óbito. Estima-se a ocorrência de 35 milhões de mortes por ano, sendo que 80% destas ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. As doenças cardiovasculares, os cânceres, as doenças respiratórias crônicas e o diabetes são as principais responsáveis por essa mortalidade (WHO, 2008). No Brasil, estas correspondem a 72% das causas de morte, sendo que as doenças respiratórias crônicas representam 5,8% do total, valor superior ao diabetes (MALTA et al., 2015).

De acordo com a OMS, 235 milhões de pessoas no mundo tem asma, sendo que 80% das mortes ocorrem em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento (WHO, 2011). No Brasil, considerando a prevalência global da asma de 10%, contabiliza-se em torno de 20 milhões de portadores da doença (GINA, 2020) (IBGE, 2020). Em 2011 foram registradas 160 mil hospitalizações decorrentes de asma, sendo a quarta maior causa de internações no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2011).

A DPOC é a quarta maior causa de morte no mundo e poderá ser a terceira até 2030. Em 2015, estima-se que 3,17 milhões de pessoas morreram devido a doença e 90% das mortes ocorrem em países de baixa renda (WHO, 2017). No Brasil, pesquisas apontam que a cada hora três brasileiros morrem em decorrência da doença (BRASIL, 2014).

O acesso à medicamentos no Brasil é viabilizado pelo SUS, no caso da asma grave e DPOC, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). O sucesso do tratamento farmacológico depende de diversos fatores, dentre eles o acesso ao medicamento, a aceitação e o comprometimento do paciente com relação ao tratamento proposto e sua utilização racional (WHO, 2003).

Estudos avaliando a adesão de usuários do SUS a medicamentos essenciais têm demonstrado grande variabilidade (CINTRA; GUARLENTO; MIYASAKI) (GARCIA-PÉREZ et al., 2000) (GIROTO et al., 2013). Estudo recente avaliou a adesão de pacientes usuários do CEAF e observou alta prevalência de barreiras de adesão, principalmente barreiras de recordação (FRITZEN; MOTTER; PANIZ, 2017).

A complexidade da farmacoterapia é um fator que pode dificultar a adesão ao tratamento. A via de escolha para tratamento de doenças respiratórias como a asma e a DPOC é a via inalatória. A qualidade dos dispositivos inalatórios é geralmente alta e a liberação ativa do medicamento no sítio de ação é confiável desde que os dispositivos sejam usados

adequadamente. Cada dispositivo inalatório requer uma preparação específica para garantir sua efetividade. As fontes mais comuns de erros na utilização dos dispositivos referem-se a falta de coordenação entre a inalação e o acionamento do dispositivo (HAIDL et al., 2016).

Considerando a morbimortalidade dessas doenças mundialmente, a disponibilidade de tratamento, o acesso gratuito aos medicamentos, a necessidade de adesão e suas dificuldades, o objetivo do trabalho foi avaliar o impacto da complexidade da farmacoterapia na adesão ao tratamento de pacientes portadores de asma grave e DPOC.

2 | MÉTODOS

Foi realizado estudo de caráter transversal, analítico e descritivo, incluindo pacientes com diagnóstico de asma grave e doença pulmonar obstrutiva crônica, assistidos no período de janeiro a dezembro de 2018 pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em uma Farmácia Escola. Participaram do estudo pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que consentiram em participar por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram coletados dados socioeconômicos, demográficos e epidemiológicos em questionário estruturado para este estudo. Os medicamentos utilizados foram classificados de acordo com a *Anatomic Therapeutic Chemistry* (WHO, 2019).

Para avaliar a adesão foi utilizado o instrumento validado e traduzido para o português, o *Brief Medication Questionnaire* (BMQ). O BMQ é dividido em três domínios, que identificam barreiras à adesão quanto ao regime da prescrição, às crenças e também à recordação em relação ao tratamento medicamentoso na perspectiva do paciente (BEN, NEUMANN, MENGUE, 2012).

A complexidade da farmacoterapia foi mensurada por meio da versão traduzida e validada para o português do *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI), instrumento denominado Índice de Complexidade da Farmacoterapia (ICFT). Esse instrumento possui três seções: a seção A representa as informações sobre formas de dosagens, a seção B sobre frequências de doses e a seção C corresponde às informações adicionais, como horários específicos, entre outros. O ICFT é obtido pela soma dos pontos das três seções (MELCHORS, CORRER, LLIMOS, 2007).

Foram realizados testes de comparação e testes de correlação. O teste de Mann-Whitney foi aplicado para avaliar a diferença entre sexos em relação ao número de medicamentos prescritos e ICFT. O teste Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar o ICFT em relação a classificação dos pacientes pelo BMQ (aderente, provável alta adesão, provável baixa adesão e baixa adesão). O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliar a correlação entre número de diagnósticos e ICFT, e número de medicamentos e ICFT. Foi considerada diferença significativa ou correlação significativa quando $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada por meio dos programas Microsoft Office Excel 2016 e Graphpad

Instat versão 3.06. Os dados quantitativos foram apresentados em média \pm desvio padrão da média. Para o ICFT também foi calculado o intervalo de confiança 95%, nível de significância de 0,05.

O projeto foi aprovado (Parecer nº 2.250.452) pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

3 | RESULTADOS

Foram atendidos 40 pacientes com média de idade de 67,48 (\pm 7,38) anos, variando de 52 a 85 anos. Dados socioeconômicos, demográficos e epidemiológicos estão apresentados na Tabela 1.

Varável	Categoria	n (pacientes)	%
Estado civil	Casado (a)	21	52,5
	Divorciado (a)	6	15
	Solteiro	2	5
	União estável (a)	3	7,5
	Viúvo (a)	8	20
Escolaridade em anos de estudo	0	2	5
	1 a 3	6	15
	4 a 8	21	52,5
	9 a 12	11	27,5
Renda familiar	≤ 1	15	37,5
	$> 1 < 3$ salários mínimos	25	62,5
	$> 3 < 5$ salários	0	0
Gasto mensal com medicamentos ou	0	14	35
	0 a 50	1	2,5
	50 a 100	6	15
Insumos em saúde (R\$)	100 a 200	13	32,5
	200 a 300	4	10
	> 300	2	5
Consumo de bebidas alcoólicas	Sim	5	12,5
	Não	33	82,5
	Eventual	2	5
Hábito tabágico	Fumante	3	7,5
	Nunca fumou	11	27,5
	Ex-tabagista	26	65
Doença respiratória	ASMA	17	42,5
	DPOC	23	57,5
Hipertenso	Sim	23	57,5
	Não	17	42,5
Diabético	Sim	8	20
	Não	32	80
Número de diagnósticos por paciente	1 diagnóstico	6	15
	2 diagnósticos	10	25
	3 diagnósticos	13	32,5
	4 diagnósticos	6	15
	5 diagnósticos	4	10
	6 diagnósticos	1	2,5

Tabela 1: Dados socioeconômicos, demográficos e epidemiológicos.

As classes farmacológicas mais frequentes segundo a *Anatomic Therapeutic Chemistry* foram: os fármacos que atuam no sistema respiratório, cardiovascular e trato alimentar e metabolismo respectivamente. Todos os pacientes utilizavam associação de budesonida + formoterol; 35% (14/40) não tinham prescrição de medicação de resgate (anticolinérgicos de curta ação ou β -agonista de longa ação) e 52,5% (21/40) utilizavam anticolinérgicos de longa ação não preconizado nos PCDT brasileiros (BRASIL, 2013a) BRASIL 2013b) (Tabela 2).

Classes farmacológicas	Quantidade	Frequência
A - Fármacos que atuam no trato alimentar e metabolismo	34	12,55
A02BC - Inibidores da bomba de prótons*	14	5,17
B - Fármacos que atuam no sangue e nos órgãos hematopoiéticos	13	4,79
B01AC - Inibidor de agregação plaquetária*	13	4,79
C - Fármacos que atuam no sistema cardiovascular.	82	30,26
C03 - Diuréticos*	17	6,27
C07 - Betabloqueadores*	10	3,69
C08 - Bloqueadores dos canais de cálcio*	10	3,69
C09 - Agentes que actuam sobre o sistema renina-angiotensina*	21	7,75
C10 - Hipolipemiantes*	15	5,54
D - Fármacos de uso dermatológicos	1	0,37
H - Preparações sistêmicas hormonais, excluindo hormônios sexuais e insulina.	3	1,11
J - Anti-infecciosos para uso sistêmico	6	2,21
M - Fármacos que atuam no sistema músculo-esquelético	6	2,21
N - Fármacos que atuam no sistema nervoso	13	4,79
R - Fármacos que atuam no sistema respiratório	105	38,75
R03AK - Adrenérgicos inalados e combinações*	40	14,76
R03BB - Anticolinérgicos*	27	9,96
R03CC - agonista β_2 seletivo*	26	9,59
S - Fármacos que atuam nos órgãos sensoriais	1	0,37
V - Vários	7	2,58
Total	271	100%

*Subgrupos farmacológicos mais frequentes

Tabela 2: Principais classes farmacológicas utilizadas pelos pacientes segundo a *Anatomic Therapeutic Chemistry*.

Em relação a adesão do paciente à farmacoterapia, observou-se que quando foram avaliados todos os domínios do BMQ, apenas dois pacientes foram considerados

aderentes, 32,5% apresentaram barreiras nos três domínios, 80% barreiras no domínio regime, 42,5% barreiras no domínio crenças e 75% barreiras de recordação. Considerando apenas o domínio regime de medicação, oito pacientes foram considerados aderentes (Tabela 3).

Classificação da adesão	n (pacientes)	%
Brief Medication Questionnaire		
Aderente (nenhuma resposta positiva)	2	5
Provável aderência (resposta positiva em 1 domínio)	9	22,5
Provável baixa adesão (resposta positiva em 2 domínios)	16	40
Baixa adesão (resposta positiva em 3 domínios)	13	32,5
Brief Medication Questionnaire domínio regime		
Aderente (nenhuma resposta positiva)	9	22,5
Provável aderência (1 resposta positiva)	7	17,5
Provável baixa adesão (2 respostas positivas)	4	10
Baixa adesão (> 3 repostas positivas)	20	50
Brief Medication Questionnaire domínio crenças		
Aderente (nenhuma resposta)	24	60
Não aderente (1 resposta positiva ou mais)	16	40
Brief Medication Questionnaire domínio recordação		
Aderente (nenhuma resposta)	9	22,5
Não aderente (1 resposta positiva ou mais)	31	77,5
Frequência de respostas positivas às questões abordadas	n (pacientes)	%
Domínio Regime	31	77,5*
Falhou em listar espontaneamente os medicamentos prescritos	15	37,5
Interrompeu a terapia por algum motivo	19	47,5
Relatou falha de dias ou doses	20	50
Reduziu ou omitiu doses de algum medicamento	14	35
Tomou alguma dose extra ou medicação não prescrita	14	35
Respondeu que não sabia a alguma das perguntas	14	15
Recusou-se a responder a alguma das questões	0	0
Brief Medication Questionnaire domínio crenças	16	40*
Nomeou as medicações que incomodam	11	27,5
Relatou que algum dos medicamentos "não funciona bem" ou "não sabe	7	17,5
Brief Medication Questionnaire domínio recordação	31	77,5*
Relatou ter dificuldade em lembrar-se de tomar os medicamentos	11	27,5
Recebe um esquema de múltiplas doses de medicamentos (2 vezes ou mais/dia)	23	57,5

Legenda: *Pelo menos uma resposta positiva no domínio

Tabela 3: Adesão segundo o *Brief Medication Questionnaire*.

A média de medicamentos utilizados por paciente foi de 7,16 ($\pm 3,93$) variando de 1 a 16 medicamentos, com diferença significativa ($p=0,0276$) entre pacientes do sexo feminino (8,88; $\pm 4,77$) e masculino (5,49; $\pm 2,84$).

Teste de Mann-Whitney demonstrou diferença significativa ($p = 0,0276$) entre a média de medicamentos utilizados pelas mulheres (8,88; $\pm 4,77$) em comparação com a média de medicamentos utilizados pelos homens (5,49; $\pm 2,84$).

O ICFT variou de 5 (farmacoterapia menos complexa) a 61 (farmacoterapia mais complexa), com média de 27,86 ($\pm 14,68$). Também foi observada diferença significativa ($p = 0,0286$) entre o sexo feminino (34,77; $\pm 16,45$) e o sexo masculino (23,80; $\pm 10,57$).

Teste de Mann-Whitney também demonstrou diferença significativa ($p = 0,0286$) entre o ICFT do sexo feminino (34,77; $\pm 16,45$) quando comparado ao ICFT do sexo masculino (23,80; $\pm 10,57$) (Tabela 4).

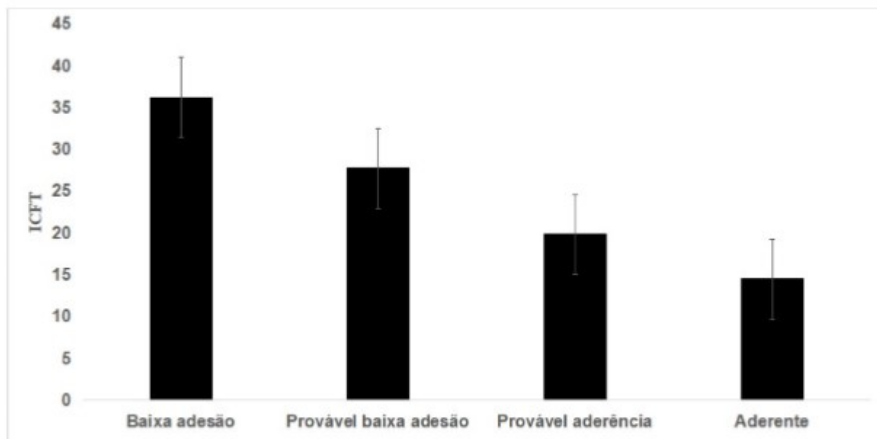
Número de medicamentos em uso	n (pacientes)	ICFT médio	IC
1	2	5	-
2	2	7	-
3	3	16,83	12,84 – 20,83
4	7	21,35	17,71 – 25,01
5	4	20,62	13,96 – 27,30
6	2	27,75	- 0,84 – 56,34
7	3	23,5	6,42 – 40,58
8	3	29,16	15,89 – 42,45
9	2	33	7,89 – 58,41
10	4	39	24,38 – 53,63
11	2	43,5	-115,33 – 202,33
12	0	-	-
13	1	49	-
14	0	-	-
15	3	54	33,67 – 74,34
16	1	57,5	-
Domínio	Média	Desvio padrão	
A (Formas de dosagem)	14,03	6,73	
B (Frequência de dose)	10,64	6,28	
C (Instruções adicionais)	3,33	2,63	
Total	27,86	14,68	

Tabela 4: Índice de complexidade da farmacoterapia nos pacientes atendidos.

Houve correlação positiva e significativa ($r = 0,91$; $p > 0,0001$) entre o número de medicamentos prescritos e o ICFT e entre o número de diagnósticos e o ICFT ($r = 0,53$; $p = 0,0005$).

Comparando, por meio do teste de Kruskal-Wallis, a média dos ICFT dos pacientes

conforme as diferentes classificações da adesão (aderentes x potencialmente aderentes x potencialmente não aderentes x não aderentes) também foi observada diferença significativa ($p = 0,0370$), demonstrando que quanto maior a complexidade da farmacoterapia menor a adesão (Figura 1).



Legenda: Gráfico de colunas apresentando a comparação entre o ICFT dos indivíduos de acordo com a classificação da adesão por meio do BMQ (baixa adesão, moderada adesão, potencial aderente e aderente). Cada coluna representa a média e cada barra um desvio padrão da média.

4 | DISCUSSÃO

O perfil socioeconômico e demográfico dos pacientes deste estudo foi semelhante aos observados nos estudos de Zanghelini et al. (2013) e Costa et al. (2017). Zanghelini et al. (2013) estudaram pacientes portadores de asma e observaram menor média de idade e maior proporção de pacientes do sexo feminino (88%). Costa et al. (2017), observaram que a maior parte dos pacientes eram ex-fumantes (70%). O estudo de Zanghelini et al. (2013) foi realizado em Pernambuco e o de Costa et al. (2017) no Rio Grande do Sul, demonstrando que condições geográficas, climáticas e culturais diferentes não tem influência no perfil socioeconômico e demográfico dos pacientes portadores de doenças respiratórias crônicas (ZANGUELINI et al., 2013); COSTA, et al., 2013).

Quanto às comorbidades, as mais frequentes foram as cardiovasculares (principalmente a hipertensão) e as do sistema endócrino (diabetes). Padrão semelhante foi encontrado por Costa et al. (2017) que identificaram hipertensão arterial em 45% dos pacientes e diabetes em 18% e, por Zanguelini et al. (2013) que identificaram hipertensão arterial em 73% dos pacientes e diabetes em 15%. Com a progressão da asma e da DPOC, o aumento da obstrução e redução da função pulmonar gera a hipoxemia que é uma das principais causas de sobrecarga do sistema cardiovascular (ZANGUELINI et al., 2013);

COSTA, et al., 2013).

O brometo de tiotrópio, é um fármaco antimuscarínico utilizado como broncodilatador e atualmente não é disponibilizado pelo SUS. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em 2013 avaliou a possibilidade de incorporação do tiotrópio e decidiu pela não incorporação devido à falta de estudos comprovando a segurança do seu uso crônico; sendo necessário, então, pedido via judicial para fornecimento pelo SUS (BRASIL, 2013c).

A GINA (2020) considera o tórpico como opção de tratamento para pacientes com asma grave, podendo ser introduzido à terapia padrão com dose média ou alta de CI+β2LA em pacientes com sintomas persistentes ou com histórico de exacerbações (GINA, 2020). A GOLD (2020) considera o tiotrópio como primeira opção de broncodilatador para pacientes com DPOC grave, podendo ser introduzido tanto associado ao β2LA (terapia dupla), quanto a associado ao CI+β2LA (terapia tripla) (GOLD, 2020).

Há evidências mostrando não haver redução significativa da morbimortalidade da asma e DPOC relacionada ao uso do tiotrópio, porém há evidências indicando redução de exacerbações quando o mesmo é associado a terapia padrão com CI+β2LA (CASALE et al., 2018) (FERNANDEZ et al., 2010). Meta-análise comparando β2LA E ALA nas exacerbações da DPOC demonstrou que os ALAs reduziram significativamente o número de exacerbações bem como de hospitalizações (MAIA et al., 2017).

