

# Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)



# Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas

Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)



### **Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes editoriais**

Natalia Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto gráfico**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

### **Imagens da capa**

iStock

### **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.

Open access publication by Atena Editora



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

Profª Drª Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa

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. Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí  
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  
Prof. Dr. Humberto Costa – Universidade Federal do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. José Luis Montesillo-Cedillo – Universidad Autónoma del Estado de México  
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. Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso  
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. Ferlando 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 da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
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 Gonçalo 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 Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

## Trajatória e pesquisa nas ciências farmacêuticas

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Flávia Roberta Barão  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

T768 Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas /  
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 978-65-5983-341-2

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.412212907>

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](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto: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; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

A coleção “Trajetória e Pesquisa nas Ciências Farmacêuticas” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 35 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 “Trajetória e Pesquisa nas Ciências Farmacêuticas” 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**

#### **O ÓLEO ESSENCIAL DE *Citrus limon* COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE**

Rafael Alves da Silva

Denise Von Dolinger de Brito Röder

Reginaldo dos Santos Pedroso

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129071>

### **CAPÍTULO 2..... 11**

#### **TOXICIDADE DE PLANTAS DE USO MEDICINAL: DESMITIFICANDO O “SE NATURAL, NÃO FAZ MAL”**

Orlene Nascimento da Silva

Flavia Maria Mendonça do Amaral

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho

Táliston Taylon Diniz Ferreira

Denise Fernandes Coutinho

Vanessa do Amaral Neiva

Rivadávia Ramos Neiva Neto

Williane Mesquita Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129072>

### **CAPÍTULO 3..... 33**

#### **ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS: O ELO ENTRE O SABER POPULAR E O FITOTERÁPICO**

Flavia Maria Mendonça do Amaral

Mariana Amaral Oliveira

Denise Fernandes Coutinho

Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho

Maria do Socorro de Sousa Cartágenes

Vanessa do Amaral Neiva

Rivadávia Ramos Neiva Neto

Williane Mesquita Bastos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129073>

### **CAPÍTULO 4..... 55**

#### **ESTUDOS BIOLÓGICOS, QUÍMICOS E TOXICIDADE DE *Myracrodruon urundeuva* ALLEMÃO: UMA REVISÃO**

Carlônia Nascimento Silva

Maine Santos de Lima

Josemilde Pereira Santos

Luciana Patrícia Lima Alves Pereira

Joyce Pereira Santos

Nayara Martins Pestana Sousa

Paulo Henrique Soares Miranda

Keyllanny Nascimento Cordeiro

Juliana Amaral Bergê  
Pedro Satiro Carvalho Júnior  
Maria Cristiane Aranha Brito

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129074>

**CAPÍTULO 5..... 67**

***Aesculus hippocastanum* L. (CASTANHA-DA-ÍNDIA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE ESTUDOS FARMACOBOTÂNICOS, BIOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS**

Sarah Cristina da Silva Araújo  
Teresa Ferreira de Jesus Neta  
Josemilde Pereira Santos  
Joyce Pereira Santos  
Nayara Martins Pestana Sousa  
Ana Paula Muniz Serejo  
Andressa Almeida Santana Dias  
Luciana Patrícia Lima Alves Pereira  
Maria Cristiane Aranha Brito

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129075>

**CAPÍTULO 6..... 76**

**TESTE DE SUSCETIBILIDADE E TRATAMENTO PARA FUNGO: *Penicillium marneffe***

João Paulo Gomes de Medeiro  
Lustallone Bento de Oliveira  
Daniel Ben Judah Melo de Sabino  
Joselita Brandão de Sant'Anna  
Letícia Sousa do Nascimento  
Jéssica dos Santos Folha  
Rosimeire Faria do Carmo  
Melissa Cardoso Deuner  
Herdson Renney de Sousa  
Camille Silva Florencio  
Juliana Paiva Lins  
Nadyellem Graciano da Silva  
Priscilla Mota da Costa  
Aline Rodrigues Alves  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129076>

**CAPÍTULO 7..... 88**

**DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES**

Jessika Layane da Cruz Rocha  
Larissa Leite Barboza  
Hudson Holanda de Andrade  
Axell Donelli Leopoldino Lima  
Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi  
Jéssica dos Santos Folha  
Anna Sarah Silva Brito

Nara Rubia Souza  
Juliana Paiva Lins  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo  
Camille Silva Florencio  
Lustarllone Bento de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129077>

**CAPÍTULO 8..... 101**

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS NO BRASIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Bárbara Barbosa da Silva Oliveira  
Lucas Salvador da Silva  
Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129078>

**CAPÍTULO 9..... 110**

**FARMACOLOGIA DO CÂNCER E ORDEM DE INFUSÃO DE QUIMIOTERAPICOS**

Ademar Martins da Silva  
Diego da Silva Sousa  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.4122129079>

**CAPÍTULO 10..... 116**

**ANÁLISE DA COMPLETUDE DE PRESCRIÇÕES MÉDICAS EM DIVERSAS CIDADES DO TERRITÓRIO BRASILEIRO: UMA REVISÃO RETROSPECTIVA**

Raquel Albuquerque da Silva  
Tony Clery José da Silva Espíndola  
Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290710>

**CAPÍTULO 11 ..... 127**

**ESTUDO SOBRE ÓLEO DE JOJOBA NA CICATRIZAÇÃO DE PELE: REVISÃO DE LITERATURA**

Nadêgela Oliveira Silva  
Maria Vitória Gomes da Silva  
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290711>

**CAPÍTULO 12..... 134**

**AUTOMEDICAÇÃO EM ADULTO**

Carla Carolina dos Santos Barros  
Thatyele de Oliveira dos Santos  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290712>

**CAPÍTULO 13..... 143**

**BIOTECNOLOGIA - DIAGNÓSTICO, CONTROLE E BIOFÁRMACOS**

Lustarllone Bento de Oliveira  
Letícia Sousa do Nascimento  
Brenno Willians Hertel de Sousa  
Axell Donelli Leopoldino Lima  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo  
Melissa Cardoso Deuner  
Henrique Didó Jacobina  
Darlyane Viana de Oliveira  
Laércia Cardoso Guimarães Axhcar  
Nara Rubia Souza  
Juliana Paiva Lins  
Erica Carine Campos Caldas Rosa

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290713>

**CAPÍTULO 14..... 154**

**PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICAS CONTRAINDICADOS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Kelly Ferreira Teixeira da Silva Neri  
Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290714>

**CAPÍTULO 15..... 162**

**ATENÇÃO FARMACÊUTICA: UM COMPROMISSO ÉTICO – PROFISSIONAL NO COTIDIANO DAS FARMÁCIAS EM CARUARU-PE**

Adna Cristina da Silva Santos  
Rayanne Marília Carvalho Monteiro  
Lidiany da Paixão Siqueira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290715>

**CAPÍTULO 16..... 174**

**A OCORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA PELO USO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS**

Alaíce da Mota Rodrigues  
Heide Paula Xavier da Silva  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290716>

**CAPÍTULO 17..... 184**

**OS RISCOS DE PSICOFÁRMACOS DURANTE A GESTAÇÃO ASSOCIADO AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS**

Fernanda Mesquita Almeida  
Luana Patrícia Policarpo das Chagas  
Patrícia da Mota Silva  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290717>

**CAPÍTULO 18..... 192**

**CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE EPILEPSIA**

Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

Alessandro Alves de Araújo

Francisco Gonçalves de Lima

Sânia Paola de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.41221290718>

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 202**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 203**

# CAPÍTULO 1

## O ÓLEO ESSENCIAL DE *Citrus limon* COMO ALTERNATIVA PARA O TRATAMENTO DE CANDIDÍASE

Data de aceite: 23/07/2021

Data de submissão: 06/07/2021

### Rafael Alves da Silva

Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde  
Uberlândia – MG  
ORCID: 0000-0003-1992-5700

### Denise Von Dolinger de Brito Röder

Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Ciências Biomédicas  
Uberlândia – MG  
ORCID: 0000-0003-4987-3382

### Reginaldo dos Santos Pedroso

Universidade Federal de Uberlândia, Escola Técnica de Saúde  
Uberlândia – MG  
ORCID: 0000-0003-3010-5754

**RESUMO:** O uso crescente de produtos naturais para fins terapêuticos tem sido uma alternativa segura e de baixo custo para as formulações sintéticas no tratamento de infecções. As espécies de fungos do gênero *Candida* são agentes oportunistas de infecções em humanos, causando infecções superficiais e disseminadas. As plantas e seus derivados apresentam uma diversidade de aplicações, cujos metabólitos podem ser utilizados para fins terapêuticos, como os óleos essenciais. O óleo essencial de *Citrus limon* têm mostrado eficácia na inibição antifúngica e na redução da formação de biofilme *in vitro* de espécies de *Candida*. Este estudo de

revisão relata as informações atualizadas sobre ação de *C. limon* sobre espécies de *Candida*. A capacidade *in vitro* do óleo essencial de *C. limon* em inibir o crescimento de *Candida* spp. demonstra o potencial para o desenvolvimento de formulações farmacêuticas para o tratamento de candidíases, especialmente aquelas superficiais e mucocutâneas, como candidíases vulvovaginal e bucal.

**PALAVRAS-CHAVE:** Óleos voláteis. *Candida*. Testes de sensibilidade antimicrobiana. Substâncias bioativas.

### THE ESSENTIAL OIL OF *Citrus limon* AS AN ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF CANDIDIASIS

**ABSTRACT:** The increasing use of natural products for therapeutic purposes has been a safe and cost-effective alternative to synthetic formulations in the treatment of infections. Fungal species of the genus *Candida* are opportunistic agents of infections in humans, causing superficial and disseminated infections. Plants and their derivatives have a diversity of applications, whose metabolites can be used for therapeutic purposes, such as essential oils. *Citrus limon* essential oil has shown efficacy in antifungal inhibition and reduction of *in vitro* biofilm formation of *Candida* species. This review study reports the updated information on action of *C. limon* on *Candida* species. The *in vitro* ability of *C. limon* essential oil to inhibit the growth of *Candida* spp. demonstrates the potential for the development of pharmaceutical formulations for the treatment of candidiasis, especially those that are superficial and mucocutaneous, such as

vulvovaginal and oral candidiasis.

**KEYWORDS:** Volatile oils. *Candida*. Antimicrobial susceptibility testing. Bioactive substances.

## 1 | INTRODUÇÃO

A microbiota humana é constituída por diversos microrganismos comensais que, por alterações estruturais ou de defesa natural do hospedeiro, se tornam patogênicos. Espécies de fungos do gênero *Candida* são encontradas na forma de leveduras em diversos sítios anatômicos, habitando pele e mucosas, uretra, trato gastrointestinal e microbiota vaginal (ANTINORI *et al.*, 2016).

Espécies de *Candida* têm se destacado nas últimas duas décadas pelo crescente registro como agentes causadores de infecções em humanos (MATTA; SOUZA; COLOMBO, 2017). Dentre as cerca de 200 espécies que compõem o gênero, *C. albicans* é a principal relacionada a doenças (DIGNANI, SOLOMKIN, ANAISSIE, 2003). As demais espécies, comumente denominadas *Candida não-Candida albicans* (NCA), são reconhecidas como outros agentes causadores de candidíase, tanto superficiais como invasivas, sistêmicas e oportunistas (MATTA; SOUZA; COLOMBO, 2017). Estudo realizado no Brasil aponta que NCA representam 65,7% das leveduras isoladas de infecções, sendo que as principais espécies relatadas são *C. parapsilosis* (24,1%), *C. tropicalis* (15,3%), *C. glabrata* (10,2%), *C. krusei* (1,5%), *C. lusitaniae* (0.7%), *C. famata* (0.7%) e *C. guilliermondii* (0.7%) (DOI *et al.*, 2016).

Além do favorecimento oportuno obtido pelo imunocomprometimento do hospedeiro, espécies de *Candida* apresentam mecanismos ativos de agressão direcionados à adesão tecidual e à invasão, como produção de enzimas hidrolíticas (proteínases, fosfolipases, hemolisinas) (SILVA *et al.*, 2017). As manifestações clínicas do hospedeiro dependem do sítio acometido, condições imunes do hospedeiro e virulência do agente, variando em infecções envolvendo pele e anexos, mucosa oral e vaginal, e em quadros mais graves, caracterizados por infecção sistêmica invasiva (DIGNANI, SOLOMKIN, ANAISSIE, 2003).

As infecções causadas por espécies de *Candida*, na grande maioria das vezes, são infecções oportunistas, o que implica dizer que para a infecção ocorrer, deve haver um fator predisponente ou fator de risco. No caso das infecções invasivas, o imunocomprometimento desenvolvido, ou progresso, à internação, juntamente com outros fatores, como utilização de dispositivos invasivos, uso de antibacterianos de amplo espectro, síndrome de imunodeficiência adquirida, infecções bacterianas concomitantes são diretamente envolvidas no desenvolvimento de candidíases invasivas (ENOCH *et al.*, 2017).

As infecções superficiais e cutâneas geralmente são menos graves, mas não menos importantes, pois em muitos casos, apresentam importância para a saúde pública. Para essas, os fatores predisponentes podem ser diabetes mellitus, uso de medicações imunossupressoras, imunocomprometimento geral, alterações hormonais, dentre outros

fatores, locais ou sistêmicos (COLOMBO *et al.*, 2013). As infecções podem ocorrer em unhas, cavidade bucal, regiões genitais de homens e mulheres, e outros. A candidíase vulvovaginal, por exemplo, é um transtorno que leva muitas mulheres ao ginecologista a cada ano (FELIX *et al.*, 2018).