Em revisão sistemática publicada na Cochrane sobre as comparações da terapia CI+β2LA com CI+ β2LA+ALA, os autores concluíram que a utilização do ALA pode trazer benefícios adicionais como por exemplo reduzir a necessidade de utilização de corticóide oral. Os possíveis benefícios na qualidade de vida foram considerados insignificantes e as evidências para o efeito sobre eventos foram inconsistentes. Fato importante é que somente o tiotrópio dentre os ALAs apresentou evidências positivas (KEW; DAHRI, 2016).

A adesão ao tratamento em doenças crônicas é um desafio para profissionais de saúde e pacientes. Os instrumentos para mensurar a adesão dão embasamento para avaliar o motivo da não adesão, e podem também ser utilizados na prática clínica como parâmetro para triagem de pacientes, priorizando os potenciais não aderentes como alvo do cuidado farmacêutico. Estudo que comparou o BMQ e o *Morisky-Green Test*, que é o teste para mensurar adesão mais utilizado no mundo, conclui que o BMQ apresentou melhor desempenho que o teste de Morisky-Green com maior sensibilidade e especificidade (BEN, NEUMANN, MENGUE, 2012).

No estudo de Fritzen et al. (2017) os autores utilizaram o BMQ para verificar a adesão de pacientes portadores de asma a farmacoterapia e observaram que 94,6% apresentaram barreiras no domínio “recordação”, 10,9% no domínio “crenças” e 25% no domínio “regime” (FRITZEN et al., 2017). No presente estudo também foram observadas barreiras de recordação na maioria dos pacientes, e um percentual ainda maior de barreiras nos domínios crença e regime. O que pode ser explicado pela maior média de idade da população estudada. Os processos de senescência e senilidade podem resultar em maior

número de diagnósticos e também de medicamentos prescritos, dificultando o processo de adesão à farmacoterapia.

Para avaliar a adesão ao tratamento, um estudo piloto propôs identificar a concentração dos fármacos da terapia inalatória nos fios de cabelo dos pacientes e comparar os resultados com a adesão autorreferida. Os resultados sugeriram a possibilidade da utilização dessa técnica para avaliar a adesão a terapia, porém, os autores frisaram a necessidade de um refinamento da metodologia (HASSAL et al., 2018). A utilização de técnicas como esta pode trazer impacto significativo para garantir a adesão a terapia inalatória, pois a utilização de instrumentos de adesão, em sua maioria, apresenta viés recordatório e a subjetividade intrínseca dos pacientes, principalmente em grupos de idosos e ou pacientes que apresentam declínios cognitivos.

Por isso, é importante identificar pacientes potencialmente não aderentes em qualquer nível de atenção à saúde, para oportunizar intervenções que possam assegurar o empoderamento do paciente quanto à sua condição de saúde, motivando assim, adesão ao tratamento. Neste sentido, o profissional farmacêutico pode e deve contribuir com esse processo.

Há diferentes formas de se avaliar a complexidade de uma farmacoterapia, porém há poucos instrumentos validados. O ICFT foi o primeiro instrumento validado e traduzido para o português em estudo com portadores de diabetes tipo 2. Os autores afirmam que pode ser utilizado para avaliar a farmacoterapia de qualquer doença, e está intimamente ligado a pluri diagnósticos e polifarmácia (MELCHIORS, CORRER, LLIMOS, 2007).

Neste estudo, os resultados demonstraram correlação positiva e significativa entre o número medicamentos e o ICFT e entre o número de diagnósticos e o ICFT corroborando com os autores. Este parâmetro pode ser utilizado para triagem de pacientes pelos serviços de saúde priorizando aqueles com farmacoterapia mais complexa.

O ICFT foi recentemente validado e padronizado para idosos na atenção primária à saúde. Os autores enfatizaram a importância da ferramenta para mensurar a complexidade da farmacoterapia de pacientes que utilizam o mesmo número de medicamentos. No estudo as maiores pontuações no instrumento foram relativas a seção B (frequência de dosagem) (PANTUZA, 2018). De forma diferente, neste estudo, os resultados demonstraram maiores pontuações na seção A (forma farmacêutica) do instrumento, demonstrando o impacto dos dispositivos inalatórios para o ICFT.

Outros quatro estudos encontraram correlação entre a complexidade da farmacoterapia e a adesão (CONN et al., 1991) (GEORGE et al., 2006) (MANSUR et al., 2012) (VIK et al., 2006). Conn et al (1991)³⁰ utilizaram o *Medication Complexity Index* para mensurar a complexidade da farmacoterapia e o autorrelato aliado a contagem de comprimidos para avaliar a adesão, apesar de ter encontrado resultados que demonstraram escores mais elevados da complexidade da farmacoterapia em pacientes não aderentes ao comparar aos escores de pacientes aderentes, não alcançou significância estatística

(COON et al., 1991).

Vik et al (2006) utilizaram o *Morisky Green Test* para mensurar a adesão e para mensurar a complexidade da farmacoterapia desenvolveu instrumento próprio baseado no *Medication Complexity Index*. Os resultados do estudo demonstraram que pacientes que apresentavam escores da complexidade da farmacoterapia ≥ 16 eram não aderentes (VIK et al., 2006). No presente estudo a média do ICFT nos pacientes aderentes foi de 14,5 pontos, nota de corte entre pacientes aderentes e não aderentes muito próxima a encontrada pelos autores.

Outro estudo que também utilizou o *Morisky Green Test* para mensurar adesão, observou que pacientes com menor escore na seção “C” do ICFT eram mais propensos a parar de tomar seus medicamentos quando se sentia pior. Os autores só encontraram este resultado quando analisaram item a item do instrumento de adesão, sendo esta, a única análise estatisticamente significativa encontrada pelos autores ao relacionar o ICFT com a adesão (GEORGE et al., 2006).

Mansur et al (2012) utilizaram o ICFT para mensurar a complexidade da farmacoterapia e autorrelato aliado a classificação própria desenvolvida pelos autores para classificar os pacientes em aderentes e não aderentes. Apesar de não utilizarem um instrumento validado para mensurar a adesão, observaram um escore significativamente maior do ICFT nos pacientes que classificaram como “não aderentes” (MANSUR et al., 2012).

Dois autores relataram não haver associação significativa entre a complexidade da farmacoterapia e adesão, porém os mesmos não relataram os parâmetros adotados para análise. Um mensurou a complexidade da farmacoterapia pelo ICFT e o outro pelo *Medication Complexity Index*, respectivamente (FARRIS; KELLY; TRYON 2003) (MOCZYGEMBA; BARNER; GABRILLO, 2012).

5 | CONCLUSÃO

Dentre as limitações do estudo elencamos a mensuração da adesão, que por mais que tenha sido utilizado questionário padronizado e validade, ainda sofre influência de vieses recordatório decorrente do autorrelato e o delineamento do estudo de caráter transversal, que não consegue elucidar totalmente as associações aqui encontradas. Apesar destas limitações, este estudo representa um dos poucos que avaliaram a adesão a farmacoterapia dos pacientes atendidos no componente especializado da assistência farmacêutica. Os resultados encontrados demonstram a baixa prevalência de adesão à terapia farmacológica e a relação da não adesão com farmacoterapias mais complexas.

Sendo assim é importante frisar a necessidade de um olhar especial para pacientes com terapias farmacológicas complexas, uma vez que este é um fator que impacta na adesão. Por maior que tenha sido os investimentos públicos nos últimos anos, especialmente

no que se refere a medicamentos de alto custo do componente especializado (VIEIRA, 2009), há um aumento crescente de demandas, sendo necessário, também, investir em capacitação profissional do farmacêutico para ofertar serviços de saúde que melhore o processo de adesão e o alcance dos objetivos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

BEN, Angela Jornada; NEUMANN, Cristina Rolim; MENGUE, Sotero Serrate. **The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green Test to evaluate medication adherence.** *Rev. Saúde Pública*, 2012;46(2):279-89.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de informática do SUS. **Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. 2011.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>>. Acessado em: 04/08/2018.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Departamento de informática do SUS.** 2014. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/noticias/atualizacoes/564-bronquite-cronica-causa-40-mil-mortes-a-cada-ano-revela-dados-do-datasus7>>. Acessado em: 04/08/2018.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS nº 1.317, de 25 de novembro de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Asma.** Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS no 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença pulmonar obstrutiva crônica.** Brasília-DF: Ministério da Saúde, 2013b.

BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC - 68.** Brasília - DF, 2013c. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/BrometoTiotropio-DPOC-final.pdf>>. Acessado em: 15 de julho de 2018.

CASALE, Thomas B.; BATEMAN, Eric D.; VANDEWALKER, Mark; VIRCHOW, Christian J.; SCHMIDT, Hendrik; ENGEL, Michael et al. **Tiotropium Respimat Add-on Is Efficacious in Symptomatic Asthma, Independent of T2 Phenotype.** *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):923-35.

CINTRA, Fernanda Aparecida; GUARLENTO, Marla Elena; MIYASAKI, Lilian Akemi. **Adesão medicamentosa em idosos em seguimento ambulatorial.** *Ciência e Saúde Coletiva*, 2010;15(3):3507-15.

CONN, Vicki S.; TAYLOR, Susan G.; KELLEY Suzanne. **Medication Regimen Complexity and Adherence Among Older Adults.** *Image J Nurs Sch.* 1991;23:231–235.

COSTA, Cássia Cinara; BERLESE, Daiane Bolzan; SOUZA, Rafael Machado; SIEBEL, Samanta; TEIXEIRA, Paulo José Zimermann. **Perfil Demográfico e Clínico de Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica no Sul do Brasil.** *CIENCIA Y ENFERMERIA.* 2017;23(1):25-33

FARRIS, Karen B.; Kelly, Michael W.; Tryon Jennifer. **Clock drawing test and medication complexity index as indicators of medication management capacity: A pilot study.** *J Am Pharm Assoc* 2003;43:78–81

FERNANEZ, Frederico Leon Arrabal; PAVEZI, Vanessa Aparecida Leão; JUNIOR, Sérvelu Azevedo Dias; PINTO, Regina Maria Carvalho; STELMACH, Rafael; CUKIER, Alberto. **Efeito de curto prazo do tiotrópio nos portadores de DPOC em tratamento com β 2-agonista.** *J Bras Pneumol.* 2010;36(2):181-189.

FRITZEN, Janaína Soder; MOTTER, Fabiane Raquel; PANIZ, Vera Maria Vieria. **Acesso regular e adesão a medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica.** *Rev. Saúde Pública.* 2017;51:109.

GARCIA-PÉREZ, Ana Maria; LEIVA-FERNANDEZ, Francisca; MARTOS-CRESPO, Francisco; GARCIA-RUIZ Antonio Jose; PRADOS-TORRES Daniel; CUESTA Y ALARCÓN F S, et al. **Cómo diagnosticar el cumplimiento terapéutico en atención primaria?** *Med Fam (And).* 2000;1(1):13-9.

GEORGE, Johnson; VUONG, Tam; BAILEY, Michael J.; KONG, David C. M.; MARRIOTT, Jennifer L.; STEWART, Kay. **Medication Regimen Complexity and Adherence in Patients at Risk of Medication Misadventure.** *Journal of Pharmacy Practice and Research,* 2006;36(2):99-102.

GIROTO, Edmarlon; ANDRADE, Selma Maffei; CABRERA, Marcos Aparecido Sarria; MATSUO, Tiemi. **Adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico e fatores associados na atenção primária da hipertensão arterial.** *Ciência & Saúde Coletiva.* 2013;18(6):1763-1772.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA - GINA. **Global strategy for asthma management and prevention.** 2020. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-_wms.pdf>. Acessado em 02 de abril 2021.

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES (GOLD). **Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases.** 2020 Disponível em: < http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf>. Acessado em 02 de abril 2021.

HASSALL, Dave; BREALEY, Noushin; WRIGHT, Wayne; HUGHES, Steve; WEST, Andy; RAVINDRANATH, Ramiya et al. **Hair analysis to monitor adherence to prescribed chronic inhaler drug therapy in patients with asthma or COPD.** *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 2018;51:59-64.

HIDL, Peter; HEINDL, Stefan; SIEMON, Karsten; BERNACKA, Maria; CLOES, Rolf Michael. **Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers.** *Respiratory Medicine.* 2016;118:65-75.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação.** 2018. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>

KEW, Kayleigh M; DAHRI, Karen. **Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma (Review).** *Cochrane Library.* 2016 DOI:10.1002/14651858

MAIA, Israel Silva; PINCELLI, Pimentel Mariângela; LEITE, Victor Figueiredo; AMADERA, João; BUEHLER, Anna Maria. **Antagonistas muscarínicos de longa duração vs. β 2-agonistas de longa duração em exacerbações da DPOC: revisão sistemática e meta-análise.** *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):302-312.

MALTA, Deborah Carvalho; STOPA, Sheila Rizzato; SZWARCOWALD, Celia Landmann; GOMES, Nayara Lopes; SILVA JUNIOR, Jarbas Barbosa; REIS, Ademar Arthur Chioro. **A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013.** *Rev Bras Epidemiol*, 2015;18:3-16.

MANSUR, Nariman; WEISS, Avraham; BELOOSESKY, Yichayaou. **Looking Beyond Polypharmacy: Quantification of Medication Regimen Complexity in the Elderly.** *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2012;10(4):223-229.

MELCHIORI, Ana Carolina; CORRER, Cassiano Januário; FERNÁNDEZ-LLIMOS, Fernando. **Translation and Validation into Portuguese Language of the Medication Regimen Complexity Index.** *Arq. Bras. Cardiol.* 2007;89(4):191-96.

MOCZYGEMBA, Leticia R.; BARNER, Jamie C.; GABRILLO Evelyn R. **Outcomes of a Medicare Part D telephone medication therapy management program.** *J Am Pharm Assoc*, 2012;52:144-152.

PANTUZA, Laís Lessa Neiva; CECCATO, Maria das Graças; SILVEIRA, Micheline Rosa; PINTO, Isabela Vaz Leite; REIS, Adriano Max Moreira. **Validation and standardization of the Brazilian version of the Medication Regimen Complexity Index for older adults in primary care.** *Geriatr. Gerontol. Int.* 2018;18(6):853-859.

VIEIRA, Fabiola Sulpino. **Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007.** *Rev. de Saúde Pública.* 2009;43(4):674-81.

VIK, Shelly A.; HOGAN, David B.; PATTEN, Scott B.; JOHNSON, Jeffrey A.; ROMONKO-SLACK, Lori; MAXWELL, Colleen J. **Medication Nonadherence and Subsequent Risk of Hospitalisation and Mortality among Older Adults.** *Drugs & Aging*, 2006;23(4):345-356.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases.** Genebra: World Health Organization, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES - Evidence for action.** 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Atc/DDD Index 2019.** [site na Internet]. [acessado 2019 abr. 10]. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Fact sheets - Chronic obstructive pulmonary disease (COPD).** 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **The Global Asthma Report 2011.** Paris, France: The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2011.

ZANGUELINI, Fernando; FILHO, José de Arimatea Rocha; CARVALHO, André Luis Menezes; SILVA, André Santos. **Impacto da atenção farmacêutica na função pulmonar de pacientes com asma grave.** *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*, 2013;34(3):379-386.

CAPÍTULO 15

IMPACT OF PHARMACEUTICAL HOMECARE IN PATIENTS WITH NON-CONTROLLED HYPERTENSION

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 31/03/2021

Bianca Rodrigues Acacio

Programa de Pós Graduação em Ciências farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/0296898838209956>

Cristiane Munaretto Ferreira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/4650193716072397>

Erica Freire Vasconcelos-Pereira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/1765903640932915>

Marcos Antonio Ferreira Júnior

Programa de Pós Graduação em Enfermagem, Instituto Integrado de Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande - MS
<http://lattes.cnpq.br/0912795990605736>

Vanessa Marcon de Oliveira

Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/0173858878702305>

Vanessa Terezinha Gubert

Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas e Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza; Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/0350633898432206>

Maria Tereza Ferreira Duenhas Monreal

Programa de Pós Graduação em Ciências farmacêuticas e Farmácia Escola Prof.^a Ana Maria Cervantes Baraza, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alimentos e Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul Campo Grande – MS
<http://lattes.cnpq.br/7038719270161251>

ABSTRACT: Introduction: By 2014, the Ministry of Health shifted the pharmaceutical practice in the country with the publication of instructions for the practice of Pharmaceutical Care. **Objective:** Evaluate the impact of the clinical method of pharmaceutical care in the homes of patients with non-controlled systemic arterial hypertension. **Methods:** We conducted an observational prospective cohort study from 2015 to July 2016. The observed patients were organized into two groups. The exposed group received the usual

treatment from the health facility and monthly home pharmacy consultations, according to the clinical method of pharmaceutical care. The unexposed group received only the usual treatment from the health facility. It was evaluated drug treatment adherence, patients' difficulties regarding pharmacotherapy and blood pressure control. **Results:** 57 patients were organized into two groups (Unexposed Group = 27; Exposed Group = 30). In both groups, non-adherent patients were 66.7% (38) at the first evaluation. At the end of the study, non-adherent patients in the unexposed group were 59.7% while in the exposed group they were 36.7%. In the unexposed group, the mean blood pressure at the beginning of the study was 139.6/88.8 mmHg and at the end 133.3/85.9 mmHg. In the exposed group, blood pressure at the beginning of the study was 141.3/85.3 mmHg and at the end 130.6/81.3 mmHg with statistically significant difference. Conclusion: The results showed that patients in the exposed group improved their blood pressure control in addition to treatment adherence.

KEYWORDS: Medical adherence, Public Health, Pharmaceutical care.