Estima-se que até 75% das mulheres tenham algum evento relacionado à infecção fúngica vaginal em algum período da vida, principalmente durante a idade reprodutiva (SILVA *et al.*, 2017). *C. albicans* é a espécie prevalente em cerca de 95% dos casos de candidíase vulvovaginal, seguida da *C. glabrata* (14.5%) (COLOMBO *et al.*, 2013). *Candida tropicalis* e *C. parapsilosis* também são relatadas como espécies de NCA causadores de infecção vaginais (FELIX *et al.*, 2018).

A indicação de terapia medicamentosa antifúngica é baseada na espécie de fungo, gravidade da infecção, local acometido, condição clínica e imunológica do indivíduo (RAI; 2017). Classes de medicamentos eficazes atualmente são representadas pelos azóis, poliênicos, alilaminas e equinocandinas, que são as opções terapêuticas para o tratamento de diversas infecções de etiologia fúngica, incluindo aquelas causadas por espécies de *Candida* (COLOMBO *et al.*, 2013).

Os derivados azólicos representam a primeira escolha pelo espectro de ação, segurança e disponibilidade, em formulações orais, tópicas e intravenosas, a depender da gravidade do caso, e do agente infeccioso (EGGIMANN, GARBINO, PITTET; 2003; COLOMBO *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2017). Em casos de candidíases superficiais, os azóis, poliênicos e alilaminas (terbinafina) de uso tópico podem ser combinados com os de uso oral para aumentar a eficácia do tratamento (RAI, 2017). Imidazóis e nistatina tópicos, combinados com triazóis orais são eficazes na candidíase vulvovaginal não complicada, sendo contraindicado durante a gravidez (COLOMBO *et al.*, 2013). Triazóis orais, como fluconazol e itraconazol, são alternativas eficientes em casos de moderada gravidade, em indivíduos imunocomprometidos e no caso de candidíase vulvovaginal complicada, geralmente combinado ao uso de imidazóis (RAI, 2017; FELIX *et al.*, 2018).

Em infecções invasivas, formulações fungicidas contendo anfotericina B (lipossomal e complexo lipídico) e equinocandinas (anidulafungina, caspofungina e micafungina) constituem a primeira escolha em pacientes infectados por isolados com resistência demonstrada, após exposição prévia a azóis e com candidemia (SILVA *et al.*, 2017). A anfotericina B apresenta considerável efeito de nefrotoxicidade, altos custos, e baixa tolerabilidade em decorrência de diversos efeitos adversos decorrentes de seu uso (COLOMBO *et al.*, 2013).

O amplo emprego de azóis, diferenças na duração e o uso como profilático, principalmente após a década de 80, podem explicar a redução da incidência de infecções por *C. albicans*, e o aumento do percentual relativo de infecções causadas por espécies NCA (EGGIMANN, GARBINO, PITTET; 2003). A partir daí, tornou-se necessário maior atenção em relação à identificação da espécie, e em casos de infecções invasivas, muitas

vezes a necessidade de realização de testes de sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos, similarmente com o que ocorre com as bactérias (COLOMBO *et al.*, 2013; MATTA; SOUZA; COLOMBO, 2017).

Em termos de resistência, *C. krusei* apresenta resistência intrínseca aos triazóis. *C. glabrata*, por outro lado, pode necessitar de dosagens elevadas para o sucesso terapêutico (EGGIMANN, GARBINO, PITTET; 2003). A resistência a anfotericina B e equinocandinas é incomum, porém *C. krusei* e *C. glabrata* podem desenvolver resistência, conforme relatam alguns estudos (COLOMBO *et al.*, 2017; MATTA; SOUZA; COLOMBO, 2017).

Os mecanismos de resistência de fungos aos antifúngicos relacionam-se com os mecanismos de ação das drogas, em nível molecular (EGGIMANN, GARBINO, PITTET; 2003). A classe dos azóis tem seu mecanismo de ação relacionado à inibição da via enzimática da C14- $\alpha$ -lanosterol desmetilase, sintetizada a partir da expressão do gene ERG11 (CAMPOY, ADRIO, 2017). Em alguns casos de resistência do fungo à droga azólica, este gene sofre mutação, podendo levar à expressão de forma aumentada dos níveis da enzima, ou ainda, impedir a ligação da droga à proteína (CARMONA, LIMPER, 2017). Além disso, a resistência aos antifúngicos têm sido associadas a alterações gênicas, expressão de enzimas e a presença de bombas de efluxo. Dessa forma, os mecanismos de resistência estão associados à regulação positiva de transporte de medicamentos, alterações em alvos de drogas, assim como, sua superexpressão (PERLIN; RAUTEMAA-RICHARDSON; ALASTRUEY-IZQUIERDO, 2017). Contudo, as bombas de efluxo são o principal tipo de mecanismo, sendo estas associadas a genes de cassete de ligação ao ATP ou a superfamília principal facilitadora. Os fenômenos de resistência aos polienos, têm sido associados a redução da produção de ergosterol, o que dificulta a interação dos polienos com os esteróis e a formação dos poros (CAMPOY, ADRIO, 2017).

Muitos isolados de diferentes espécies de *Candida* formam biofilme, o que contribui para a resistência antifúngica (DOI *et al.*, 2016). O biofilme é resultante da multiplicação das células que se unem formando agrupamentos firmemente aderidos em multicamadas, que se conectam por matriz de exopolissacarídeos auto-secretadas, concedendo vantagens ecológicas estruturais e coordenação de funções voltadas à nutrição, metabolismo e proteção mútuas contra agressores externos, quando comparado com a forma planctônica dos microrganismos constituintes (DONLAN, COSTERTON, 2002; SILVA *et al.*, 2017). A baixa penetração das drogas antifúngicas entre as camadas constituintes do biofilme constitui um mecanismo de defesa que protege as células do contato e ação do antifúngico (SILVA *et al.*, 2017).

## 21 O USO DE PLANTAS MEDICINAIS, ÓLEOS ESSENCIAIS E ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Os conhecimentos e o uso de plantas e suas preparações acompanham a

humanidade desde os primórdios como recurso à saúde (REAUT; KARUPPAYIL, 2014). No mundo, a incorporação de práticas tradicionais ao contexto da atenção primária foi uma das recomendações estabelecidas pela declaração de Alma Ata (1979), incluindo o uso de plantas medicinais (WHO, 1979). Assim, a relevância desse recurso pode ser expressa pela ação dos compostos ativos presentes nos vegetais para a elaboração de novos medicamentos (WHO, 2003).

Diversas substâncias encontradas em produtos derivados de plantas apresentam mecanismos de ação com valor bioativo individual que, combinadas, tornam a ação mais efetiva contra bactérias e fungos de interesse à saúde, como nos casos dos óleos essenciais (REAUT; KARUPPAYIL, 2014; MERTAS *et al.*, 2015), que são compostos em que estão associadas muitas substâncias diferentes, que em conjunto são responsáveis pelas suas propriedades aromáticas e terapêuticas.

Espécies de plantas encontradas em diversas famílias, como Myrtaceae, Cupressaceae, Lauraceae, Rutaceae, Apiaceae demonstram considerações quanto à aplicabilidade na composição de produtos para fins medicinais, em específico, pelo rendimento e diversidade de compostos característicos dos OE obtidos de diferentes partes de cada planta (REAUT; KARUPPAYIL, 2014; SWAMY, AKHTAR, SINNI AH, 2016).

Os OE resultam da combinação de substâncias lipofílicas complexas de baixo peso molecular extraídos de partes especializadas de plantas (BAKKALI *et al.*, 2008). Geralmente, os OE apresentam derivados terpenóides como substâncias bioativas predominantes, (MERTAS *et al.*, 2015); destes, os monoterpenos são responsáveis por cerca de 90% das estruturas identificadas em OE de diversas espécies de plantas (SWAMY; AKHTAR; SINNI AH, 2016). Metodologias *in vitro* trazem evidências da ação isolada do OE de *C. limon* contra diversas espécies do gênero *Candida*, podendo ser ampliado de maneira significativa pela ação sinérgica de outros óleos essenciais combinados em diferentes concentrações (SWAMY; AKHTAR; SINNI AH, 2016; NIKOLIC *et al.* 2017; ORCHAND *et al.*, 2019).

### 3 I ÓLEO ESSENCIAL DE *CITRUS LIMON* E SUA APLICAÇÃO ANTICANDIDA

*Citrus limon* (Rutaceae) é uma das 40 espécies do gênero, naturalizada nas partes do mundo com clima quente e ameno; é de reconhecida importância econômica, produzindo anualmente cerca de 100 milhões de toneladas de frutos (MARIN *et al.*, 2002, MABBERLEY, 2004). O OE é conhecido pela característica aromática, sendo empregado como insumo na indústria de alimentos, farmoquímica e na formulação de cosméticos (MARIN *et al.*, 2002, DOSOKY, SETZER, 2018).

As condições que influenciam a constituição do OE podem modificar a quantidade e a sua composição, e assim sua atividade biológica, como o cultivo e o desenvolvimento da planta (SPADARO *et al.*, 2012; GONZÁLEZ-MAS *et al.*, 2019). Embora presente nos

OE das folhas, flores e frutos em concentrações variáveis, é zznna casca de *C. limon* que os hidrocarbonetos monoterpênicos são abundantes, geralmente majoritários na caracterização química da espécie. O limoneno, substância característica do gênero, pode representar até 90% da constituição do OE extraído da casca da espécie. Além disso, o grupo dos monoterpênicos oxigenados, subdivisão que inclui os aldeídos terpênicos e os álcoois monoterpênicos, são classes representativas quanto o valor biológico atribuído ao OE da espécie (SPADARO *et al.*, 2012; NIKOLIC *et al.*, 2017; GONZÁLEZ-MAS *et al.*; 2019).

O OE de *C. limon* têm chamado atenção pela ação inseticida, antiviral, estimulante do sistema nervoso central, analgésica, imunomodulatória, antioxidante, anti-inflamatória, anticarcinogênese e no tratamento de infecções microbianas (DOSOKY, SETZER, 2018; NIKOLIC *et al.*, 2017; LAMINE *et al.*, 2019; SINGH *et al.*, 2020).

O potencial dos OE extraídos da casca, fruto e folhas de *C. limon* tem sido avaliado extensivamente para diversas espécies do gênero, principalmente quanto a inibição *in vitro* de *C. albicans*, e demais espécies NCA, incluindo *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* e *C. orthopsilosis* (SPADARO *et al.*, 2012; HAMDAN *et al.*, 2013; EL ASBAHANI *et al.*, 2014; NIKOLIC *et al.*, 2017; LAMINE *et al.*, 2019; PEDROSO *et al.*, 2019; USACH *et al.*, 2020; MEZZOMO *et al.*, 2021). Além disso, o OE de *C. limon* foi capaz de inibir etapas do desenvolvimento do biofilme de formando por *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. orthopsilosis* (PEDROSO *et al.*, 2019; SAHAL *et al.*, 2020).

Portanto, nos últimos anos têm sido crescente o desenvolvimento de novas abordagens estratégicas e metodológicas com o objetivo de aumentar a eficiência da atividade de OE contra microrganismos, como no visto para o OE de *C. limon* frente a *Candida* spp. A atividade sinérgica de *C. limon* em combinação ao OE de *Thymus vulgaris* apresentou melhores resultados de inibição em proporções próximas (1:1) de ambos os óleos essenciais contra *C. albicans* (ORCHARD, VAN VUUREN, VILJOEN, 2019). O sinergismo também foi mostrado quando associado com *Melaleuca alternifolia* para a mesma espécie de *Candida* (NIKOLIC *et al.*, 2017).

Nesse sentido, a abordagem envolvendo o uso de OE é bastante promissora, envolvendo aplicações além da aromaterapia. Assim o uso de metodologias e tecnologias farmacêuticas como a dispersão de compostos biocompatíveis por meio de técnicas de encapsulamento e do potencial bioativo do OE na fase de vapor (FEYAERTS *et al.*, 2018; PINNA *et al.*, 2019 USACH *et al.*, 2020), poderão ampliar o espectro de ação do OE de *C. limon* contra espécies de *Candida*.

#### 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elevação progressiva das taxas de infecções, unida a condições predisponentes

dos pacientes, e a crescente resistência dos microrganismos causadores à terapia habitual, tornam o assunto uma questão preocupante no contexto da saúde pública no presente e nos próximos anos. Espécies de *Candida* são responsáveis por acometimentos infecciosos variáveis à saúde de pacientes, preferencialmente em condições para o desenvolvimento de infecções oportunistas. Os óleos essenciais são alternativas na medicina tradicional, e foco de estudos sobre sua bioatividade nos últimos anos.

O óleo de *C. limon* é uma importante fonte de fitoquímicos empregados pelo aroma e sabor em alimentos e bebidas, e em cosméticos, na aromaterapia e em produtos para usos medicinais. A ação efetiva desse OE contra microrganismos envolve múltiplos fatores, seja para o OE isolado ou quando combinado a outros. Os efeitos sobre o espectro de ação da combinação de óleos essenciais não podem ser restritos à capacidade de determinados metabólitos ativos isoladamente, mas à diversidade e à concentração encontrada na constituição de forma global. O uso de tecnologias para a liberação apropriada dos princípios ativos foram capazes de ampliar a eficácia, contornando hidrofobicidade e a volatilidade características, direcionando o seu uso de acordo com a especificidade físico-química com a finalidade pretendida, quando incorporado em formulações farmacêuticas.

Em conclusão, os resultados relatados nos estudos demonstram que o OE de *C. limon*, ou combinado a outros óleos essenciais, é uma possibilidade viável para o desenvolvimento de produtos voltados ao tratamento de infecções superficiais, a exemplo da candidíase seja vulvovaginal e outras mucocutâneas causadas por *Candida* spp. No entanto, são necessários mais estudos, para avaliar a eficácia, a segurança e a possível toxicidade dos produtos voltados à saúde humana.