IMPACTO DO CUIDADO FARMACÊUTICO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO NÃO CONTROLADA

RESUMO: Introdução: Em 2014, o Ministério da Saúde modificou a prática farmacêutica no país com a publicação das instruções para a prática do Cuidado Farmacêutico. **Objetivo:** Avaliar o impacto do método clínico da assistência farmacêutica domiciliar em pacientes com hipertensão arterial sistêmica não controlada. **Métodos:** Foi realizado estudo de coorte prospectivo observacional de 2015 a julho de 2016. Os pacientes foram organizados em dois grupos. O grupo exposto recebeu o tratamento usual na unidade de saúde e consultas farmacêuticas mensais domiciliar, de acordo com o método clínico da atenção farmacêutica. O grupo não exposto recebeu apenas o tratamento usual da unidade de saúde. Foram avaliados a adesão ao tratamento medicamentoso, as dificuldades dos pacientes em relação à farmacoterapia e ao controle da pressão arterial. **Resultados:** 57 pacientes foram organizados em dois grupos (Grupo Não Exposto = 27; Grupo Exposto = 30). Em ambos os grupos, 66,7% dos pacientes eram não aderentes no início do estudo. No final do estudo, os pacientes não aderentes no grupo não exposto eram 59,7%, enquanto no grupo exposto eram 36,7%. No grupo não exposto, a pressão arterial média no início do estudo era 139,6 / 88,8 mmHg e ao final 133,3 / 85,9 mmHg. No grupo exposto, a pressão arterial no início do estudo era de 141,3 / 85,3 mmHg e ao final de 130,6 / 81,3 mmHg com diferença estatisticamente significativa. **Conclusão:** Os resultados mostraram que os pacientes do grupo exposto melhoraram o controle da pressão arterial, além da adesão ao tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Adesão ao tratamento, Saúde Pública, Atenção farmacêutica.

1 | INTRODUCTION

The role of the pharmacist is changing as the profession shifts its focus from drugs to patients. The professional has the opportunity to integrate into the larger health team and promote benefits in the patient's drug treatment (HEPLER; STRAND, 1990; MOHAMMED; MOLES; CHEN, 2016). In 2014, the Brazilian Ministry of Health launched three Notebooks on Pharmaceutical Care to promote the clinical method and encouraged such practices in

municipalities (BRASIL, 2014a, b, c).

Pharmaceutical consultations, during which pharmaceutical care is provided - as well as most healthcare - are commonly performed in professional offices. However, home visits allow for a better evaluation of the patient and can potentially result in interventions that are individually adapted to the specifics of the patient's life (SALTER, 2015).

Noncommunicable chronic diseases currently represent the primary public health problems (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Systemic arterial hypertension, a multifactorial clinical condition characterized by high and sustained blood pressure, is the most prevalent risk factor in deaths from noncommunicable chronic diseases, making it one of the most important risk factors for morbidity and mortality worldwide (GBD 2015 RISK FACTORS COLLABORATORS, 2016).

In 2014, the World Health Organization estimated that 22% of the global population suffers from hypertension. In developed countries such as Canada and the United States, the prevalence was lower at 17%. In developing countries such as Brazil and India, 23% of the population had hypertension (LIM *et al.*, 2012; PICON *et al.*, 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Controlling blood pressure in primary care units is a challenge for healthcare professionals. Studies have shown that failing to adhere to a proposed pharmacotherapy is associated with decrease or absence of therapeutic results, a low quality of life, and an increase in the total cost of treatment (SIMPSON *et al.*, 2016; SOKOL *et al.*, 2005). Nonadherence to pharmacological treatment is observed in approximately 50% of patients undergoing chronic treatment, including antihypertensive treatment, and is considered a major problem in pharmacotherapy (LOWRY *et al.*, 2005; SABATE, 2003).

Considering the high prevalence of blood pressure and low rates of control, primarily due to a lack of adherence to drug treatment, as well as the growth of home healthcare, it was conducted an observational prospective cohort study to evaluate the impact of the clinical method of pharmaceutical care in the homes of patients with non-controlled systemic arterial hypertension.

2 | METHODS

An observational prospective cohort study was conducted from December 2015 to July 2016 at participants' homes. The patients were selected at a basic health unit (BHU) in the western region of Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. The subjects were informed about the study and those who consent were included in the study.

It was included patients who met the following criteria: 18 years old or older; participation in at least 75% of the meetings of HIPERDIA (Registration and Monitoring

System of Hypertensive and Diabetic Program) in the 3 months prior to the start of the study; an average blood pressure at the last 3 HIPERDIA meetings of $\geq 130/80$ mmHg (diabetic and hypertensive) or $\geq 140/90$ mmHg (hypertensive only); receiving medicines to treat hypertension in BHU; and diagnoses of hypertension and diabetes following the VI Brazilian Guidelines on Hypertension (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010). HIPERDIA meetings are held monthly, where blood pressure is measured as well as glucose for diabetic patients; patients are instructed on the appropriate foods for their health condition, the need for the correct use of medications and the benefits of physical activity.

Chronic renal patients, patients with a history of stroke, and those who had treatment changes within 4 weeks prior to the first meeting were excluded from the study as a way to control possible biases.

This research was done without patient involvement. Patients were not invited to comment on the study design and were not consulted to develop patient relevant outcomes or interpret the results. Patients were not invited to contribute to the writing or editing of this document for readability or accuracy.

The observed patients were organized into two groups and it was carried out at random according to the HIPERDIA list. The first step was to compile a list from records of HIPERDIA meetings. The patients on the list were then sequentially allocated to the exposed and unexposed groups. The exposed group (EG) received the usual treatment from the health facility and monthly home pharmacy consultations, according to the clinical method of pharmaceutical care. The unexposed group (UG) received only the usual treatment from the health facility.

The UG patients had contact with the researcher at their houses in December 2015 and July 2016. On both occasions, a structured questionnaire was administered, consisting of questions that are related to socioeconomic issues and adherence to pharmacotherapy using a standardized form from Notebook 2 of Pharmaceutical Care in Primary Care (BRASIL, 2014b). In addition, both UG and EG continued to receive the usual treatment from the health facility: medical appointments every three months, monthly meetings with nurses in the HIPERDIA program, and drug dispensing by a pharmacist.

EG patients also had their first contact with a researcher in December 2015, when the structured questionnaire was applied. At that time, they were asked to agree to participate in subsequent monthly pharmaceutical appointments. All EG patients participated in six pharmaceutical appointments following the first meeting, between January and July 2016, and in the last consultation, the structured questionnaire was again administered. Consultations were held at the participants' houses at varying times, depending on availability.

Pharmaceutical appointments followed the methodology described by the Pharmaceutical Care notebook on Primary Care (BRASIL, 2014a). The notebook describes the pharmacist's attitude in welcoming the patient - emphasizing respect and consideration -

as well as the way the consultation should be conducted and how to share therapeutic goals with the patient and focus on clinical improvement. It also provides the forms practitioners can use to list pharmacotherapeutic problems that need to be addressed.

The pharmacy consultations carried out at the patient house addressed the importance of drug treatment, solving memory problems (e.g., visual reminders), storing and organizing drugs (one location for each drug, use of boxes with dividers), as well as guidance on correct use of medicines. In addition, the consequences of persistent non-controlled blood pressure were clarified to the patient, focusing on the importance of adherence to pharmacotherapy in obtaining satisfactory results.

The exposure variables were home visits related to pharmaceutical care and the outcomes studied were adherence to antihypertensive drug treatment, difficulties related to pharmacotherapy used and blood pressure values between the groups analyzed.

Information on age, sex, problems related to drug therapy, with whom the patient resided, education, income, and occupation were collected. Income was expressed as minimum wages and education at educational levels.

The patients were asked about the diagnosis of other chronic diseases, physical activity and its frequency, and the frequency of alcohol and tobacco use. Patients were also asked to describe their perceived health as “excellent,” “very good,” “good,” or “reasonable/poor.”

The weight of the patients was accessed by the HIPERDIA program records. To calculate the body mass index (BMI), the participant’s weight in kilograms was divided by height in meters squared. Results between 18.5 and 24.9 were considered normal, results between 25.0 and 29.9 indicated an overweight status, and results greater than or equal to 30.0 were considered indicative of obesity (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

Regarding the perception of quality of life, patients were asked to describe their quality of life at the end of the study (after the intervention) compared with 6 months before the day of the meeting. Responses were categorized for statistical purposes as “much better now,” “a little better,” “similar,” “a little worse,” or “much worse.”

The blood pressure considered at the meetings was the average of two measurements taken approximately 2 min apart. A calibrated analog sphygmomanometer (Solidor) was used to take the measurements, following the protocol described by the VI Brazilian Guidelines on Hypertension (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010).

Adherence was assessed by two indirect methods, as described by OBRELI-NETO and colleagues (OBRELI-NETO *et al.*, 2011). The first applied the Morisky–Green test translated into Portuguese (BEN; NEUMANN; MENGUE, 2012). The second involved counting the medicines dispensed in the health unit by the computerized system at the health unit (OBRELI-NETO *et al.*, 2011). Patients were considered adherent when they withdrew at least 80% of the drugs prescribed to treat blood pressure in the 3-month interval

between medical appointments.

Patients who did not answer any of the algorithm questions as previously stated and/or took less than 80% of the estimated drugs for the period were considered non-adherent. Patient compliance was accessed before the intervention period and after the intervention period.

Student's t-test was used for values with a parametric distribution of independent samples. The Mann–Whitney test was used for values with a nonparametric distribution of independent samples, and the Wilcoxon test was applied to values with a nonparametric distribution of related samples. Fisher's exact test was applied for frequency analysis.

The effect of exposure on the variables was verified by comparing the findings of the first meeting with those of the last. The following variables were recorded: adherence to pharmacotherapy by the two indirect methods described above, self-perceived health, self-perceived quality of life, and desired blood pressure (< 130/80 mmHg for diabetics and hypertensive patients or < 140/90 mmHg for hypertensive patients). A P value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

The study was approved by the Institutional Review Board of the Federal University of Mato Grosso do Sul under No. 1,300,229, issued in October 2015, and by the Municipal Secretariat of Public Health of Campo Grande, MS.

The study was conducted according to the principles embodied in the Declaration of Helsinki and all participants signed the informed consent form.

3 | RESULTS

Among the 148 patients participating in HIPERDIA, 61 met the inclusion criteria. Of these, 57 completed the study, 27 patients of UG and 30 of EG. The studied population consisted predominantly of elderly (69.67 ± 9.52 years old) individuals, with education histories up to elementary school (68.3%) and incomes between one and three minimum wages (68.4%). The mean blood pressure recorded was 140/87 mmHg, and approximately half (47.4%) of the population had diabetes and dyslipidemia. In addition, the majority (61.4%) of individuals were not physically active, 38.6% were obese, and 57.9% had a positive perception about their health.

No statistically significant differences were observed between the UG and EG groups in the variables studied (Table 1).

Variable	Unexposed group (n = 27)	Exposed group (n = 30)	P
Female gender (n,%)	19 (70.4)	22 (73.3)	1.000
Age, mean \pm SD [95% CI] (years)	70.4 \pm 10.2 [66.3:65.7]	69.0 \pm 8.9 [65.7:72.3]	0.582
Elementary school incomplete (n,%)	22 (81.5)	18 (60.0)	0.091
Lives with family members (n,%)	23 (85.2)	24 (80.0)	0.734
Income from one to three minimum wages (n,%)	20 (74.1)	20 (66.7)	0.571
Medication ^a , mean \pm SD [95% CI]	8.2 \pm 3.0 [7.1:9.4]	8.4 \pm 2.6 [7.3:9.5]	0.789
Diabetes diagnosis (n,%)	10 (37.0)	16 (53.3)	0.289
Dyslipidemia diagnosis (n,%)	12 (44.4)	15 (50.0)	0.792
Obesity (n,%)	12 (21.0)	10 (18,0)	0.426
Smokers (n,%)	2 (7.4)	1 (3.3)	0.599
Alcohol drinkers (n,%)	7 (25.9)	4 (13.3)	0.318
Non-practitioners of physical activity (n,%)	15 (55.6)	20 (66.7)	0.426
Positive self-rated health (n,%) ^b	16 (59.3)	17 (56.7)	1.000
Initial SBP, mean \pm SD [95% CI] (mmHg)	139.6 \pm 8.1 [136.4:142.8]	141.3 \pm 7.3 [138.6:144.1]	0.440
Initial DBP, mean \pm SD [95% CI] (mmHg)	88.9 \pm 7.5 [85.9:91.8]	85.3 \pm 7.8 [82.4:88.2]	0.117

Fisher's exact test, Student's t-test, and Mann-Whitney tests were used when appropriate. A P value \leq 0.05 was considered statistically significant. SD, standard deviation; CI, confidence intervals; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; BMI, body mass index.

^a Number of medications present in the last prescription.

^b Patients who considered their health "excellent" or "excellent/very good."

Table 1 - Comparison between epidemiological and sociodemographic variables of the unexposed and exposed groups. Campo Grande - MS, Brazil, January 2017.

The consultations had a mean interval of 33.3 ± 5.3 days (mean \pm standard deviation), ranging from 28 to 40 days, and lasted between 20 and 90 min. In general, the first consultations were longer, an average of 57.5 min; however, with treatment progress and consequent reduction of identified problems, the consultation duration was reduced, with the average duration of the last consultations being 34.3 min.

The main problems related to drug therapy reported by the study participants were reading difficulty (n = 19; 33.3%), difficulty organizing drugs (n = 19; 33.3%), and difficulty opening packaging (n = 4; 7.0%). Both groups answered this question, and the reported

difficulties supported the elaboration of the care plan for the EG.

In EG, a statistically significant difference was observed in treatment adherence between the moments before and after the exposure, by the two indirect methods employed. For UG, no statistically significant difference was observed between the initial and final moments of the study (Table 2).

Treatment adherence	Unexposed Group (n = 27)		P value	Exposed group (n = 30)		P
	Start n (%)	Final n (%)		Start n (%)	Final n (%)	
Morisky–Green test						
Non-adherent	18 (66.7)	16 (59.3)	0.779	20 (66.7)	11 (36.7)	0.038*
Adherent	9 (33.3)	11 (40.7)		10 (33.3)	19 (63,3)	
Computerized dispensing history						
Non-adherent	16 (59.3)	15 (55.6)	1.000	19 (56.7)	9 (40.0)	0.019*
Adherent	11 (40.7)	12 (44.4)		11 (43.3)	21 (60.0)	

Fisher's exact test. * P value ≤ 0.05 was considered significant.

Table 2 - Adherence to treatment evaluated by two indirect methods, by group and by moment of study. Campo Grande - MS, Brazil, January 2017

In UG, a statistically significant difference was observed in the systolic blood pressure of hypertensive and nondiabetic patients between the initial and final moments of the study. In EG, a statistically significant difference was observed in the systolic blood pressure of hypertensive and diabetic patients between the initial and final moments of the study. In addition, a statistically significant difference in systolic and diastolic blood pressure of hypertensive and nondiabetic patients was also observed between the beginning and end of the study (Table 3).

No statistically significant difference in blood pressure, self-reported health perception, and quality of life at the time after intervention was observed between the two study groups (Table 4).

Blood pressure, mean \pm SD (mmHg)						
	Unexposed group (n = 27)		P value	Exposed group (n = 30)		P
	Start	Final		Start	Final	
Hypertensive and diabetic patients						
SBP	132.73 \pm 4.67	129.09 \pm 5.39	0.250	140.0 \pm 8.17	130.0 \pm 9.66	0.014*
DBP	88.18 \pm 4.04	85.45 \pm 5.22	0.250	83.75 \pm 9.57	80.62 \pm 2.50	0.300
Hypertensive and nondiabetic patients						
SBP	144.38 \pm 6.30	136.25 \pm 8.06	0.008 *	142.86 \pm 6.11	131.43 \pm 6.63	0.001*
DBP	89.38 \pm 9.29	86.25 \pm 5.0	0.278	87.14 \pm 4.69	82.14 \pm 4.26	0.039*

Wilcoxon test. * P value \leq 0.05 was considered significant.

Table 3 - Blood pressure measurements, by group and by study time. Campo Grande -MS, Brazil. January 2017.

Variable	Unexposed group (n = 27) n (%)	Exposed group (n = 30) n (%)	P
BP desired^a	7 (25.9)	15 (50.0)	0.102
Positive perception about health, n (%)^b	20 (74.1)	24 (80.0)	0.754
Positive perception about quality of life, n (%)^c	4 (14.1)	11 (36.7)	0.077

^a Blood pressure (BP) < 140/90 mmHg for hypertensive patients or < 130/80 mmHg for diabetic and hypertensive patients.

^b Patients who treated their health as “excellent,” “great,” or “very good.”

^c Patients who treated their previous 6-month quality of life “much better now” or “a little better.”

Table 4 - Measurements of blood pressure, self-perception of health, and quality of life, by group, at the moment after the intervention. Campo Grande-MS, Brazil. January 2017.

4 | DISCUSSION AND CONCLUSION

The most relevant findings from this study involve improvement in adherence and blood pressure of EG participants after receiving home pharmaceutical care. The predominantly elderly age, low income, and low education are all considered risk factors for the development of hypertension, a subject addressed in other Brazilian studies. In addition, most of the study population was female, as it is usual for them to practice healthcare (ISER *et al.*, 2011; MALTA; MOURA; DE MORAIS NETO, 2011; SCHMIDT *et al.*, 2009). Aging and elevation of blood pressure are believed to be associated with physiological changes, such as degeneration of smooth muscle and connective tissue in blood vessels. However, children and adolescents are increasingly presenting chronic noncommunicable

diseases such as obesity, diabetes, and hypertension, all of which were once associated primarily with advanced age, indicating a need for changes in lifestyle (FALKNER, 2010; GALO BARDES; SMITH; LYNCH, 2006).

The difficulties reported by the patients helped to establish the care plan (EG), aiming at promoting treatment adherence. Pharmaceutical care cannot address a patient's reading difficulty, but it can help prevent misuse of drugs through guided dispensing and directed storage of drugs and reduce errors related to drug therapy (STUURMAN-BIEZE *et al.*, 2014).

Difficulty organizing medications was among the most cited problems related to therapy identified in this study. Drug storage and organization are of paramount importance in avoiding reduced drug effectiveness and in facilitating patient understanding of treatments (CONSTANTINO *et al.*, 2020). The simple act of routinely storing drugs in an appropriate place can help make patients feel as active participants in the management of their therapy, which in turn improves adherence rates. The guidance of a pharmacist on the organization of medicines can also increase patient compliance with treatment and, consequently, lower blood pressure.

As well as difficulties with organization, remembering to use a drug was frequently reported by the study population as a challenge. Strategies previously described were used as visual and audible reminders to remind about correct times for drug administration (SIMONI *et al.*, 2003). Carrying out such activities in patient homes improved the effectiveness of such strategies.

The clinical method of pharmaceutical care seeks to identify and solve problems related to drug therapy (CORRER; OTUKI, 2013). This study aimed to identify and propose solving problems related to adherence to pharmacotherapy. The two indirect methodologies used to assess adherence indicated an improvement in the behavior of EG patients regarding their commitment to adherence to pharmacotherapy.

It is important to consider the limitations of the methods used in this study to assess treatment adherence. While indirect methods provide speed and ease of application, they tend to overestimate patient compliance (BRAWLEY; CULOS-REED, 2000). The use of a structured questionnaire can induce patients to respond favorably to questions regarding drug use and information about drug withdrawals in the system and does not ensure their proper use. The use of two indirect methods to assess treatment adherence in this study aimed to minimize possible bias. In addition, patients were selected in only one BHU, which may limit the generalization of the findings to larger populations.

Another way to evaluate positive health perceptions, even when the individual does not have good health indicators, involves positivity in facing the problems. It is also important to keep in mind that patients received the pharmacist in their houses, which may lead to a need to show receptivity and present a positive look at their own health.

Most patients, in both UG and EG, were declared to be in good health and enjoying

an acceptable quality of life, with no statistically significant differences between the groups. The perception of quality of life was multifactorial, involving the physical, psychological, and social relations and the environment, and was not restricted to treatment (ANDRADE *et al.*, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). This indicates that there must be a multidisciplinary and holistic approach to clinical improvement of the patient; although the patient was not isolated, he presents together with improved quality of life (GEURTS *et al.*, 2015).

This study demonstrated that pharmaceutical care, when applied in the homes of patients with non-controlled systemic arterial hypertension, can improve adherence to drug treatment which significantly affects blood pressure levels, reducing the risk of cardiovascular complications.

FUNDING

This work was supported in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001 and Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS).

REFERENCES

- ANDRADE, JMO; RIOS, LR; TEIXEIRA, LS; VIEIRA, FS; MENDES, DC; VIEIRA, MA; SILVEIRA, MF. Influência de fatores socioeconômicos na qualidade de vida de idosos hipertensos. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 19, no. 8, p. 3497–3504, 2014. DOI 10.1590/1413-81232014198.19952013.
- BEN, AJ; NEUMANN, CR; MENGUE, SS. The brief medication questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. **Revista de Saude Publica**, vol. 46, no. 2, p. 279–289, Apr. 2012. DOI 10.1590/S0034-89102012005000013.
- BRASIL. **Capacitação para implantação de clínica farmacêutica**. Brasília: [s. n.], 2014a.
- BRASIL. **Planejamento e implantação de serviços de cuidado farmacêutico na Atenção Básica à Saúde: a experiência de Curitiba**. Brasília: [s. n.], 2014b.
- BRASIL. **Serviços farmacêuticos na atenção básica à saúde**. Brasília: [s. n.], 2014c.
- BRAWLEY, Lawrence R.; CULOS-REED, S. Nicole. Studying adherence to therapeutic regimens overview, theories, recommendations. **Controlled Clinical Trials**. Elsevier Inc., 2000. vol. 21, p. S156–S163. DOI 10.1016/s0197-2456(00)00073-8.
- CONSTANTINO, VM; FREGONESI, BM; TONANI, KAA; ZAGUI, GS; TONINATO, APC; NONOSE, ERS; FABRIZ, LA; SEGURA-MUÑOZ, SI. Storage and disposal of pharmaceuticals at home: A systematic review. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 25, no. 2, p. 585–594, 1 Feb. 2020. DOI 10.1590/1413-81232020252.10882018.
- CORRER, CJ; OTUKI, MF. **A Prática Farmacêutica na Farmácia comunitária**. Editora Artmed, 2013.

FALKNER, B. Hypertension in children and adolescents: Epidemiology and natural history. **Pediatric Nephrology**, vol. 25, no. 7, p. 1219–1224, Jul. 2010. DOI 10.1007/s00467-009-1200-3.

GALOBARDES, B; SMITH, GD; LYNCH, JW. Systematic review of the influence of childhood socioeconomic circumstances on risk for cardiovascular disease in adulthood. **Annals of Epidemiology**, vol. 16, no. 2, p. 91–104, 2006. DOI 10.1016/j.annepidem.2005.06.053.

GBD 2015 RISK FACTORS COLLABORATORS. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, vol. 388, p. 1659–1724, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).

GEURTS, MME; STEWART, RE; BROUWERS, JRBJ; DE GRAEFF, PA; DE GIER, JJ. Patient beliefs about medicines and quality of life after a clinical medication review and follow-up by a pharmaceutical care plan: a study in elderly polypharmacy patients with a cardiovascular disorder. **Journal of Pharmaceutical Health Services Research**, vol. 6, no. 4, p. 171–176, 17 Nov. 2015. DOI 10.1111/jphs.12104.

HEPLER, CD; STRAND, LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Health-System Pharmacy**, vol. 47, no. 3, p. 533–543, 1 Mar. 1990. DOI 10.1093/ajhp/47.3.533.

ISER, BPM; CLARO, RM; DE MOURA, EC; MALTA, DC; NETO, OLM. Risk and protection factors for chronic non communicable diseases by telephone survey - VIGITEL Brazil - 2009. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol. 14, no. SUPPL. 1, p. 90–102, 2011. DOI 10.1590/s1415-790x2011000500010.

LIM, SS; VOS, T; FLAXMAN, AD; DANAEI, G; SHIBUYA, K; ADAIR-ROHANI, H; AMANN, M; ANDERSON, HR; ANDREWS, KG; ARYEE, M; ATKINSON, C; BACCHUS, LJ; BAHALIM, AN; BALAKRISHNAN, K; BALMES, J; BARKER-COLLO, S; BAXTER, A; BELL, ML; BLORE, JD; EZZATI, Majid. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, vol. 380, no. 9859, p. 2224–2260, 2012. DOI 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.

LOWRY, KP; DUDLEY, TK; ODDONE, EZ; BOSWORTH, HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. **Annals of Pharmacotherapy**, vol. 39, no. 7–8, p. 1198–1203, 1 Jul. 2005. DOI 10.1345/aph.1E594.

MALTA, DC; MOURA, EC; DE MORAIS NETO, OL. Gender and schooling inequalities in risk and protective factors for chronic diseases among Brazilian adults, through telephone survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol. 14, no. SUPPL. 1, p. 125–135, 2011. DOI 10.1590/s1415-790x2011000500013.

MOHAMMED, MA; MOLES, RJ; CHEN, TF. Impact of Pharmaceutical Care Interventions on Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. **Annals of Pharmacotherapy**, vol. 50, no. 10, p. 862–881, 1 Oct. 2016. <https://doi.org/10.1177/1060028016656016>.

OBRELI-NETO, PR; GUIDONI, CM; DE OLIVEIRA BALDONI, A; PILGER, D; CRUCIOL-SOUZA, JM; GAETI-FRANCO, WP; CUMAN, Roberto KN. Effect of a 36-month pharmaceutical care program on pharmacotherapy adherence in elderly diabetic and hypertensive patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, vol. 33, no. 4, p. 642–649, Aug. 2011. DOI 10.1007/s11096-011-9518-x.

PICON, RV; FUCHS, FD; MOREIRA, LB; RIEGEL, G; FUCHS, SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. **PLoS ONE**, vol. 7, no. 10, p. e48255, 31 Oct. 2012. DOI 10.1371/journal.pone.0048255.

SABATE, E. **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. Geneva: [s. n.], 2003.

SALTER, EK. The Re-contextualization of the Patient: What Home Health Care Can Teach Us About Medical Decision-Making. **HEC Forum**, vol. 27, no. 2, p. 143–156, 5 Jun. 2015. DOI 10.1007/s10730-015-9268-6.

SCHMIDT, MI; DUNCAN, BB; HOFFMANN, JF; DE MOURA, L; MALTA, DC; DE CARVALHO, RMSV. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. **Revista de Saude Publica**, vol. 43, no. SUPPL. 2, p. 74–82, 2009. DOI 10.1590/S0034-89102009000900010.

SIMONI, JM; FRICK, PA; PANTALONE, DW; TURNER, BJ. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. **Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society**, USA, vol. 11, no. 6, p. 185–198, 1 Nov. 2003.

SIMPSON, SH; MAJUMDAR, SR; PADWAL, RS; TSUYUKI, RT; VARNEY, J; JOHNSON, JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. **British Medical Journal**, vol. 333, no. 15, 2016. DOI 10.1136/bmj.38875.675486.55.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, vol. 95, no. 1 Suppl, p. 1–51, Jul. 2010. DOI 10.1590/s0066-782x2010001700001.

SOKOL, MC; MCGUIGAN, KA; VERBRUGGE, RR; EPSTEIN, RS. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. **Medical Care**, vol. 43, no. 6, p. 521–530, 2005. .

STUURMAN-BIEZE, AGG; HIDDINK, EG; VAN BOVEN, JFM; VEGTER, S. Proactive pharmaceutical care interventions decrease patients' nonadherence to osteoporosis medication. **Osteoporosis International**, vol. 25, no. 6, p. 1807–1812, 2014. DOI 10.1007/s00198-014-2659-8.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014 “Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility.”** Geneva: [s. n.], 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: The use and interpretation of anthropometry**. Geneva: [s. n.], 1995.

WORLD HEATH ORGANIZATION. **The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization**. Social Science and Medicine, vol. 41, no. 10, p. 1403–1409, 1995. DOI 10.1016/0277-9536(95)00112-K.

FITOTERÁPICOS COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 12/05/2021

Agripina Muniz Leite Esper

Centro Universitário do Planalto Central
Uniplan
Brasília, Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/8966091781570052>

Fernanda Oliveira Rodrigues

Centro Universitário do Planalto Central
Uniplan
Brasília, Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/6792722110665844>

Wesley Miranda de Souza

Centro Universitário do Planalto Central
Uniplan
Brasília, Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/8370259862879718>

Alice da Cunha Morales Álvares

Centro Universitário do Planalto Central
Uniplan
Brasília, Distrito Federal
<http://lattes.cnpq.br/5367332853652325>

RESUMO: A fitoterapia é utilizada como terapia alternativa para o tratamento de diversas doenças, dentre elas os cânceres, pois essas substâncias podem agir como potencializadoras dos efeitos desejados durante o tratamento quimioterápico. Assim, o presente artigo tem como objetivo verificar como se dá a utilização de fitoterápicos no tratamento oncológico. Como método de

pesquisa, realizou-se uma revisão sistemática com 15 periódicos publicados entre os anos de 2017 a 2020, que se encaixavam nos critérios de inclusão e exclusão determinados. A análise dos dados a partir dos artigos utilizados comprovou que a fitoterapia faz parte da realidade das pessoas em tratamento oncológico e apresentou a necessidade de que os profissionais de saúde busquem conhecer seus mecanismos de ação e formas de identificar seu uso a fim de evitar interações medicamentosas indesejáveis e promover qualidade de vida e saúde integral aos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterapia; Quimioterapia; Cânceres.

PHYTOTHERAPY AS AN ALTERNATIVE IN ONCOLOGICAL TREATMENT

ABSTRACT: Phytotherapy is used as an alternative therapy for the treatment of various diseases, including cancers, as these substances can act as potentiators of the desired effects during chemotherapy treatment. Thus, this article aims to verify how phytotherapics are used in cancer treatment. As a research method, a systematic review was carried out with 15 journals published between the years 2017 to 2020, which fit the determined inclusion and exclusion criteria. The analysis of data from the articles used proved that phytotherapy is part of the reality of people undergoing cancer treatment and presented the need for health professionals to seek to know its mechanisms of action and ways of identifying its use in order to avoid drug interactions. undesirable and promote quality of life and comprehensive health for patients.

KEYWORDS: Phytotherapy; Chemotherapy; Cancers.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que surge de alterações anormais na composição genética das células que fazem com que elas se multipliquem de forma descontrolada. As células anormais então se espalham localmente ou para outras regiões do corpo através da circulação linfática ou sanguínea. O câncer pode afetar pessoas de todas as idades, até mesmo fetos, mas o risco para a maioria das variedades aumenta com a idade (ANDRADE, *et. al.*, 2018).

As doenças neoplásicas estão no *ranking* das causas de morte em todo o mundo e, portanto, há uma demanda constante para o desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos eficazes e acessíveis. Estima-se que no Brasil, entre o triênio 2020-2022 sejam registrados, aproximadamente, 625 mil novos casos de doenças neoplásicas (INCA 2019).

Os medicamentos fitoterápicos estão disponíveis em várias formas e geralmente requerem preparação antes de seu uso. As decoções são feitas fervendo a erva em água e, em seguida, filtrando o material vegetal. Formas mais concentrada de fitoterápicos estão disponíveis na forma de tinturas hidroalcoólicas e extratos fluidos. Os métodos de preparação podem ser diferentes devido à natureza dos constituintes químicos ativos da planta. Óleos voláteis, resinas, alcaloides, glicosídeos e óleos fixos podem estar presentes em vários graus e possuem características díspares em termos de sua solubilidade e tolerância ao calor (CURIO, 2017).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) parte da população mundial atualmente usa fitoterapia para algum aspecto dos cuidados primários de saúde. Seja por suas propriedades naturais, ou pelo fato de serem mais acessíveis, financeiramente.

Os medicamentos quimioterápicos tradicionais podem causar grande desconforto e afetar de forma significativa a qualidade o tratamento e da vida do paciente, que na busca por suavizar esses efeitos buscam o auxílio de medicamentos alternativos, como os fitoterápicos. No entanto, é fundamental que este processo seja acompanhado de perto por profissionais que conheçam e têm condições de auxiliar o paciente em caso de ocorrer interações medicamentosas (PINTO, CAVALCANTI, LIMA, 2021).

Desta forma, realização deste estudo se faz relevante uma vez que estudos mostram que o uso de medicamentos fitoterápicos inclui promoção da saúde; prevenção de doença; além disso, nota-se uma exaustão das terapias convencionais; insatisfação ou falta de eficácia das terapias tradicionais; efeitos colaterais significativos ou riscos associados à medicina convencional; crença de que produtos à base de ervas e naturais são melhores ou mais seguros e preferência pelo envolvimento pessoal no processo de tomada de decisão (NASCIMENTO, 2019).

O uso dessas terapias é maior entre pacientes com câncer de mama (80% a 85%), câncer pediátrico (46%), câncer de próstata (27% a 43%) e câncer de cabeça e pescoço (25%). As ervas que contêm propriedades balanceadoras, reguladoras e tônicas são conhecidas como adaptógenos. Os adaptógenos, ou ‘agentes restauradores da harmonia’, são particularmente importantes para apoiar a saúde de indivíduos com câncer (SCHALCH, 2019).

Baseando nos dados apresentados nos parágrafos anteriores, a realização deste estudo é importante, pois existe a necessidade de compreender como se dá o mecanismo de ação dos medicamentos fitoterápicos no organismo dos pacientes oncológicos e as possíveis interações medicamentosas existentes entre eles e os quimioterápicos tradicionais (AWOYAMA, *et. al.*, 2019).

Desta forma, tem-se como objetivo verificar como se dá a utilização de fitoterápicos no tratamento oncológico.

MÉTODOS E MATERIAIS

Para a construção deste artigo realizou-se uma revisão sistemática, entre os meses de fevereiro e maio de 2021, na qual foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2017 a 2020, que abordavam o tema “Uso de medicamentos fitoterápicos no tratamento oncológico”.

Para compor a discussão e o embasamento teórico da pesquisa, a busca pelos artigos foi realizada em quatro bases de dados nacionais e internacionais, a saber: Scielo, Lilacs e PubMed. Os estudos foram selecionados de acordo com a aproximação do título dos mesmos com o tema central deste trabalho. Para tanto, foram escolhidos os descritores em Ciências da Saúde “Oncologia”, “Quimioterapia”, “Tratamento alternativo” e “Fitoterapia”. Nas bases de dados internacionais, os descritores utilizados de busca foram “Oncology”, “Chemotherapy”, “Alternative treatment”, “Phytotherapy” (Herbal Medicine), estando estes contidos no portal do *Mesh*. Assim, a pesquisa obedeceu ao seguinte percurso metodológico:

A busca nas bases de dados: nesta etapa, foram inseridos os descritores apresentados nas plataformas de buscas de cada base de dados, utilizando-se o operador Booleano “AND” entre eles.

Adicionando os filtros de busca: como filtro, foram selecionados o período de publicação entre 2017 e 2020; disponibilidade das versões completas dos estudos; os idiomas dos estudos (português e inglês); e selecionadas apenas pesquisas realizadas e relacionadas com seres humanos.

A seleção dos artigos: após realizado o filtro para a busca dos materiais em cada base, os títulos de cada artigo foram lidos, sendo eliminados aqueles que não possuíam semelhança com a temática central. Subsequentemente, o mesmo processo se repetiu,

sendo eliminados os trabalhos que não apresentaram tal aproximação, através da leitura dos resumos dos mesmos.

Por fim, os artigos que, após leitura integral de seus conteúdos, não apresentaram pertinência ao tema foram também descartados. Ressalta-se que, para os artigos que foram encontrados em mais de uma base de dados, foram descartadas suas duplicidades, mantendo-se, para fins de contabilidade nas bases, a versão encontrada pela primeira vez.

Para melhor organização, além da coesão textual no processo de redação de discussão dos resultados, o tema central foi dividido em quatro subtemas, a saber: “medicamentos fitoterápicos utilizados como tratamento alternativo de cânceres”; “mecanismos de ação dos fitoterápicos no tratamento oncológico”; “Tipos de câncer tratados com fitoterápicos” e “interações medicamentosas entre os medicamentos fitoterápicos e quimioterápicos antineoplásicos convencionais”.

RESULTADOS

A Figura 1 apresenta um fluxograma de busca dos artigos e a Tabela 1 sumariza os 9(nove) estudos brasileiros e 6(seis) internacionais sobre “O uso de medicamentos fitoterápicos como alternativa no tratamento oncológico” incluídos na revisão.