## REFERÊNCIAS

- ANTINORI, S. *et al.* Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. **European Journal of Internal Medicine**, v. 34, p. 21–28, out. 2016. DOI 10.1016/j.ejim.2016.06.029. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0953620516301984>. Acesso em: 4 jul. 2021.
- BAKKALI, F. *et al.* Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446–475, fev. 2008. DOI 10.1016/j.fct.2007.09.106. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691507004541>. Acesso em: 4 jul. 2021.
- CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, p. 86–96, jun. 2017. DOI 10.1016/j.bcp.2016.11.019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295216304221>. Acesso em: 4 jul. 2021.
- CARMONA, E. M.; LIMPER, A. H. Overview of Treatment Approaches for Fungal Infections. **Clinics in Chest Medicine**, v. 38, n. 3, p. 393–402, set. 2017. DOI 10.1016/j.ccm.2017.04.003. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523117300382>. Acesso em: 4 jul. 2021.

COLOMBO, A. L. *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 283–312, maio 2013. DOI 10.1016/j.bjid.2013.02.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1413867013000998>. Acesso em: 4 jul. 2021.

MATTA, D.; SOUZA, A.; COLOMBO, A. Revisiting Species Distribution and Antifungal Susceptibility of Candida Bloodstream Isolates from Latin American Medical Centers. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 2, p. 24, 17 maio 2017. DOI 10.3390/jof3020024. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2309-608X/3/2/24>. Acesso em: 4 jul. 2021.

MEZZOMO, L. *et al.* Evaluation of antifungal activity of essential oils against different *Candida* spp. clinical isolates. **Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences**. Aurangabad. Vol. 8, no. 2 (Apr./June 2021), p. 1–9, 2021. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/220491/001124448.pdf?sequence=1>. Acesso em: 4 jul. 2021.

DOI, A. M. *et al.* Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0146909, 25 jan. 2016. DOI 10.1371/journal.pone.0146909. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0146909>. Acesso em: 4 jul. 2021.

DONLAN, R. M.; COSTERTON, J. W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 15, n. 2, p. 167–193, abr. 2002. DOI 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.15.2.167-193.2002>. Acesso em: 4 jul. 2021.

DOSOKY, N.; SETZER, W. Biological Activities and Safety of Citrus spp. Essential Oils. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 7, p. 1966, 5 jul. 2018. DOI 10.3390/ijms19071966. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/7/1966>. Acesso em: 4 jul. 2021.

DIGNANI, M. C., SOLOMKIN, J. S., ANAISSIE, E. *Candida*. In: ANAISSIE, E., MCGINNIS, M.R., PFALLER, M.A (eds) **Medical Mycology**. 1ª Edição, Churchill Livingstone, Filadélfia, p. 195-239, 2003.

EGGIMANN, P.; GARBINO, J.; PITTET, D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 11, p. 685–702, nov. 2003. DOI 10.1016/S1473-3099(03)00801-6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309903008016>. Acesso em: 4 jul. 2021.

EL ASBAHANI, A. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of nine essential oils obtained by steam distillation of plants from the Souss-Massa Region (Morocco). **Journal of Essential Oil Research**, v. 27, n. 1, p. 34–44, 2 jan. 2015. DOI 10.1080/10412905.2014.964426. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10412905.2014.964426>. Acesso em: 4 jul. 2021.

ENOCH, D. A. *et al.* The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. In: LION, T. (org.). **Human Fungal Pathogen Identification**. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York, 2017. v. 1508, p. 17–65. DOI 10.1007/978-1-4939-6515-1\_2. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6515-1\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6515-1_2). Acesso em: 4 jul. 2021.

FELIX, T. C. *et al.* Evaluation of Vulvovaginitis and Hygiene Habits of Women Attended in Primary Health Care Units of the Family. **International Journal of Women's Health**, v. Volume 12, p. 49–57, jan. 2020. DOI 10.2147/IJWH.S229366. Disponível em: <https://www.dovepress.com/evaluation-of-vulvovaginitis-and-hygiene-habits-of-women-attended-in-p-peer-reviewed-article-IJWH>. Acesso em: 4 jul. 2021.

FEYAERTS, A. *et al.* Comparison between the vapor-phase-mediated anti-Candida activity of conventional and organic essential oils. **Natural Volatiles and Essential Oils**. 2018; 5(1): 1-6. Disponível em: <https://dergipark.org.tr/en/pub/nveo/issue/38935/455033>. Acesso em: 4 jul. 2021.

GONZÁLEZ-MAS, M. C. *et al.* A. Volatile Compounds in Citrus Essential Oils: A Comprehensive Review. **Frontiers in Plant Science**, v. 10, p. 12, 5 fev. 2019. DOI 10.3389/fpls.2019.00012. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpls.2019.00012/full>. Acesso em: 4 jul. 2021.

HAMDAN, D. *et al.* Chemical Composition of the Essential Oils of Variegated Pink-Fleshed Lemon (*Citrus x limon* L. Burm. f.) and their Anti-Inflammatory and Antimicrobial Activities. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 68, n. 7–8, p. 275–284, 1 ago. 2013. DOI 10.1515/znc-2013-7-804. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/znc-2013-7-804/html>. Acesso em: 4 jul. 2021.

HAY, R. Superficial fungal infections. In: KON, K.; RAI, M. (ed.). **The Microbiology of Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections**. San Diego: Elsevier, 2017. Cap. 3, (2).

LAMINE, M. *et al.* Correlative metabolite profiling approach to understand antioxidant and antimicrobial activities from citrus essential oils. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 54, n. 8, p. 2615–2623, ago. 2019. DOI 10.1111/ijfs.14173. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijfs.14173>. Acesso em: 4 jul. 2021.

MABBERLEY, D. J. Citrus (Rutaceae): A Review of Recent Advances in Etymology, Systematics and Medical Applications. **Blumea - Biodiversity, Evolution and Biogeography of Plants**, v. 49, n. 2, p. 481–498, 10 dez. 2004. DOI 10.3767/000651904X484432. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.3767/000651904X484432>. Acesso em: 4 jul. 2021.

MARÍN, F. R. *et al.* Changes in nutraceutical composition of lemon juices according to different industrial extraction systems. **Food Chemistry**, v. 78, n. 3, p. 319–324, ago. 2002. DOI 10.1016/S0308-8146(02)00102-4. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814602001024>. Acesso em: 4 jul. 2021.

MERTAS, A. *et al.* The Influence of Tea Tree Oil ( *Melaleuca alternifolia* ) on Fluconazole Activity against Fluconazole-Resistant *Candida albicans* Strains. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–9, 2015. DOI 10.1155/2015/590470. Disponível em: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/590470/>. Acesso em: 4 jul. 2021.

NIKOLIĆ, M. M. *et al.* Antimicrobial synergism and cytotoxic properties of *Citrus limon* L., *Piper nigrum* L. and *Melaleuca alternifolia* (Maiden and Betche) Cheel essential oils. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 11, p. 1606–1614, 4 out. 2017. DOI 10.1111/jphp.12792. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpp/article/69/11/1606-1614/6127828>. Acesso em: 4 jul. 2021.

ORCHARD, A.; VAN VUUREN, S. F.; VILJOEN, A. M. Commercial Essential Oil Combinations against Topical Fungal Pathogens. **Natural Product Communications**, v. 14, n. 1, p. 1934578X1901400, jan. 2019. DOI 10.1177/1934578X1901400139. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X1901400139>. Acesso em: 4 jul. 2021.

PEDROSO, R. S. *et al.* In Vitro and In Vivo Anti-Candida spp. Activity of Plant-Derived Products. **Plants**, v. 8, n. 11, p. 494, 11 nov. 2019. DOI 10.3390/plants8110494. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2223-7747/8/11/494>. Acesso em: 4 jul. 2021.

PERLIN, D. S.; RAUTEMAA-RICHARDSON, R.; ALASTRUEY-IZQUIERDO, A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 12, p. e383–e392, dez. 2017. DOI 10.1016/S1473-3099(17)30316-X. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330991730316X>. Acesso em: 4 jul. 2021.

PINNA, R. *et al.* E. Antimicrobial Effect of Thymus capitatus and Citrus limon var. pompia as Raw Extracts and Nanovesicles. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 5, p. 234, 14 maio 2019. DOI 10.3390/pharmaceutics11050234. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/5/234>. Acesso em: 4 jul. 2021.

RAUT, J. S.; KARUPPAYIL, S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. **Industrial Crops and Products**, v. 62, p. 250–264, dez. 2014. DOI 10.1016/j.indcrop.2014.05.055. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926669014005196>. Acesso em: 4 jul. 2021.

SAHAL, G. *et al.* Antifungal and biofilm inhibitory effect of Cymbopogon citratus (lemongrass) essential oil on biofilm forming by Candida tropicalis isolates; an in vitro study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 246, p. 112188, jan. 2020. DOI 10.1016/j.jep.2019.112188. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874119320641>. Acesso em: 4 jul. 2021.

SILVA, S. *et al.* Candida Species Biofilms' Antifungal Resistance. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 1, p. 8, 21 fev. 2017. DOI 10.3390/jof3010008. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2309-608X/3/1/8>. Acesso em: 4 jul. 2021.

SINGH, B. *et al.* Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel. **Food Research International**, v. 132, p. 109114, jun. 2020. DOI 10.1016/j.foodres.2020.109114. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0963996920301393>. Acesso em: 4 jul. 2021.

SPADARO, F. *et al.* Volatile fraction composition and biological activity of lemon oil ( *Citrus limon* L. Burm.): Comparative study of oils extracted from conventionally grown and biological fruits. **Journal of Essential Oil Research**, v. 24, n. 2, p. 187–193, abr. 2012. DOI 10.1080/10412905.2012.659518. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10412905.2012.659518>. Acesso em: 4 jul. 2021.

SWAMY, M. K.; AKHTAR, M. S.; SINNIAH, U. R. Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1–21, 2016. DOI 10.1155/2016/3012462. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/3012462/>. Acesso em: 4 jul. 2021.

USACH, I. *et al.* Comparison between Citral and Pompia Essential Oil Loaded in Phospholipid Vesicles for the Treatment of Skin and Mucosal Infections. **Nanomaterials**, v. 10, n. 2, p. 286, 7 fev. 2020. DOI 10.3390/nano10020286. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/2/286>. Acesso em: 4 jul. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for Medicinal plants**. WHO: Geneva, 2003, p. 78.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/UNICEF (WHO). **Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata**, URSS, 1978. Geneva, 1978. p. 61.

# CAPÍTULO 2

## TOXICIDADE DE PLANTAS DE USO MEDICINAL: DESMITIFICANDO O “SE NATURAL, NÃO FAZ MAL”

Data de aceite: 23/07/2021

Data de submissão: 06/07/2021

**Williane Mesquita Bastos**

Universidade CEUMA

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/5421974207617108>

**Orlene Nascimento da Silva**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9310105356260508>

**Flavia Maria Mendonça do Amaral**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9334507801916334>

**Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3515630350445497>

**Tálison Taylon Diniz Ferreira**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9016598211023160>

**Denise Fernandes Coutinho**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7346399893912346>

**Vanessa do Amaral Neiva**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7765410615886798>

**Rivadávia Ramos Neiva Neto**

Universidade CEUMA

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3371366335631361>

**RESUMO:** A utilização de plantas para fins medicinais pela é uma prática tradicional bastante comum, por muita das vezes sendo o único recurso utilizado no tratamento de diversas patologias. Sabe-se que as espécies vegetais produzem grande variedade de metabólitos secundários, principalmente a serem utilizados como mecanismo de defesa da planta contra patógenos e predadores; essas substâncias biologicamente ativas apesar de oferecerem a possibilidade de ação terapêutica podem também, causar problemas por seus possíveis efeitos tóxicos. A toxicidade apresentada por uma espécie vegetal pode ser relacionada a diversos fatores, que podem estar associados ao indivíduo, à planta, ao processo de obtenção, modo de administração e a questões ambientais. É necessário estar alerta que a intoxicação causada por plantas é difícil de ser diagnosticada principalmente porque a associação entre os sintomas e o consumo e/ou contato com espécies vegetais é, na maioria das vezes, negligenciado e desconhecido.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fitoterapia, interação medicamentosa, intoxicação, eventos adversos.

## TOXICITY OF MEDICINAL PLANTS: DEMYSTIFYING THE “IF NATURAL, IT DOESN'T MATTER”

**ABSTRACT:** The use of plants for medicinal purposes by is a very common traditional practice, often being the only resource used in the treatment of various pathologies. It is known that plant species produce a wide variety of secondary metabolites, mainly to be used as a defense mechanism of the plant against pathogens and predators; these biologically active substances although they offer the possibility of therapeutic action can also cause problems due to their possible toxic effects. The toxicity presented by a plant species can be related to several factors, which may be associated with the individual, the plant, the process of obtaining, mode of administration and environmental issues. It is necessary to be aware that intoxication caused by plants is difficult to be diagnosed mainly because the association between symptoms and consumption and/or contact with plant species is, in most cases, neglected and unknown.

**KEYWORDS:** Phytotherapy, drug interaction, intoxication, adverse events.

### 1 | INTRODUÇÃO

As plantas correspondem aos mais antigos recursos terapêuticos empregados pelo homem para prevenção e/ou na cura de doenças (FIRMO et al., 2011). Após período de grande expansão, com predomínio do uso de medicamentos sintéticos, reconhecidamente nas últimas décadas tem sido constatado crescente ascensão no uso de plantas e seus produtos derivados para fins medicinais, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento, incentivado por diversos fatores, com destaque ao difícil acesso da população aos serviços de saúde, insatisfação com medicamentos sintéticos, legado cultural, modismo e, especialmente, ao estímulo da Organização Mundial de Saúde para adoção de programas e projetos visando valorizar e regulamentar a assistência à saúde pela Fitoterapia, especialmente na Atenção Primária, dado reconhecimento do potencial terapêutico das plantas (BRASIL, 2012; BATALHA JÚNIOR et al., 2020; COUTINHO et al., 2020).