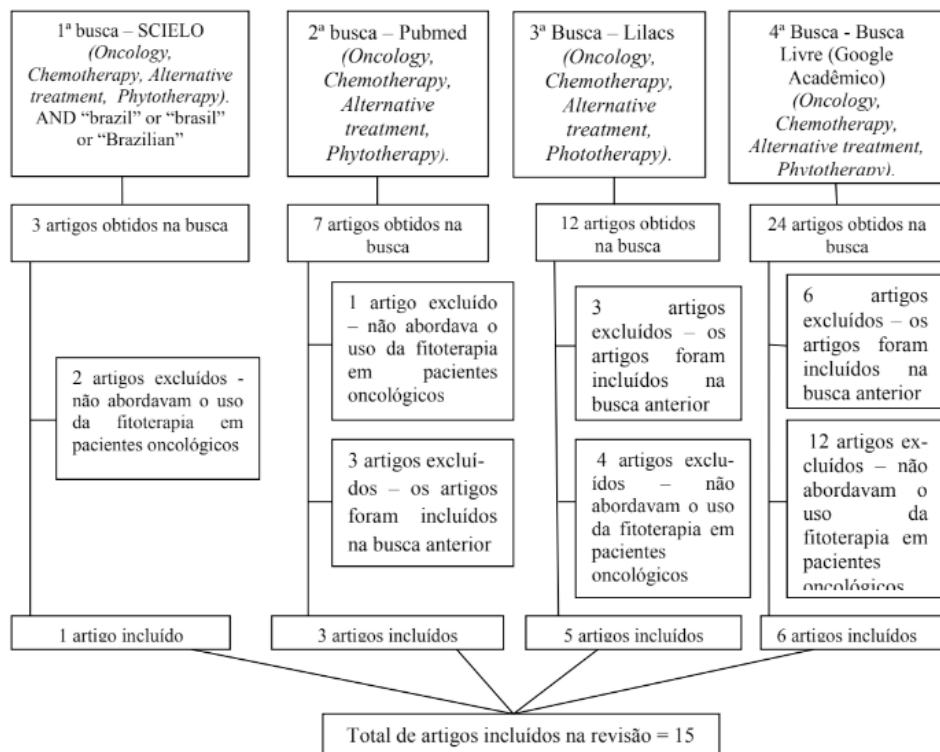


Figura 1 - Fluxograma dos artigos selecionados

Fonte: Autores (2021)

Além dos artigos descartados por impertinência ao tema central desta revisão, foram também excluídos aqueles que apresentaram duplicidade, ou seja, os que foram encontrados em mais de uma base diferente, mantendo-se o que foi encontrado primeiro, em sua respectiva base.

Artigos	Área do Periódico	Estudo	Objetivo	Métodos	Achados/Conclusões
E01	Medicina Oncologia	EFFERTH, Tomas; <i>et. al.</i> (2017)	Verificou-se que como as plataformas de tecnologia moderna (por exemplo, tecnologias “-omics”, sequenciamento de DNA / RNA e farmacologia de rede) podem ser aplicadas para diversas modalidades de tratamento, como quimioterapia citotóxica e direcionada, bem como fitoquímicos e fitoterapia..	Revisão sistemática	A integração de fitoquímicos e fitoterapia representa um recurso valioso ao tratamento oncológico.
E02	Farmácia	CAURIO, Fernanda Vargas Schmitt (2017)	Estimou-se que a prevalência do uso de fitoterápicos por indivíduos diagnosticados com câncer, bem como identificar o perfil destes indivíduos e quais são as principais plantas medicinais utilizadas por estes.	Estudo descritivo, transversal.	A maioria dos pacientes com câncer colorretal utilizam fitoterápicos durante o tratamento quimioterápico, e muitos sem a devida orientação e acompanhamento medição.
E03	Medicina Oncologia	LANGIN, Helene; <i>et. al.</i> (2018)	Avaliou-se a prevalência e o conhecimento da fitoterapia em pacientes em tratamento anticâncer para o câncer de mama.	Análise de Casos	O uso de medicina complementar e alternativa em pacientes oncológicos são altos. É provável que os medicamentos fitoterápicos interajam com drogas convencionais. Os pacientes têm que ser educados e mais trabalhos são necessários neste campo.
E04	Nutrologia	COSTA, Thalia Amannara Melo da; <i>et. al.</i> , (2018)	Realizou uma revisão na literatura sobre o uso de medicamentos fitoterápicos na oncologia.	Revisão Sistemática	Medicamentos fitoterápicos possuem eficácia semelhante aos convencionais. É de suma importância que os profissionais de saúde tenham os conhecimentos necessários sobre fitoterapia para facilitar a comunicação com o paciente e dando as devidas orientações.

E05	Medicina Oncologia	RODRIGUES, Claudiana Laureano; GUSMAN, Grasielle (2018).	Avaliou que o uso de terapias alternativas e complementares por pacientes oncológicos através de questionário semiestruturado em um hospital especializado em câncer na cidade de Muriaé- MG.	Pesquisa quantitativa com aspectos descritivos aprovados pelo Comitê de Ética e pesquisa da UNIVIÇOSA sob protocolo nº 148/2017-1	O uso de terapias alternativas (fitoterapia) é uma realidade atual, e por isso, torna-se imperativo o maior envolvimento dos profissionais da saúde na sua prática, para promover e garantir a saúde integral do paciente oncológico.
E06	Ciências Biológicas	ANDRADE, Luciana Nalone; et. al. (2018)	Caracterizou que o uso de PM e MF por pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos no serviço de saúde privado e m Sergipe e avaliar possíveis interações entre plantas e antineoplásicos.	Estudo Descritivo, Transversal.	Faz-se necessário avaliar a necessidade de criação de diretrizes e planos terapêuticos que promovam o uso racional de PM e MF na área de oncologia.
E07	Ciências da saúde	AOYAWA-MA, Bianca Móbille; et. al. (2019)	Revisou que a literatura sobre o efeito antiemético do gengibre em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico	Revisão Sistemática	Estudos mostraram que a dose de 500 mg a 1g de gengibre em pó, duas vezes ao dia, teve efeito significativo principalmente na fase aguda do tratamento, sendo o indicado como tratamento coadjuvante do uso de antieméticos padrões para pacientes adultos com diagnóstico de câncer e sob quimioterapia
E08	Medicina Oncologia	MONTEIRO, Camila Ribeiro de Arruda; et al. (2019)	Avaliou que a prevalência do uso dos principais fitoterápicos pela uma população oncológica brasileira atendida Pelo Sistema Único de Saúde (SUS)	Estudo Transversal	O consumo de fitoterápicos foi frequente na população oncológica estudada, sendo esse uso subnotificado para os médicos responsáveis pelo paciente. Assim, faz-se necessário questionar os pacientes diretamente quanto ao uso de fitoterápicos a fim de evitar interações medicamentosas.
E09	Biosade	NASCIMENTO, Bruna Pereira do; et. al., (2019)	Analisou que a utilização de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes em tratamento de câncer de mama.	Estudo Transversal	Os fitoterápicos e plantas medicinais constituem uma modalidade de terapia complementar ou alternativa e seu uso tem sido crescente por pacientes oncológicos, porém é preciso mais pesquisas científicas sobre a eficácia.

E10	Farmácia	SCHALCH, Isabel Santi (2019).	Comentou-se sobre a fitoterapia como tratamento complementar em pacientes oncológicos, tratados, principalmente, com quimioterapia.	Revisão Bibliográfica	A fitoterapia é uma terapia alternativa efetiva no tratamento do câncer desde que seja como coadjuvante à quimioterapia e ou outros tratamentos neoplásicos, agindo de forma profilática e auxiliar no controle do avanço da neoplasia.
E11	Medicina Oncologia	CLAIRET, Anne-Laure; et. al. (2019)	Identificou que a potencial interação medicamentosa entre fitoterápicos e quimioterápicos (sem interações, precauções de uso, contra-indicação)	Revisão de Literatura	As interações entre ervas e medicamentos não devem ser ignoradas pelos profissionais de saúde no manejo de pacientes com câncer na prática diária.
E12	Farmácia Medicina Oncologia	SAMUELS, Noah; BEN-ARYE, Eran (2020)	Analizou que o papel do médico integrador é facilitar esse processo, trabalhando com oncologistas e farmacêuticos na promoção de cuidados paliativos centrados no paciente, garantindo um ambiente de tratamento seguro e eficaz.	Revisão Sistemática	Deve-se buscar um aprimoramento entre pacientes oncológicos, médicos e farmacêuticos conduzindo conversas abertas e sem a fim de haver decisões informadas e baseadas em evidências, e o paciente possa ser monitorado para quaisquer efeitos indesejáveis do tratamento não convencional.
E13	Medicina Biotecnologia	KWON, Chan-Young (2020)	Avaliou que a eficácia e segurança de medicamentos fitoterápicos para tratamento da fadiga relacionada ao câncer de pulmão.	Revisão Sistemática	O uso de fitoterápico combinado com a medicina convencional melhorou significativamente o nível de fadiga, a qualidade de vida de pacientes com câncer de pulmão.
E14	Farmácia	CHENG, Yung-Yi; HSIE, Chen-Hsi; TSAI, Tung-Hu (2020).	Coletou que os resultados de estudos farmacocinéticos relacionados ao uso concomitante de quimioterapia oncológica e terapias complementares e alternativas.	Revisão de Literatura	Em conclusão, o objetivo é usar ervas simultaneamente dentro da faixa de dosagem segura para obter resultados positivos após consultar médicos e farmacêuticos.
E15	Educação, Sociedade e Meio Ambiente.	PINTO, Evanilson Gomes; CAVALCANTE, Felipe Sant'Anna; LIMA, Renato Abreu (2021).	Realizou que a revisão de literatura sobre o uso de plantas medicinais no tratamento oncológico.	Revisão de literatura	Com base no resultado do levantamento pode-se observar que as pesquisas apresentaram uma elevada diversidade de plantas com potencial no tratamento oncológico.

Tabela 1 – Distribuição dos artigos de acordo com o título, autores, objetivo, método, conclusão e ano de publicação.

DISCUSSÃO

Estudo realizado por Efferth; *et. al.*, com o objetivo de verificar como as plataformas de tecnologia moderna (por exemplo, tecnologias “-omics”, sequenciamento de DNA/RNA e farmacologia de rede) podem ser aplicadas para diversas modalidades de tratamento, como quimioterapia citotóxica e direcionada, bem como fotoquímicos e fitoterapia. Os pesquisadores verificaram que os fotoquímicos e fitoterápicos são benéficos no tratamento oncológico, porém não podem ser utilizados de forma indiscriminada, devendo-se observar com rigor a composição do quimioterápico e também dos medicamentos adjuvantes, uma vez que há a possibilidade de haver interação medicamentosa entre os componentes, causando, assim, efeito reverso ao pretendido que é a amenização dos efeitos colaterais dos químicos no organismo já debilitado (EFFERTH, *et. al.*, 2017); (NASCIMENTO; *et. al.*, 2019), (SCHALCH, 2019).

O tratamento concomitante tem uma tendência crescente de reduzir os efeitos adversos, fortalecer a imunidade e melhorar a saúde geral, mas os efeitos potenciais podem ser positivos, negativos ou neutros quando se considera o uso simultâneo de remédios fitoterápicos. Esses efeitos potenciais resultam de interações entre drogas anticâncer e fitoterápicos; os componentes fitoterápicos podem afetar as enzimas que metabolizam os medicamentos e os transportadores que atuam no metabolismo e na disposição do medicamento anticâncer. Assim, as interações entre ervas e medicamentos não devem ser ignoradas pelos profissionais de saúde no manejo de pacientes com câncer na prática diária. (CHENG; HSIE; TSAI, 2020), (CLAIRET, 2020).

Foi possível verificar que há uma prevalência do uso de fitoterápicos por indivíduos diagnosticados com câncer. Pessoas com câncer colorretal, em sua maioria, buscam o auxílio de fitoterápicos durante o tratamento quimioterápico, sendo as plantas mais utilizadas: Camomila, Marcela, Malva, Boldo e Maçã. Um dado importante a ser destacado é que parte significativa dos participantes deste estudo não informou a seus médicos sobre o uso de fitoterápicos, sendo estes adquiridos principalmente em supermercados. Ficando clara a necessidade de se fazer uma abordagem mais aberta quanto à possibilidade do uso destes produtos e da importância do acompanhamento médico a fim de se evitar interações medicamentosas prejudiciais (CAURIO, 2017).

Em comparação com a medicina convencional sozinha, o uso de medicamento fitoterápico combinado com a medicina convencional melhorou significativamente o nível de fadiga, a qualidade de vida de pacientes com câncer de pulmão (KWON, 2020).

Além dos fitoterápicos citados no estudo realizado por AOYAWAMA *et. al.*, mostrou que o gengibre tem um efeito antiemético importante quando utilizado ao longo do tratamento quimioterápico, principalmente durante a fase aguda do tratamento (AOYAWAMA, *et. al.*, 2019).

Na busca por conforto como o citado, fica evidente que há uma alta incidência da

utilização de medicina complementar e alternativa por pacientes com câncer. No entanto, foi constatado também que estes pacientes não possuem conhecimento suficiente para compreender as interações que podem acontecer entre os fitoterápicos e as drogas convencionais. Reforçando a importância de se realizar um trabalho educativo mais frequente com os pacientes a fim de evitar que eles utilizem substâncias sem o consentimento do médico que os acompanha (LAGIN; *et. al.*, 2018).

Os fatores comunicação e conhecimento foram amplamente discutidos nos estudos selecionados. Apesar dos fitoterápicos serem submetidos a avaliações quanto a sua eficácia, qualidade e segurança, é fundamental que os profissionais de saúde busquem se cercar do máximo de informações sobre o comportamento dos pacientes durante o tratamento oncológico. O paciente deve ser questionado e orientado sobre a necessidade de se haver transparência quanto ao uso de medicamentos alternativos, especialmente durante a quimioterapia, pois assim, os fitoterápicos podem ser utilizados de forma racional, e principalmente passam a ser utilizados com a finalidade profilática, curativa ou paliativa que lhes são atribuídas (COSTA, *et. al.*, 2018); (MONTEIRO, 2019).

CONCLUSÃO

O uso alternativo de fitoterápicos é uma realidade e assim sendo é fundamental que os profissionais da saúde busquem formas práticas de promover e garantir a qualidade de vida e a saúde integral dos pacientes em tratamento quimioterápico

Além disso, é importante a criação de diretrizes e planos terapêuticos, voltados à promoção do uso racional de terapias alternativas em pacientes oncológicos, considerando especialmente que as razões que levam à busca pelo uso destas substâncias a necessidade de obter qualidade de vida e bem-estar, além de estimular o sistema imunológico e manter a esperança e controle dos cuidados prestados durante a doença.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Luciana Nalone; *et. al.* Uso de plantas medicinais e fitoterápicos por pacientes submetidos a tratamento antineoplásico no serviço de saúde privado no estado de Sergipe, Brasil. **Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde - UNIT**. 2018; 5(1), 163. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/5582>

AWOYAMA, Bianca Mobbile; *et. al.* Efeito antimético do gengibre (*zingiber officinale roscoe*) em pacientes em quimioterapia. **Rev Ciên Saúde**. 2019; 4(3): 37-44. Disponível em: <https://revistaeletronicafunvic.org/index.php/c14ffd10/article/view/160>.

CAURIO, Fernanda Vargas Schmitt. **Análise da utilização de fitoterápicos por pacientes oncológicos em Santa Cruz do Sul** (trabalho de conclusão de curso). Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul. 2017. Disponível em: <https://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/2842/1/Fernanda%20Vargas%20Schmitt%20Caurio.pdf>.

CHENG, Yung-Yi; HSIE, Chen-Hsi; TSAI, Tung-Hu. Concurrent administration of anticancer chemotherapy drug and herbal medicine on the perspective of pharmacokinetics. **Journal of Food and Drug Analysis**. 2020;26(2):588-595.

COSTA, Thalia Amannara Melo da; *et. al.* A utilização de medicamentos fitoterápicos na oncologia. **International Journal of Nutrology**. 2018; 11(01): 324-327. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1674345>.

EFFERTH Thomas. Integration of phytochemicals and phytotherapy into cancer precision medicine. **Oncotarget**. 2017; 8: 50284-50304. Retrieved from <https://www.oncotarget.com/article/17466/text/>

KWON, Chan-Young; *et. al.* Effectiveness and safety of herbal medicine for cancer-related fatigue in lung cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. **Online Library**. 2020; 35(2):751-770. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ptr.6860>.

LAGIN, Helene; *et. al.* Prevalence of herbal medicine (HM) use among breast cancer patients treated with chemotherapy, hormone therapy, or targeted therapy. **Journal of Clinical Oncology**. 2018; 36(15). Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e13108

MONTEIRO, Camila Ribeiro de Arruda; *et. al.* Uso de fitoterápicos em pacientes com câncer na região do Grande ABC. **Clin Onc Let**. 2020; Ahead of Print. Disponível em: <https://www.clinicaloncologyletters.com/article/10.4322/col.2019.001/pdf/col-0-AheadOfPrint-5f108e860e8825c3075a5963.pdf>.

NASCIMENTO, Bruna Pereira do; *et. al.* Análise do uso de fitoterápicos e plantas medicinais por pacientes com câncer de mama. **Biosaúde**. 2019; 21(1):17-24. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/38847>.

PINTO, Anne-Laure; *et. al.* Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. **Med Oncol**. 2019; 36(45). Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-019-1267-z>.

PINTO, Evanilson Gomes; CAVALCANTE, Felipe Sant'Anna; LIMA, Renato Abreu. **Um estudo bibliográfico sobre plantas medicinais utilizadas no tratamento oncológico**. 2021. 8(1):200-214. Disponível em: <https://periodicos.ufam.edu.br/index.php/educamazonia/article/view/8412/5993>

RODRIGUES, Claudiana Laureano; GUSMAN, Grasielle. Uso de terapias alternativas e complementares por pacientes oncológicos em quimioterapia. **Revista Científica Univiçosa**. 2018; 10(1):315-320. Disponível em: <https://academico.univicosa.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/download/1056/1364>.

SAMUELS, Noah; BEN-ARYE, Eran. Exploring Herbal Medicine useduring palliative cancer care. The integrative physician as a facilitator of Pharmacist-Patient-Oncologist communication. **Pharmaceuticals**. 2020 13:455. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/347614743_Exploring_Herbal_Medicine_Use_during_Palliative_Cancer_Care_The_Integrative_Physician_as_a_Facilitator_of_Pharmacist-Patient-Oncologist_Communication.

SCHALCH, Isabel Santi. **A fitoterapia como opção terapêutica complementar em pacientes oncológicos** (trabalho de conclusão de curso). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo. 2019. Disponível em: <http://dspace.mackenzie.br/bitstream/handle/10899/20876/Isabel%20Santi%20Schalch.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

EXPRESSÃO DO GENE SUPRESSOR TUMORAL p53 E SUA IMPORTÂNCIA EM NEOPLASIAS HUMANAS

Data de aceite: 01/06/2021

Data de submissão: 07/03/2021

Irani Barbosa de Lima

Discente de Farmácia do Centro Universitário
UNIFAVIP I Wyden
Caruaru – PE
<http://lattes.cnpq.br/2729166022203965>

Luan Gustavo da Silva

Discente de Farmácia da Faculdade Integrada
Ceta
Garanhuns – PE
<http://lattes.cnpq.br/2706506987766867>

Tadeu José da Silva Peixoto Sobrinho

Professor Doutor do Núcleo de Saúde, Centro
Universitário UNIFAVIP I Wyden
Caruaru, PE – Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2890442351929071>

RESUMO: **Introdução:** O câncer origina-se de uma única célula que sofreu mutação, teve multiplicação por processos de mitoses e suas descendentes foram acumulando outras mutações até originarem uma célula cancerosa. O grupo de genes envolvidos na carcinogênese são denominados de genes supressores tumorais, os quais parecem agir normalmente, como reguladores da proliferação celular e, um dos mais importantes para o estudo acadêmico, é o gene supressor tumoral p53. O presente trabalho tem como objetivo trazer maiores conhecimentos sobre a atividade da proteína p53 em células tumorais. **Metodologia:** Trata-se

de uma revisão narrativa, descritiva, executado através do levantamento de trabalhos em bases de dados científicas. **Resultados e discussão:** A importância do gene p53 vem sendo mencionada e evidenciada em diferentes estudos e pesquisas científicas. Os avanços moleculares vêm possibilitando cada vez mais o detalhamento da organização e o funcionamento do genoma humano. Nos processos de carcinogênese, o gene p53 é o mais conhecido por sua importância dentre os supressores tumorais, conhecer seus mecanismos de ação representa uma grande etapa no avanço para se entender os aspectos da biologia molecular relacionada ao câncer. **Considerações finais:** O gene p53 tem relevante importância para o diagnóstico precoce do câncer, por ser o encarregado de manter a integridade celular durante o ciclo de proliferação da célula e alguma alteração é hipótese de uma proliferação anormal revelando uma neoplasia.

PALAVRAS-CHAVE: *Carcinogênese. Gene p53. Neoplasia. Supressor de tumor.*

EXPRESSION OF THE TUMOR SUPPRESSOR GENE P53 AND ITS IMPORTANCE IN HUMAN NEOPLASMS

ABSTRACT: **Introduction:** Cancer originates from a single cell that has mutated, multiplied by mitosis processes and its descendants have accumulated other mutations until they originate a cancer cell. The group of genes involved in carcinogenesis are called tumor suppressor genes, which seem to act normally, as regulators of cell proliferation and, one of the most important for academic study, is the tumor suppressor gene p53. The present work aims to bring more

knowledge about the activity of p53 protein in tumor cells. **Methodology:** This is a descriptive narrative revision, carried out through the survey of works in scientific databases. **Results and discussion:** The importance of the p53 gene has been mentioned and evidenced in different studies and scientific research. Molecular advances have increasingly made it possible to detail the organization and functioning of the human genome. In carcinogenesis processes, the p53 gene is best known for its importance among tumor suppressors, knowing its mechanisms of action represents a major step in the advance to understand the aspects of molecular biology related to cancer. **Final considerations:** The p53 gene is relevant for the early diagnosis of cancer, as it is responsible for maintaining cell integrity during the cell proliferation cycle and some alteration is the hypothesis of an abnormal proliferation revealing a neoplasm.

KEYWORDS: *Carcinogenesis. Neoplasm. p53 gene. Tumor suppressor.*

1 | INTRODUÇÃO

As neoplasias podem ser classificadas como benignas, quando a massa celular tem crescimento de forma organizada, lenta e com limites bem nítidos e malignas, que possuem grande autonomia sobre seu crescimento e são capazes de provocar metástases, isto é, implantação de um foco tumoral à distância do tumor original, além de serem resistentes ao tratamento e causar a morte do hospedeiro (THULER, 2012).

A neoplasia maligna ou câncer tem origem em única célula que sofreu sucessivas mutações e mitoses até originarem uma massa anormal de tecido com crescimento não autolimitado. Os tumores compõem um conjunto de mais de 100 patologias que podem ser hereditários (as mutações são transmitidas pela linhagem germinativa), porém, a grande maioria dos casos ocorre de forma esporádica (THULER, 2012).

Para evitar que a célula desenvolva anormalidade, o ciclo celular possui um rígido controle para que as células mantenham a organização normal. Contudo, as células neoplásicas não participam dessa cooperação, pois são células que apresentam segmentos do DNA danificados e que, por essa razão, não possuem os mecanismos de controle (LOPES et al., 2002).

A carcinogênese é um processo de alta complexidade onde muitos genes estão implicados na formação de tumores, sobretudo, aqueles envolvidos com o controle do ciclo celular, regulação da estabilidade e reparação do DNA, apoptose, imunidade e quimiorresistência às drogas. Nestas células, as funções celulares que estariam sob controle rígido, passam a ser realizadas de maneira desordenada, provocando uma expressão exagerada de proteínas responsáveis pela mitose. Neste sentido, os oncogenes e anti-oncogenes (ou genes supressores tumorais) estão envolvidos na regulação da proliferação celular (CAVALCANTI JÚNIOR et al., 2002).

Os genes supressores tumorais são genes recessivos, ou seja, o efeito cancerígeno só se apresenta quando eles estão ausentes ou são defeituosos nos dois cromossomos.

Como exemplo, podemos citar o gene RD, p53, p16, BRCA1, BRCA2, APC e VHL (LOPES et al., 2002). A mutação ou inativação do gene supressor tumoral p53, que codifica a proteína p53, está implicada no surgimento do câncer, por levar a um aumento de uma população celular com maior instabilidade genética.

Os oncogenes são derivados de genes dominantes normais denominados proto-oncogenes que codificam proteínas as quais propiciam a perda do controle sobre o ciclo mitótico, dividindo-se continuamente até tornarem-se células cancerígenas. Dentre os oncogenes, uns dos mais estudados é o oncogene ras, com suas variantes H-ras, K-ras e N-ras (LOPES et al., 2002).

Os marcadores tumorais são substâncias, geralmente proteicas, produzidas pelo tumor, sangue ou em outros fluidos corporais, e a sua detecção ou alteração na concentração está relacionada com a origem e o desenvolvimento de células neoplásicas, podendo ser produzidos pelo tecido tumoral ou, de forma alternativa, pelo paciente em resposta ao surgimento do tumor. Esta característica é bastante útil em análises clínicas, podendo diferenciar os tecidos normais dos tecidos neoplásicos (ALMEIDA et al., 2007).

Na clínica, esses marcadores contribuem para o diagnóstico precoce, avaliação de resposta terapêutica, acompanhamento e prognósticos, além de ser específico para o tecido afetado e ter meia-vida curta, possibilitando acompanhar a evolução do tumor. Esses marcadores podem ser determinados por meios de testes bioquímicos ou imuno-histoquímicos de tecidos e sangue, bem como para a pesquisa de oncogenes, genes supressores tumorais e alterações genéticas (ALMEIDA et al., 2007).

Este trabalho tem como objetivo abordar a estrutura molecular, expressão gênica, mutação, polimorfismos e o papel do gene supressor tumoral p53 no surgimento e possível tratamento/acompanhamento do câncer.

2 | METODOLOGIA

Trata-se de um trabalho de revisão narrativa realizada nas bases de dados SciELO Brasil (<https://scielo.org/pt/>) e Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/?hl=pt>). A pesquisa foi realizada em outubro de 2020 e foram usados os seguintes descritores no levantamento: “gene p53” e “supressor tumoral”. Como critérios de elegibilidade foram usados: trabalhos na íntegra, no idioma português e disponíveis eletronicamente. Foram excluídos os editoriais, resumos, relatos de experiência, comentários e opiniões.

Inicialmente, ocorreu à leitura dos títulos e resumos, buscando identificar a sua relevância para a pesquisa e adequação quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Nas bases de dados foram encontrados 14 artigos, no entanto, oito compuseram os critérios de inclusão.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O gene supressor tumoral p53 está localizado no braço curto do cromossomo 17 (17p13.1) e seu produto de transcrição é uma fosfoproteína nuclear de 53 kDa, chamada proteína p53 (TORRES et al., 2020). Ela é constituída por 393 resíduos de aminoácidos em sua forma funcionalmente ativa e possui quatro domínios com funções distintas. Esses domínios têm diversas funcionalidades, dentre elas: regular a expressão de genes do ciclo celular e da apoptose; possibilitar a ligação da p53 em sítios específicos do DNA; formar tetrâmeros da p53 que tem a função de se ligar ao domínio central de ligação do DNA, impedindo sua interação com genes relacionados com a supressão ou apoptose (ARRUDA et al., 2008).

A proteína p53, descrita em 1979, forma um complexo com o antígeno T do vírus símio 40 (SV-40), sendo conhecida como proteína oncogênica e, apenas em 1989, como supressor tumoral. A p53 na sua forma ativa possui meia-vida curta, em torno de 6 minutos, fazendo com que seja difícil sua detecção devido a degradação; porém, a forma mutada ou inativa da p53 pode-se acumular no núcleo celular, sendo possível ser detectado por imuno-histoquímica. Atualmente, a proteínas p53 é conhecida como “guardiã do genoma”, referenciando-se a decorrente função de monitorar a integridade do genoma e impedir a multiplicação das células cujo DNA sofreu mutação (CUNHA et al., 2014).

A elevação dos níveis da proteína p53 pode estar diretamente relacionada com a hereditariedade dos carcinomas, pressupondo a predisposição no desenvolvimento neoplasias em diversos tecidos. A p53 sofre fosforilação quando a concentração nuclear está elevada, podendo ocorrer pela exposição ao estresse celular, sendo que sua ausência mantém os níveis baixos, sem que haja interferência na replicação da célula. Quando a célula sofre agressão por agentes mutagênicos, estes agentes podem desencadear uma cascata de eventos que ativarão a expressão da proteína p53, incluindo condições associadas a iniciação e a progressão do câncer (CUNHA et al., 2014).

Em resposta a essas ações mutagênicas, o ciclo mitótico é inibido no início da fase G1, onde será ativado a expressão do gene de reparo do DNA, corroborando com o impedimento da replicação do erro genético. No começo do ciclo mitótico, o gene p53 ativa o gene p21, induzindo a síntese da proteína p21, proteína que tem com função inibir a ação das quinases dependentes de ciclinas (*Cyclin-dependent kinases*, CDKs), fazendo com que a célula pare na fase G1 até o reparo completo do DNA. A proteína p53 também ativa o gene GADD-45 (*Growth Arrest DNA Damage Inducible*), tendo como ação a correção do dano ao DNA. No entanto, se o dano ao DNA for demasiadamente extenso ao ponto de não permitir o reparo, a proteína p53 ativará os genes envolvidos no mecanismo de apoptose, suprimindo a ação de genes com ação antiapoptótica (ARRUDA et al., 2008).

Nas células cujo gene p53 esteja mutado ou a sua proteína esteja inativada, o reparo do DNA não ocorrerá, sendo estas células geneticamente instáveis e passíveis de sofrer

sucessivas mutações e rearranjos cromossômicos adicionais, desencadeando uma rápida proliferação de clones de células neoplásicas. A proteína p53 é uma molécula que causa importantes alterações na célula e sua concentração e ativação é estritamente regulada.

A manutenção dos baixos níveis dessa proteína ocorre por meio de sua degradação, sendo regulada pelo proto-oncogene MDM2 (Mouse Double Minute 2), pois codifica uma proteína de mesmo nome que é ativada pelo gene p53. A MDM2 se associa ao domínio de transativação de p53 e inibe a transcrição regulatória funcional, induzindo a apoptose e a parada do ciclo celular. A MDM2 é responsável também pela exportação de p53 do núcleo para o citoplasma da célula, onde é degradada por uma via de ubiquitinação. O acúmulo de p53 selvagem também pode ocasionar reposta a danos persistentes do DNA, pressupondo que sua super expressão é um indicador de malignidade (ARRUDA et al., 2008).

A perda da função da proteína p53 pode ser decorrente de alterações gênicas, quando há mutação pontual, sendo a mutação mais encontrada nas neoplasias; a deleção gênica de um ou dois pares de bases do gene p53; e a inserção de nucleotídeos na sequência de DNA. Essa perda de função também se dá pela interação da proteína p53 com proteínas virais, como ocorre com o Vírus Epstein–Barr, onde a proteína viral interage degradando-a, além de inativar outras proteínas regulatórias do ciclo celular, como a proteína MDM2 (*murine doble minute 2*) que é um importante regulador negativo da p53.

As mutações que ocorrem no gene p53, transformam de maneira significativa a expressão da proteína, resultando na sua incapacidade de interferir no ciclo celular ou em ativar a apoptose. Essa forma mutada ainda tem a capacidade de interagir com a proteína selvagem, impedindo a supressão tumoral, fenômeno denominado de “efeito dominante negativo” (CAVALCANTI JÚNIOR et al., 2002).

Porquanto, quando a proteína p53 sofre qualquer mutação por um processo natural, as células com danos no DNA estão propícias a desenvolver a malignidade, mesmo sendo considerado um supressor tumoral, pois sua mutação leva a perda da função. O gene p53, quando sofre alguns tipos de mutação, pode atuar como um oncogene, como um efeito negativo dominante, ou seja, o produto do único alelo mutado interage e inativa o alelo normal, ocasionado a indução do câncer (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

O polimorfismo pode ser compreendido como a mutação que acomete também as células germinativas sendo transmitida a gerações futuras, correspondendo a alternâncias dos nucleotídeos, sendo sua frequência alélica mínima de 2%. O polimorfismo do gene supressor de tumor p53 ocorre por mutação no códon 72 do éxon 4, o qual expressa os aminoácidos prolina (p53Pro) e arginina (p53Arg), sendo extensivamente estudado sua associação com vários cânceres em todo o mundo. A substituição do códon pode causar alterações estruturais da proteína p53, acontecendo o polimorfismo (CUNHA et al., 2014).

A degradação da proteína p53 mediada por proteínas presentes em alguns tipos de vírus, também pode ser compreendida como um fator de risco para o desenvolvimento de tumores. A ocorrência de mutações na proteína do gene p53 causa mais 50% das

neoplasias em humanos, enquanto a sua ausência pode ser responsável por uma doença conhecida como Síndrome de Li-Fraumeni, onde as vítimas são acometidas por alguns tipos de câncer, como câncer de mama, cérebro e leucemia. A inativação da proteína p53 por mutação do seu gene, decorrendo uma instabilidade genética que dará início a neoplasia maligna (CUNHA et al., 2014).

É inegável que o gene p53 vem sendo alvo de estudos e pesquisas no campo do diagnóstico e numa possível profilaxia no uso dessa proteína em pacientes com o gene mutado. Na farmacologia molecular já existe uma progressão no entendimento dos mecanismos bioquímicos de ação da proteína p53 e essa compreensão permitirá identificar os alvos moleculares para a produção de novas drogas, assim como o desenvolvimento de drogas que possam resgatar a função desta proteína danificada, como os peptídeos que restauram a conformação selvagem ou interajam com o domínio da ligação ao DNA, podendo ativar formas mutantes (CAVALCANTI JÚNIOR et al., 2002).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento sobre os mecanismos envolvidos na oncogênese, como a identificação molecular de mutação e os polimorfismos genéticos, traz novas perspectivas para a prevenção e o diagnóstico precoce, além de possíveis terapias gênicas. O referido resumo apontou de forma sucinta a importância do gene supressor tumoral p53 para a neoplasias. A elucidação da expressão e mecanismo de ação da proteína p53 tem possibilitado a compreensão de sua importância nos processos de carcinogênese. Entretanto, as contradições entre as diversas análises e pesquisas impedem o uso desse conhecimento na prática clínica, motivando a necessidade de novas pesquisas que corroborem com o conhecimento das funções biológicas, resultando em diagnósticos precisos, tratamento cada vez mais eficaz e acompanhamentos não invasivo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R. C.; PEDROSA, N. L.; LEITE, J. B. *et al.* **Marcadores tumorais: revisão de literatura.** Revista Brasileira de Cancerologia, 53(3): 305-316, 2007.

ARRUDA, J. T.; BORDIN, B. M.; MIRANDA, L. C. B. *et al.* **Proteína P53 e o Câncer: controvérsias e esperanças.** Revista de Ciências Ambientais e Saúde, 35(1): 123-141, 2008.

CAVALCANTI JÚNIOR, G. B.; KLUMB, C. E.; MAIA, R. C. **P53 e as hemopatias malignas.** Revista Brasileira de Cancerologia, 48(3): 419-27, 2002.

CUNHA, E. A.; BOURROUL, S.; COTRIN, S. S. **Atividade da P53 no desenvolvimento do câncer.** Atas de Ciências da Saúde, 2(3): 1-17, 2014.

FETT-CONTE, A. C.; SALLES, A. B. C. **A importância do gene p53 na carcinogênese humana.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 24(2):85-89, 2002.

LOPES, A. A.; OLIVEIRA, A. M.; PRADO, C. B. C. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, 2(2): 1-7, 2002.

THULER, L. C. S. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Educação. 2ª ed. Rio de Janeiro: Inca, 2012. 129 p.

TORRES, N.M.F. et al. Os papéis do gene p53 e proteína na carcinogênese humana: uma revisão bibliográfica. In: SILVA NETO, B.R. **Medicina: impactos científicos e sociais e orientação a problemas nas diversas áreas de saúde.** Ponta Grossa: Atena, 2020. Cap. 17, pp. 129-140. DOI 10.22533/at.ed.275202406

CAPÍTULO 18

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES DO AMAPÁ DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER NOS ANOS DE 2008 A 2015

Data de aceite: 01/06/2021

João Lucas Silva de Luna

Departamento de Análises Clínicas, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal, Brasil

Gisele da Silva Rodrigues

Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá
Macapá, Amapá, Brasil

Alberto Gomes Tavares Júnior

Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá
Macapá, Amapá, Brasil

José Queiroz Filho

Departamento de Análises Clínicas, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal, Brasil

Rafael Lima Resque

Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá
Macapá, Amapá, Brasil

Madson Ralide Fonseca Gomes

Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá
Macapá, Amapá, Brasil

Janaina Cristiana de Oliveira Crispim Freitas

Departamento de Análises Clínicas, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal, Brasil

Érika Rodrigues Guimarães Costa

Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá
Macapá, Amapá, Brasil

Deyse de Souza Dantas

Departamento de Análises Clínicas, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Natal, Brasil
Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá
Macapá, Amapá, Brasil

RESUMO: Introdução: No Amapá, observa-se uma escassez de informações quanto ao número de casos de câncer infantojuvenil. Portanto, a investigação dos aspectos epidemiológicos representa informações relevantes para elaboração de medidas de intervenção do estado. Objetivo: Realizar um levantamento epidemiológico com as crianças e adolescentes do Amapá diagnosticadas com câncer até 2015. Método: O trabalho tratou-se do tipo descritivo, transversal e quantitativo. Foram incluídos pacientes na faixa etária de 0 a 16 anos, crianças e adolescentes habitantes no Amapá encaminhadas para o Hospital Santa Marcelina

atendidas de 2008 a 2015. Os dados foram expressos em valor relativo e absoluto analisados. O estudo foi desenvolvido em duas etapas: coleta de informações e o tratamento, análise e discussão, respectivamente. Resultados: O número de pacientes do Amapá atendidos no Hospital Santa Marcelina no período de 2008 a 2015 totalizou 88, sendo 48 pacientes do sexo masculino (54,54%) e 40 do sexo feminino (45,46%). Os resultados obtidos mostram que uma prevalência do sexo masculino e de menor idade (0 a 5 anos) foi observada dentre os atendidos, além dos pacientes ausentes de neoplasias (17 casos) que foram encaminhados por falta de diagnóstico confirmatório no Amapá. Quanto aos tipos de câncer, houve um predomínio de casos de leucemia com 49 diagnósticos. Conclusão: Há a necessidade de o estado do Amapá investir em exames de triagem e em treinamento de profissionais. Esta pesquisa poderá contribuir oferecendo informações básicas para a futura implantação de políticas públicas direcionadas a essa população no estado.