Entretanto, a percepção da sociedade, alicerçada no mito “se natural não faz mal”, que o uso terapêutico de plantas é natural, seguro, barato e eficaz; estimulada, ainda, pela carência de informações científicas das plantas empregadas para fins medicinais, sem comprovação da eficácia, espectro toxicológico e garantia de qualidade; expõem a população a riscos e perigos dado esse uso irracional (SILVEIRA et al., 2008; TOVAR; PETZEL, 2009; GODINHO, 2014; CAMPOS et al., 2016).

Nesse segmento, estudos evidenciam que o uso medicinal de espécies vegetais sem estudos de validação pode contribuir ao risco de reações tóxicas, desde alergias na pele e mucosas, até distúrbios cardiovasculares, hepáticos, renais, respiratórios, metabólicos, gastrintestinais, neurológicos e, em alguns casos, o óbito (VASCONCELOS et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010; ALENCAR et al., 2013; NASRI; SHIRZAD, 2013; MOREIRA et al., 2014; VONCINA et al., 2014; CAMPOS et al., 2016).

Mas vale destacar que há dificuldade de identificar eventos adversos ao uso terapêutico popular de plantas, tanto pelo usuário como pelo profissional de saúde, porque usualmente o paciente omite a prática do uso da planta, inviabilizando a correlação dessa prática popular ao sintoma desenvolvido; bem como à falta de treinamento e conhecimento por parte de profissionais da saúde, quanto aos agentes causadores de intoxicações e registros de mortes disponibilizados pelo Sistema de Informações Tóxico Farmacológicas. Além disso, os usuários geralmente não buscam orientação do profissional de saúde para o uso, praticando automedicação e não relatam seus efeitos adversos, na maioria das vezes, por não reconhecerem a possibilidade de eventos adversos atribuídos a plantas (PEACOK et al., 2009; MONSENY et al., 2015; CAMPOS et al., 2016).

Assim, a utilização popular de plantas para fins medicinais sem certificação de qualidade, eficácia e segurança representa grave problema de saúde pública, exigindo maior atenção das autoridades sanitárias e pesquisadores (BRUNNING et al., 2012; VITORINO et al., 2020). Nesse sentido, na perspectiva real de prevenção a eventos adversos, a Farmacovigilância em Fitoterapia tem merecido destaque nos últimos anos, com ações e condutas na busca à detecção, avaliação, compreensão e prevenção do uso de plantas, visando detectar e monitorar seus eventos adversos (SILVEIRA et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010; BORGES; OLIVEIRA, 2015; GONÇALVES, 2016; GONDIM, 2019; BATALHA JÚNIOR et al., 2020).

Nesse cenário, é imprescindível o reconhecimento que as espécies vegetais não são inócuas, podendo desencadear graves danos aos usuários, com incentivo a adoção de medidas visando minimizar os riscos associados ao uso irracional de plantas para fins terapêuticos.

## 2 | PROBLEMAS ASSOCIADOS AO USO DE PLANTAS

Como consequência da grande difusão e utilização das plantas para fins terapêuticos, o mercado tem disponibilizado produtos de origem vegetal, em diversas formas de apresentação farmacêuticas, que têm sido amplamente disponibilizados no comércio formal e informal. Contudo, para a grande maioria desses produtos, não há obediência às exigências dos estudos de validação nem de controle na produção e processamento das plantas para garantia da eficácia, segurança e qualidade aos usuários (ROCHA et al., 2013; LIMA et al., 2016).

A investigação baseada em metodologia científica que busca avaliar eficácia, segurança e qualidade das plantas de uso medicinal caracteriza os estudos de validação; ou seja, a validação consiste em confirmar cientificamente as propriedades terapêuticas das plantas medicinais para permitir seu uso como medicamento em seres vivos (ABRANCHES, 2015). Assim, os estudos de validação possibilitam transformar as plantas em produtos fitoterápicos; buscando a confirmação da eficácia farmacológica e de

parâmetros de toxicidade da planta; fundamentados nos estudos etnodirigido, botânico, agrônomo, químico, biológico (farmacologia e toxicologia pré-clínica e clínica) e de tecnologia farmacêutica (desenvolvimento e validação de metodologia analítica de controle de qualidade e produção) (CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005; BRANDÃO, 2009; SIMÕES et al., 2017)

Além da eficácia e segurança, deve-se garantir a qualidade dos produtos à base de plantas, sendo este imprescindível em todas as etapas da cadeia produtiva desde o cultivo, com a definição da procedência do material vegetal e padronização de coleta, secagem e armazenamento até a fase de dispensação, modo de preparo e uso; uma vez que alterações na composição química, eficácia, pureza e autenticidade da matéria-prima vegetal podem desenvolver um produto fitoterápico ou droga vegetal de má qualidade, podendo inativar e/ou alterar a composição química, ocasionando riscos à saúde do consumidor (KLEIN et al., 2009; SILVEIRA et al., 2008; BOCHNER et al., 2012; SIMÕES et al., 2017).

Na perspectiva de obtenção de material vegetal de qualidade para uso medicinal devem ser atendidas as boas práticas em todas as etapas do processo de produção, desde a obtenção de material propagativo de qualidade, a correta identificação da planta pelo coletor, colheita do órgão de interesse, sem indícios de pragas, doenças e/ou outros contaminantes, colheita no estágio de desenvolvimento com maior teor de princípio ativo, no período do dia mais indicado, até as etapas de pós-colheita, como seleção e limpeza, secagem, estabilização, fragmentação, embalagem e armazenamento. Cada etapa da produção, desde o estabelecimento do cultivo até a extração da matéria-prima, tem impacto na qualidade e quantidade dos compostos ativos presentes nas plantas, logo na segurança e eficácia desejada (POUTARAUD; GIRARDIN, 2005; FATIMA; NAYEEM, 2016).

Entre as causas de má qualidade da matéria-prima vegetal merece destaque a contaminação biológica (fungos, bactérias), química (metais pesados, agrotóxicos, pesticidas, produtos radioativos) e física (solo, partículas estranhas), associada à falta de práticas agrícolas seguras; bem como secagem, acondicionamento e transporte inadequados (POUTARAUD; GIRARDIN, 2005; BRASIL, 2006; MARTINAZO, 2006).

Montes et al. (2017) em estudo de avaliação de contaminação por microrganismos patogênicos em amostras de drogas vegetais adquiridas em farmácias e ervanarias na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, constataram que 95% das amostras apresentavam bactérias heterotróficas, fungos e/ou enterobactérias acima dos limites máximos estabelecidos pela legislação brasileira; portanto material inadequado ao consumo humano, vista a presença de microrganismos possivelmente produtores de enterotoxinas e de indicadores de contaminação fecal.