PALAVRAS-CHAVE: Amapá, câncer infanto-juvenil, Região Norte.

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS FROM AMAPÁ DIAGNOSED WITH CANCER IN THE YEARS 2008 TO 2015

ABSTRACT: Introduction: In Amapá, there is a lack of information regarding the number of cases of childhood and juvenile cancer. Therefore, the investigation of epidemiological aspects represents relevant information for the elaboration of state intervention measures. Objective: To carry out an epidemiological survey with children and adolescents in Amapá diagnosed with cancer by 2015. Method: The work was of a descriptive, transversal and quantitative type. Patients aged 0 to 16 years, children and adolescents living in Amapá, referred to the Hospital Santa Marcelina, attended from 2008 to 2015 were included. The data were expressed in relative and absolute values analyzed. The study was developed in two stages: information collection and treatment, analysis and discussion, respectively. Results: The number of patients from Amapá treated at Hospital Santa Marcelina in the period from 2008 to 2015 totaled 88, with 48 male patients (54.54%) and 40 female (45.46%). The results obtained show that a prevalence of males and younger (0 to 5 years) was observed among those attended, in addition to patients absent from neoplasms (17 cases) who were referred for lack of confirmatory diagnosis in Amapá. As for the types of cancer, there was a predominance of leukemia cases with 49 diagnoses. Conclusion: There is a need for the state of Amapá to invest in screening tests and training of professionals. This research may contribute by providing basic information for the future implementation of public policies directed at this population in the state.

KEYWORDS: Amapá, childhood and juvenile cancer, North.

INTRODUÇÃO

O câncer tornou-se uma doença que alcançou níveis problemáticos de saúde pública de maneira inquestionável, e trata-se de uma proliferação desordenada de células anormais, além disso, é uma patologia de origem multifatorial. Se comparados pacientes adultos e infanto-juvenis, as neoplasias são diferenciadas, isto se dá pelas características clínicas, histológicas e biológicas contrastantes nos grupos envolvidos.

No Amapá, observa-se uma escassez de informações quanto ao número de casos de câncer infanto-juvenil e fatores relacionados. As estatísticas federais não apresentam pacientes com neoplasia no estado, o que é desconforme com a realidade. O não abastecimento dos bancos de dados estadual referente aos pacientes oncológicos infanto-juvenis reflete na falta de tratamento adequado para os mesmos, enquanto que no resto do Brasil existem serviços de referência no tratamento da doença. O Hospital da Criança e do Adolescente e Pronto Atendimento Infantil (HCA/PAI) é a unidade indicada para os casos de tumores pediátricos do estado, que em função da deficiência na assistência básica de saúde não fornece meios para o diagnóstico precoce destes.

Visto este cenário, é essencial a promoção de recursos objetivando orientar estratégias de prevenção e controle do câncer infanto-juvenil, o que sugere informações de qualidade acerca do perfil epidemiológico da doença, possibilitando uma melhor interpretação da mesma e de seus fatores determinantes além de avaliar a qualidade da assistência básica com os pacientes pediátricos. Vale ressaltar que do ponto de vista clínico, os tumores pediátricos são mais invasivos em relação aos tumores em adultos, entretanto respondem melhor ao tratamento, o que justifica a importância do diagnóstico precoce.

Sendo assim, a investigação dos aspectos epidemiológicos das crianças e adolescentes acometidos por esta doença podem representar informações significativas na elaboração de medidas de intervenção e controle dos serviços de saúde do estado do Amapá.

MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo

O trabalho tratou-se do tipo descritivo, transversal e quantitativo que foi desenvolvido através de coleta de dados junto ao Hospital Santa Marcelina - SP, responsável pelo tratamento pediátrico de pacientes do estado do Amapá.

A população estudada foi todas as crianças acometidas com neoplasias no estado do Amapá entre os anos de 2008 a 2015 que foram enviadas para o Hospital Santa Marcelina-SP. A amostra para o estudo abrangeu pacientes de ambos os sexos, entre 0 e 16 anos.

Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes na faixa etária de 0 a 16 anos, crianças e adolescentes habitantes no Amapá encaminhadas para o Hospital Santa Marcelina e que tenham sido atendidas no período de 2008 a 2015.

Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com faixa etária superior a 16 anos, crianças e adolescentes encaminhados por serviços de saúde de outros estados para o Hospital Santa Marcelina e que tenham sido atendidas antes do ano de 2008, ou após 2015.

Coleta dos dados/métodos

A coleta de dados realizou-se através de contato com a Oncologia Pediátrica do Hospital Santa Marcelina - SP para identificação dessas crianças e adolescentes.

Análise dos dados

Os dados foram expressos em valor relativo e absoluto analisados. Para garantir a legitimidade dos resultados usou-se o programa estatístico Prism 5 neste estudo.

Uso dos dados

O estudo foi desenvolvido em duas etapas. A primeira delas tratou-se da coleta de informações disponíveis pelo setor de Oncologia Pediátrica do Hospital Santa Marcelina – SP, que consistiu no número de pacientes atendidos durante o período delimitado, o tipo de câncer, sexo e idade dos mesmos.

Na segunda etapa foi realizado o tratamento dos dados coletados, a análise e discussão dos mesmos.

Considerações éticas

Em concordância com a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Ministério da Saúde, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil, diante da aprovação do mesmo, o projeto foi sujeitado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amapá, o qual foi aceito sob o número do CAAE: 61775916.4.0000.0003 e data de aprovação do CEP: 21/11/2017. Então foi iniciada a pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O número de pacientes do Amapá atendidos no Hospital Santa Marcelina no período de 2008 a 2015 totalizou 88, sendo 48 pacientes do sexo masculino (54,54%) e 40 do sexo feminino (45,46%) (**Tabela 1**).

Sexo	Nº de pacientes	Percentual
Masculino	48	54,54%
Feminino	40	46,46%

Tabela 1 – Número absoluto e relativo de pacientes femininos e masculinos do Amapá atendidos no Hospital Santa Marcelina entre 2008 e 2015.

Fonte: Autoria Própria.

A existência de registro de pacientes oncológicos infanto-juvenis do Amapá no Hospital Santa Marcelina em São Paulo contradiz a ausência de notificações junto à Secretaria de Saúde do Estado do Amapá (SESA-AP), pois ao acessar a página de informações epidemiológicas disponível no site da secretaria (www.saude.ap.gov.br/informes.php) não é encontrado qualquer dado epidemiológico comprovando a existência de crianças e adolescentes com câncer no estado.

Quando comparado com outros trabalhos de mesmo cunho disponíveis na literatura, há em concordância a predominância de casos masculinos [1-5] (**Tabela 1**). Sendo a proporção de câncer entre pacientes do sexo masculino e feminino no presente estudo de 1,2:1. Essa predominância no sexo masculino não possui uma justificativa exata, foi levada a possibilidade de cunho genético envolvido, como predisposições associadas ao cromossomo X ou uma fragilidade constitucional do gênero [1].

Quanto aos tipos de câncer, na Tabela 3 pode-se observar um predomínio de casos de leucemia com 49 diagnósticos, mais da metade do total de casos, seguido dos pacientes que foram encaminhados para o hospital com a suspeita, no entanto não foram diagnosticados com neoplasia, denominados “não neoplásicos”, com 17 casos. Além disso, ocorreu, nesse período, 10 casos de linfomas e 4 de tumores no Sistema Nervoso Central. Juntos esses casos têm representatividade de mais de 90% dos casos de pacientes do Amapá atendidos no Hospital Santa Marcelina, ressaltando a importância de ter-se uma maior atenção voltada para os casos de câncer nesses sistemas mais predominantes em crianças e adolescentes em solo amapaense.

Tipo de câncer	Nº de casos	Percentual
Leucemia	49	55,70%
Não neoplásico	17	19,30%
Linfoma	10	11,36%
Tumor no SNC	04	4,54%
Tumor ósseo	03	3,40%
Tumor hepático	02	2,27%
Tumor de células germinativas	01	1,13%
Tumor renal	01	1,13%
Outros	01	1,13%

Tabela 2 – Tipos de câncer diagnosticados em pacientes do Amapá no Hospital Santa Marcelina entre 2008 e 2015 e número de casos por tipo.

Fonte: Autoria Própria.

Os dados coletados ainda coincidem com a literatura, onde é unânime a concordância entre os autores quanto à prevalência das leucemias como principais responsáveis pelos casos de câncer em crianças e adolescentes [1-11] (**Gráfico 4**). Foi realizado um estudo no

qual mostrou que as crianças que moravam próximo às linhas de energia elétrica em São Paulo apresentaram uma maior incidência de leucemia [6].

Ainda refletindo a realidade do Brasil, um país em desenvolvimento, o segundo tipo de neoplasia mais prevalente no estudo tratou-se dos linfomas, isso também foi afirmado por [3,15], (**Gráfico 4**). O estudo [13] concluiu que apesar dos linfomas não possuírem causa definida pode haver uma correlação com diversos fatores, dentre eles, anormalidades genéticas e transtornos imunológicos; além disso, o número significativo de casos no presente estudo pode estar relacionado com a maior incidência deste tipo de câncer em populações pertencentes a países com baixos níveis sociais e econômicos, como Kuwait, Costa Rica e Brasil [3-4].

Os estudos [3,15], também afirmam que em países tidos como “em desenvolvimento” o terceiro câncer mais prevalentes em crianças e adolescentes são os tumores no Sistema Nervoso Central, isto se confirma no trabalho em questão onde tumores desse tipo ocuparam a terceira posição (**Gráfico 4**). Quando avaliado apenas tumores sólidos, os tumores no SNC são responsáveis pelo maior número de casos, além disto, esses tumores, quando comparado com os de adultos, apresentam crescimento mais acelerado, a razão para isso se dá na maioria das células estarem em fase de multiplicação [14]. Outro dado importante e que deve ser destacado é o número de pacientes não neoplásicos que foram encaminhados ao Hospital em questão (**Gráfico 5**), possivelmente, devido à suspeita diagnóstica de um médico do Amapá. O estado do Amapá encaminha seus pacientes oncológicos infanto-juvenis para tratamento fora do estado, pois o mesmo não possui estrutura para realização de acompanhamento e tratamento local desses pacientes. O método usado para esse encaminhamento é o Programa de Tratamento Fora do Domicílio (PTFD) instituído pela Portaria nº55 de 1999 da Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde e inicia-se com o encaminhamento do médico para o PTFD, com isso, é gerado um processo na Secretaria de Saúde do Estado e então começa a busca por leito em hospitais, a ausência de pactuação entre o estado e um hospital específico torna essa busca mais difícil, dependendo da disponibilidade de leitos do local no momento da busca.

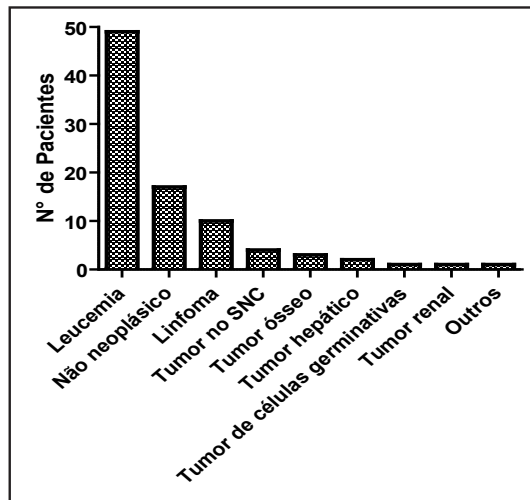


Gráfico 4 – Tipos de câncer diagnosticados em pacientes do Amapá e número de casos por tipo atendidos no Hospital Santa Marcelina entre 2008 e 2015.

Fonte: Autoria Própria.

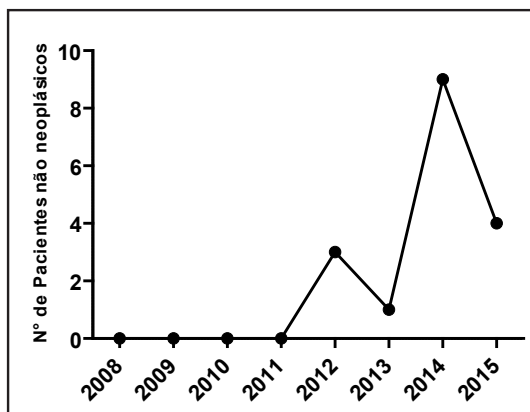


Gráfico 5 – Número de pacientes não neoplásicos do Amapá encaminhados por ano ao Hospital Santa Marcelina no período de 2008 a 2015.

Fonte: Autoria Própria.

Outro ponto crucial é o gasto realizado pelo PTFD em casos em que o diagnóstico foi negativo (não neoplásico), pois este recurso poderia custear o tratamento de outros pacientes com diagnóstico positivo. Esse número de casos “suspeitos” poderia ser sanado, ou ao menos reduzido, se o estado possuísse métodos de diagnóstico diferencial, como o mielograma. O custo do mielograma para o Sistema Único de Saúde (SUS) sai a 5 reais e 79 centavos por exame [15]. Em contraste, o custeio de um paciente com suspeita de câncer que é encaminhado para fora do estado por meio do PTFD vai desde as passagens aéreas de ida e volta, do paciente e do acompanhante, até as necessidades no local,

estadia, transporte e alimentação de ambos [16], esse custeio é financiado pelo Governo Federal com contrapartida estadual.

Visto isso, é necessário investimentos para que esses pacientes saiam do estado para tratamento, já com diagnóstico em mãos, reduzindo custos financeiros futuros. No entanto, a realidade hoje, mostra que uma deputada federal do estado do Amapá encaminhou uma emenda parlamentar ao hospital Santa Marcelina [17], sendo a justificativa usada o número de crianças do Amapá atendidas pelo mesmo, com isso, a tendência para o futuro poderá ser o aumento no atendimento desses pacientes não neoplásicos em São Paulo, acarretando em um aumento nos gastos com o PTFD para o estado do Amapá e Governo Federal.

Quanto ao número de casos por faixa etária, as Tabelas 4 e 5 mostram que as crianças apresentam maior prevalência, quando comparados com adolescentes.

Faixa etária	Nº de pacientes	Percentual
0 a 5 anos	43	48,86%
6 a 10 anos	24	27,28%
11 a 16 anos	21	23,86%

Tabela 3 – Número por faixa etária de pacientes do Amapá atendidos entre 2008 e 2015 no Hospital Santa Marcelina.

Fonte: Autoria Própria.

	Nº de pacientes	Percentual
Crianças (0 a 12 anos)	73	82,95%
Adolescentes (13 a 16 anos)	15	17,05%

Tabela 4 – Número de crianças e de adolescentes do Amapá atendidos no Hospital Santa Marcelina no período de 2008 a 2015.

Fonte: Autoria Própria.

Assim como em estudos disponíveis na literatura, quando dividido o número de casos de câncer segundo a idade do paciente, tem-se o predomínio de crianças, principalmente em faixas etárias baixas, normalmente entre 0 e 4 ou 5 anos [18,19] de acordo com o Gráfico 6. Foi frisado as características do câncer na infância e em como ele se difere do câncer no adulto onde a incidência aumenta com o decorrer da idade, já no câncer infanto-juvenil, a relação de números de caso pela faixa etária é invertida. Quanto mais novo o paciente, maior a sua predisposição [20].

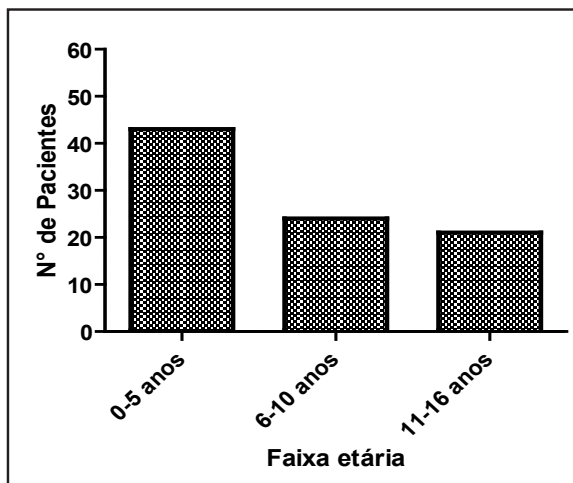


Gráfico 6 – Número por faixa etária de pacientes do Amapá atendidos entre 2008 e 2015 no Hospital Santa Marcelina.

Fonte: Autoria Própria.

Quanto ao ano do atendimento, nota-se na Tabela 6 um maior número de atendimentos nos dois últimos anos (2014 e 2015) que juntos representam mais de 60% dos pacientes atendidos no período estipulado, isso pode ser explicado devido ao hospital já receber crianças do Amapá há 8 anos e o Programa de Tratamento Fora do Domicílio já conhecer a disponibilidade de leitos da instituição, recorrendo primeiramente a ela.

Ano	Nº de atendimentos	Percentual
2008	01	1,13%
2009	01	1,13%
2010	04	4,54%
2011	08	9,09%
2012	13	14,77%
2013	07	7,95%
2014	32	36,36%
2015	22	25,00%

Tabela 5 – Número de pacientes do Amapá atendidos por ano no Hospital Santa Marcelina entre 2008 e 2015.

Fonte: Autoria Própria.

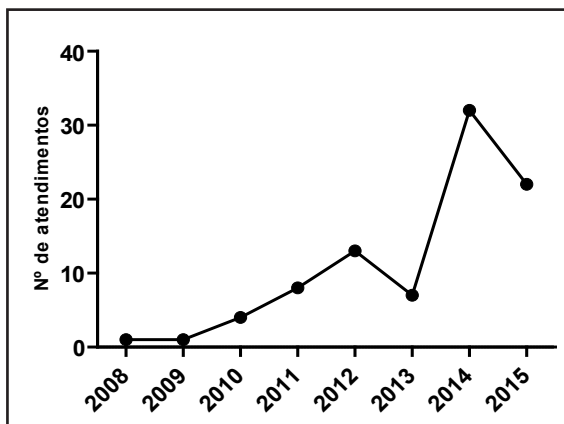


Gráfico 7 – Número de atendimentos por ano de pacientes do Amapá no Hospital Santa Marcelina entre 2008 e 2015.

Fonte: Autoria Própria.

É notória a ausência de linearidade no número de casos por ano no presente estudo (**Gráfico 7**). Uma explicação para isso pode ser encontrada no fato de o estado do Amapá não ter pactuação com nenhum Hospital em exato. Nisso os pacientes são encaminhados para diferentes hospitais, variando conforme o número de leitos disponíveis, dentre eles o Hospital Santa Marcelina em São Paulo. Sendo assim para ter-se a real situação do número de pacientes infanto-juvenis com câncer do Amapá seria necessária a coleta de dados diretamente do órgão responsável por esse encaminhamento, no caso, o PTFD. No decorrer do estudo houve-se tentativas para essa coleta de informações junto ao órgão local, no entanto, não obteve-se resposta do mesmo até o presente momento; mesmo com a Lei de Acesso à Informação [21]; existindo, nota-se a dificuldade na publicidade de informações.

Ano	Tipo de câncer	Nº de casos	Percentual
2008	Tumor no SNC	01	100%
2009	Leucemia	01	100%
2010	Leucemia	03	75%
	Linfoma	01	25%
2011	Leucemia	08	100%
2012	Leucemia	09	69,23%
	Não neoplásico	03	23,08%
	Tumor no SNC	01	7,69%
2013	Leucemia	04	57,15%
	Linfoma	01	14,28%
	Outro	01	14,28%
	Não neoplásico	01	14,28%

2014	Leucemia	14	43,75%
	Não neoplásico	09	28,13%
	Linfoma	05	15,63%
	Tumor ósseo	02	6,25%
	Tumor renal	01	3,12%
	Tumor hepático	01	3,12%
2015	Leucemia	10	45,45%
	Não neoplásicos	04	18,18%
	Linfoma	03	13,64%
	Tumor no SNC	02	9,09%
	Tumor hepático	01	4,54%
	Tumor ósseo	01	4,54%
	Tumor de células germinativas	01	4,54%

Tabela 6 – Tipos de câncer e número de casos diagnosticados em pacientes do Amapá no Hospital Santa Marcelina por ano no período de 2008 a 2015.

Fonte: Autoria Própria.

Nota-se na Tabela 6 que o predomínio das leucemias permanece quando se avalia os casos por ano, com exceção do ano de 2008, isto pode estar relacionado com o que foi discutido parágrafos acima quanto ao encaminhamento das crianças para outros hospitais além do Hospital Santa Marcelina. O estudo [22], fala sobre a possível relação entre a exposição da mãe a xenobióticos durante o período embrionário como um fator de risco para criança, principalmente em faixa etária precoce e fatores ambientais, como a ocupação paterna, podem ter caráter genotóxico interligado ao desenvolvimento de leucemia na criança. Visto que no estado do Amapá encontram-se diversos relatos de exposição a agentes químicos, é necessária a realização de mais estudos para a busca de possíveis correlações entre esses fatores.

Ano	Sexo masculino		Sexo feminino	
	Nº de pacientes	Percentual	Nº de pacientes	Percentual
2008	00	0%	01	100%
2009	00	0%	01	100%
2010	03	75%	01	25%
2011	04	50%	04	50%
2012	04	30,77%	09	69,23%
2013	03	42,86%	04	57,14%
2014	21	65,63%	11	34,37%
2015	13	59,09%	09	40,91%

Tabela 7 – Número de pacientes masculinos e femininos atendidos por ano no decorrer de 2008 a 2015 no Hospital Santa Marcelina.

Fonte: Autoria Própria.

Quando observado o número de casos masculinos e femininos por ano isolado (**Tabela 7 e Gráfico 8**), notamos que não há o predomínio de pacientes masculinos em

todos anos, nos anos de 2008, 2009, 2012 e 2013, o percentual de pacientes do sexo feminino superou o do sexo masculino. Isso difere com diversas literaturas que afirmam a prevalência de câncer infanto-juvenil em pacientes masculinos [1-4].

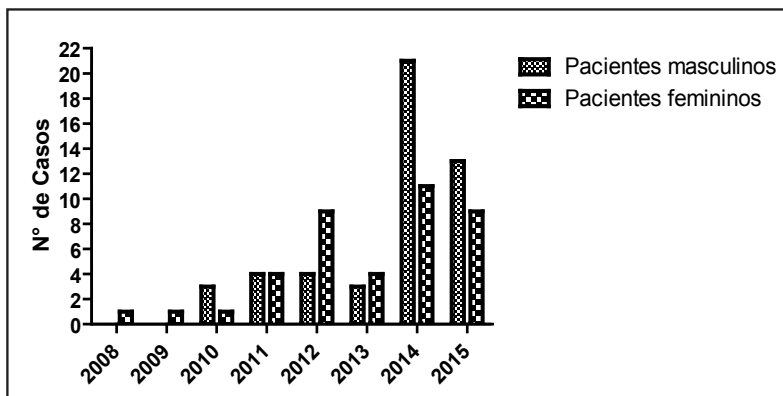


Gráfico 8 – Número de pacientes do Amapá por sexo atendidos por ano no decorrer de 2008 a 2015 no Hospital Santa Marcelina. n

Fonte: Autoria Própria.

O diagnóstico de câncer não é fácil de ser recebido, independente da faixa etária, e quando se tratado de crianças e adolescentes, pessoas tidas como dependentes, torna-se ainda mais complicado, interferindo no planejamento familiar que normalmente é revisto [23,24]. Mesmo a simples suspeita médica já pode influenciar radicalmente a estrutura familiar que tem papel fundamental durante todo o processo [25,26].

CONCLUSÃO

A realização desse estudo epidemiológico trouxe uma visão parcial da realidade vivenciada por pacientes oncológicos infanto-juvenis do estado do Amapá, algo que não existia até então, os pacientes precisam ser diagnosticados e tratados fora do seu estado de origem e muitas das vezes chegam ao hospital em um estado avançado da doença, pois a mesma se desenvolve aceleradamente em pacientes infanto-juvenis. É necessário que outros trabalhos como este sejam realizados e, se possível, com dados ainda mais amplos para que ocorra o esclarecimento de fatores de risco local e correlação com o crescimento no número de casos, dentre eles o endereço desses pacientes para realização de um estudo demográfico e o número de mortes.

É necessário ainda que haja a estruturação do serviço de saúde do estado para realização de, no mínimo, exames preliminares no hospital local e que também ocorra um treinamento dos recursos humanos, não apenas de médicos, mas de todos os profissionais que trabalham diretamente com esse paciente, pois nota-se que com o programa Estratégia

Saúde da Família (ESF) o enfermeiro, por exemplo, está muito presente no cuidado; tornando o treinamento de toda a equipe muito necessário, pois se sabe que o diagnóstico precoce aumenta as chances de sobrevivência e, ainda, esse diagnóstico local poderá reduzir ao máximo os transtornos familiares de pacientes não neoplásicos, transtornos esses que vão desde o abalo psicológico pela suspeita do câncer e por ter que ficar longe da família à burocracia para conseguir os auxílios do PTFD, que não é fácil e comumente atrasa.

O envolvimento do profissional farmacêutico em estudos epidemiológicos também tem um grande peso social, além de quebrar o paradigma de que “o farmacêutico é o profissional do medicamento” traz o mesmo para mais perto do paciente e aumenta o conhecimento da população sobre quem é este profissional e sua importância para a sociedade, bem como auxilia através do fornecimento de informações relevantes que podem contribuir para a melhoria da saúde pública relativa ao câncer infanto-juvenil no estado do Amapá.

AGRADECIMENTOS

Nós autores agradecemos ao Hospital Santa Marcelina de São Paulo que dispuseram os dados para a construção deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Diniz, A. B.; Regis, C. A.; Brito, N. P.; Conceição, L. S.; Moreira, L. M. A. Perfil epidemiológico do câncer infantil em população atendida por uma unidade de oncologia pediátrica em Salvador-Bahia. *R. Ci. Méd. biol.*, Salvador, v. 4, n. 2, p. 131-139, mai./ago. 2005.
2. Santana, L. R.; Almeida, M. F.; Portugal, T. S.; Amaral, A. L. S.; Mata-virgem, S. F.; Vianna, M. B.; Fernandes, L. C. C.; Silva, E. C.; Andrade, J. R. S.; Fonseca, S. F. Perfil Epidemiológico das Leucemias em Crianças e Adolescentes no Estado da Bahia. *Gazeta Médica da Bahia*, n. 77, p. 51-54, 2007.
3. Luz, J.F. Perfil Clínico-Demográfico dos Pacientes Atendidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: Período de Jan/2000 a Dez/2010. 2011. 37f. Monografia (Especialização em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2011.
4. Silva, J. K. O. Câncer infantil: Descrição dos casos atendidos em um serviço de referência do município de Campinas - SP. 2012. 71f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2012.
5. Amado, C.F. Câncer na infância e adolescência: caracterização epidemiológica a partir do relacionamento do Registro de Câncer de Base Populacional e do Sistema de Informação de Mortalidade. 2013. 83f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2013.
6. Sollito, C. M. Leucemias e proximidade de residência a linhas de energia elétrica na cidade de São Paulo. 2009. 115f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2009.

7. Steliarova-foucher, E.; Stiller, C.; Lacour, B.; Kaatsch, P. International Classification of Childhood cancer, Third Edition. *CANCER*, v. **103**, n. 1, p. 1457-1467, 2005.
8. Reis, R. S.; Santos, M. O.; Thuler, L. C. S. Incidência de tumores pediátricos no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. **53**, n. 1, p. 5-15, 2007.
9. Marchi, J.A.; Wakiuchi, J.; Sales, C.A.; Mathias, T.A.F.; Fernandes, C.A.M. Câncer infanto juvenil: perfil de óbitos. *Rev. Rene*. Fortaleza, v. **14**, n. 4, 2013.
10. SILVA, F. F. Leucemia infantojuvenil no Brasil: Um Estudo Sobre Tendências e Mortalidade. 2014. 80f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Centro de Ciências de Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, 2014.
11. Inca. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. URL: <https://www.inca.gov.br/campanhas/dia-nacional-de-combate-ao-cancer/2015/estimativa-2016-incidencia-de-cancer-no-brasil>, Brasil, 2015.
12. Negreiros, A.A.L.V.; Monteiro, L.L.D.; Arruda, R.F.; Ferreira, C.D. Aspectos Epidemiológicos de Tumores do Sistema Nervoso Central Pediátricos em um Hospital de Referência de João Pessoa (PB) entre 2009 e 2011. *MEP*, n. 1, p. 51-59, jan./abr. 2015.
13. Pérez, N. P.; Guzmán, N. F.; Yciano, F. R.; Galván, M.; Acosta, A.; Rosa, H. Prevalencia de linfoma en pacientes menores de 14 años. Hospital "Dr. Arturo Grullón". Enero 1995 – Febrero 1998. *Rev Med Dom*. v. **60**, n. 3, p. 217-219, set./dez. 1999.
14. Ferreira, R. M. Tumores do sistema nervoso central: fatores prognósticos relacionados à sobrevida de crianças e adolescentes em duas coortes hospitalares. 1999. 183f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 1999.
15. Ministério da saúde. Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses e Materiais Especiais do SUS. URL: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_sistema_informacao_hospitalar_sus.pdf, Brasília, DF, jul. 2012.
16. Ministério da saúde. Portaria/SAS/Nº 055, de 24 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a rotina do Tratamento Fora de Domicílio no Sistema Único de Saúde, Brasília, DF, 24 fev. 1999.
17. Brasil. Espelho de emenda de apropriação de despesa. Emendas ao PLN 0018/2016 – LOA, Comissão Mista de Planos, Orçamentos e Fiscalização, DF, 20 out. 2016, p. 5711.
18. Braga, P. E.; Latorre, M. R. D. O.; Curado, M. P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. **18**, n. 1, p. 33-44, jan./fev. 2002.
19. Silva, P. J. M. Avaliação da prevalência de neoplasias malignas em crianças e adolescentes atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Maceió, nos anos de 1999-2000. *UFES Rev. Odontol.*, Vitória, v. **8**, n. 3, p. 15-24, set./dez. 2006.
20. Melo, A. U. C.; Valente, R. O. H.; Martorelle, S. B. F.; Ribeiro, C. F.; Rosa, M. R. D. Prevalência de Tumores Malignos Infanto-juvenil de Região de Cabeça e Pescoço. *Pesq Bras Odontoped Clin Integ*, João Pessoa, v. **10**, n. 3, p. 493-498, set./dez. 2010.

21. Brasil. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil, Poder Legislativo, Brasília, DF, 18 nov. 2011. Edição Extra. Seção 1, p. 1.
22. Kvitko, K.; Rohr, P.; Zucchetti, G.; Silla, L. M. R. Aspectos Ambientais e Genéticos no Desenvolvimento de Leucemias. *Revista Brasileira de Biociências*, Porto Alegre, v. 6, n. 4, p. 369-373, out./dez. 2008.
23. Lopes, L. F.; Camargo, B.; Bianchi, A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. *Rev Ass Med Brasil*, v. 46, n. 3, p. 277-284, 2000.
24. Teles, S.S.; Valle, E.R.M. Adulto sobrevivente de câncer infantil: uma revisão bibliográfica. *Psicologia em Estudo*, Maringá, v. 14, n. 2, p. 355-363, abr./jun. 2009.
25. Menezes, C. N. B.; Passareli, P. M.; Drude, F. S.; Santos, M. A.; Valle, E. R. M. Câncer infantil: organização familiar e doença. *Revista Mal-estar e Subjetividade*. Fortaleza, v. VII, n. 1, p. 191-210, mar. 2007.
26. Castro, E. H. B. A experiência do câncer infantil: repercussões familiares, pessoais e sociais. *Revista Mal-estar e Subjetividade*, Fortaleza, v. X, n. 3, set. 2010.

SOBRE A 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 Morfofuncionais 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 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

Adesão à medicação 155

Alunos 12, 24, 27

Amapá 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211

Asma 110, 112, 114, 154, 155, 156, 157, 162, 163, 166, 168

Atenção farmacêutica 78, 132, 140, 168, 170

C

Câncer de pulmão 100, 101, 102, 104, 136, 137, 188, 189

Câncer infanto-juvenil 200, 201, 206, 210, 211

Carcinogênese 192, 193, 197, 198

Covid-19 148, 149, 150, 151, 152, 153

D

Dermatite atópica 108, 109, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 117, 118

DPOC 154, 155, 156, 157, 162, 163, 166, 167

F

Farmacêutico 35, 70, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 92, 96, 121, 122, 126, 129, 130, 132, 134, 135, 138, 142, 145, 163, 164, 166, 170, 179, 211

Farmacoeconomia 36, 37, 39, 43

Farmacotécnica 78, 91, 141

Fitoterapia 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 191

G

Gene p53 192, 194, 195, 196, 197, 198

H

Hormônio do crescimento 47, 49, 50, 54

I

Imunoterapia 100, 101, 102, 104, 105

L

Legislação 3, 14, 15, 17, 23, 70, 72, 73, 75, 76, 85, 89, 139

M

Medicamento 2, 3, 4, 6, 8, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 53, 76, 86, 88, 89, 91, 102, 103, 104, 123, 126, 128, 129, 146, 148, 151, 152, 156, 189, 211

Medicamentos biológicos 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44

Medicamentos biossimilares 36

Medicamentos essenciais 121, 122, 127, 129, 130, 131, 133, 156

Mel 12, 13, 14, 15, 17, 19, 24, 25

N

Neonatos 2, 7, 8, 10

Neoplasia 136, 137, 188, 192, 193, 197, 201, 203, 204

O

Off-label 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 131, 132

P

Pandemia 148, 149, 150, 151, 152

Pediatria 9, 10, 46, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 132

Plantas medicinais 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 149, 153, 186, 187, 188, 190, 191

Probióticos 108, 109, 110, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119

Pseudomonas aeruginosa 57, 58, 59, 62, 67, 68, 69

Puberdade precoce 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56

Q

Qualidade 12, 14, 15, 23, 24, 25, 42, 43, 78, 92, 103, 109, 110, 112, 129, 131, 137, 138, 142, 145, 146, 147, 156, 163, 179, 182, 183, 188, 189, 190, 201

Quimioterapia 39, 40, 146, 147, 182, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191

R

Refração 12, 18

Região Norte 200

Resistência bacteriana 57, 59, 60

S

Saúde do homem 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140

Saúde pública 34, 37, 84, 85, 86, 121, 134, 140, 147, 166, 167, 168, 170, 200, 211, 212

Serviço hospitalar de oncologia 141

SUS 13, 71, 74, 79, 80, 87, 95, 97, 123, 134, 135, 138, 139, 156, 163, 166, 187, 205, 212

U

Unidade de terapia intensiva 1, 2, 3, 6, 8, 9, 58, 121, 122, 131, 132





Uso de medicamentos 3, 8, 10, 27, 36, 37, 39, 51, 71, 121, 122, 127, 129, 131, 132, 142, 147, 183, 184, 185, 186, 190

V

Via oral 108, 116





Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes

2

-  www.arenaeditora.com.br
-  contato@arenaeditora.com.br
-  [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)
-  www.facebook.com/arenaeditora.com.br

Farmácia e suas Interfaces com Vários Saberes

2

-  www.arenaeditora.com.br
-  contato@arenaeditora.com.br
-  [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)
-  www.facebook.com/arenaeditora.com.br