Brito (2015) em estudo com amostras comerciais do mesocarpo de *Attalea speciosa* Mart ex. Spreng. comercializadas em estabelecimentos farmacêuticos em São Luís, Maranhão, Brasil, constatou a presença de *Escherichia coli* em 02 (duas) amostras, logo consideradas impróprias para consumo.

A contaminação microbiológica de plantas comercializadas, incluindo as medicinais, oferece riscos potenciais à saúde dos usuários. Em função da origem da planta, diversos tipos de microrganismos podem estar presentes, desde bactérias até fungos, tendo como possíveis fontes de contaminação a poluição na água de irrigação, atmosfera, solo, condições da coleta, manipulação, secagem e estocagem. A presença de bactérias e fungos em produtos à base de plantas além de representar risco devido à produção de substâncias tóxicas, pode levar à destruição e/ou alteração de princípios ativos, tornando-as, assim, impróprias para o consumo, independentemente do nível de contaminação (BUGNO et al., 2005; MANDEEL, 2005; TAKAHASHI et al., 2009; MARCONDES; ESMERINO, 2010; OLIVEIRA et al., 2012; SANTOS et al., 2013; BRASIL, 2014; HELLMAMN; VELASQUEZ, 2017).

Santiago et al. (2011) em investigação da contaminação por metais pesados em amostras vegetais de *Matricaria chamomilla* L. (camomila) e *Mentha piperita* L. (hortelã) comprovaram que os tecidos das espécies e as preparações derivadas apresentavam cádmio e zinco, indicando correlação entre teores do metal no solo e nas espécies vegetais, como também dos seus produtos derivados; resultados esses que comprovam que os solos onde as espécies vegetais destinadas a produção de fitoterápicos são cultivadas podem causar a contaminação das mesmas e de produtos delas derivados, passíveis de ocasionar sérios problemas aos usuários.

As plantas podem absorver facilmente metais presentes no meio ambiente, ocasionando o acúmulo desses elementos nos seus tecidos. O excesso de metais como mercúrio, chumbo, cádmio, alumínio, arsênio entre outros, pode alterar o perfil de captação, distribuição e eliminação celular da planta, bem como as propriedades terapêuticas, podendo ter influência direta em alterações do comportamento por diminuição das funções cerebrais, influenciando na produção e utilização dos neurotransmissores e alterando processos metabólicos, representando riscos pela fitotoxicidade dos metais e toxicidade a saúde humana e animal, cuja ingestão deve ser restrita considerando o potencial crônico de toxicidade (SCHWANZ, 2008; OLIVEIRA et al., 2009; KAMATH et al., 2012; LEAL et al., 2013; SIMÕES et al., 2017).

Rodrigues et al. (2007), em estudo de investigação de pesticidas em amostras de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker (guaco) e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss (espinheira-santa), constataram contaminação por pesticidas organoclorados; alertando aos riscos e perigos associados ao uso.

A presença de agrotóxicos ou pesticidas em drogas vegetais pode ser por contaminação acidental, do uso impróprio em culturas de plantas medicinais, do tratamento inadequado das drogas vegetais no armazenamento, da migração de culturas vizinhas ou devido à contaminação ambiental; sendo que muitos desses produtos são extremamente tóxicos, podendo ter efeito residual prolongado (SIMÕES et al., 2017).

Na avaliação da qualidade de material vegetal para uso terapêutico, merece,

ainda, destaque os problemas de adulteração e falsificação por meio da mistura com substâncias inorgânicas, como areia e terra, outros órgãos das plantas e até mesmo com outras espécies que demonstram semelhança do ponto de vista fenótipo, representando sério problema pela perda da eficácia e segurança, podendo desencadear graves eventos adversos (MARTINAZO, 2006; SOARES NETO et al., 2012; SILVA et al., 2017).

Além dos riscos e perigos associados ao uso de plantas de má qualidade, a toxicidade por uso de espécies vegetais depende, ainda, de outros fatores relacionado diretamente ao material vegetal, com destaque: constituição quantitativa dos metabólitos secundários, tempo de exposição, partes diferentes da planta (raiz, óleo, folhas, caule, casca e sementes), individualidade química, clima, solo e genética (CELIK, 2012; MOUNANGA et al., 2015).

### 3 I TOXICIDADE DE ESPÉCIES VEGETAIS

Indiscutivelmente a sociedade contemporânea faz uso irracional de plantas para fins medicinais, justificado por fatores já referidos anteriormente, especialmente dada crença da isenção de eventos adversos, pela suposição de que “natural é igual seguro”, ignorando o fato de que produtos naturais contêm farmacologicamente moléculas ativas potencialmente capazes de causar riscos à saúde humana. Situação essa agravada pela falta de informação necessária ao uso adequado de plantas medicinais e fitoterápicos, tornando, assim, a automedicação prática usual de grande risco aos usuários (FULDA; EFFERTH, 2015; IZZO et al., 2016).

A constatação de eventos adversos atribuído ao uso popular de plantas para fins medicinais, com identificação da espécie vegetal que causou o evento pode ser dificultada por fatores como a omissão da informação do uso pelo paciente, a não correlação do uso ao sintoma desenvolvido, tanto pelo usuário como pelos profissionais de saúde, escassez de informações a respeito dos efeitos farmacológicos e toxicológicos e pela ausência de profissional adequado para a identificação correta da planta nos pontos de atendimento (PEACOK et al., 2009; BALBINO; DIAS, 2010; MONSENY et al., 2015; CAMPOS et al., 2016). Vale enfatizar que como predomina intoxicação por plantas em crianças, o resgate de tais informações pode ser prejudicado (CAMPOS et al., 2016).

O desconhecimento dos consumidores muitas vezes reflete, também, o pouco conhecimento dos profissionais de saúde, os quais não são adequadamente informados sobre a ação, a eficácia e segurança de tais produtos. Os profissionais da saúde devem esclarecer sobre os riscos envolvidos no uso de plantas medicinais, com orientação adequada no processo de recuperação da saúde envolvendo a conscientização sobre os aspectos legais da comercialização de drogas. Muitas vezes, o prescritor desconhece que o paciente faz uso de preparações à base de plantas concomitantemente ao protocolo medicamentoso estabelecido pelo profissional; podendo, assim, comprometer a terapêutica;

além de, conforme as consequências advindas, encarecer o sistema público de saúde com possíveis internações hospitalares decorrentes (XU, LEVINE, 2008; NICOLETTI et al., 2010; COSTA et al., 2012; FATIMA; NAYEEM, 2016).

No Brasil, a propaganda de medicamentos é exaustiva, estimulando a prática da automedicação. Vários produtos de origem vegetal são qualificados como “medicamento isento de prescrição” e estão disponibilizados para livre acesso facilitando a utilização sem orientação profissional adequada. Essa situação pode ser agravada, já que preparações à base de plantas podem ser cadastradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob forma não medicamentosa, com registro como alimentos. Diante disso, o esclarecimento da população, dos produtores e do setor regulatório, quanto às nuances referentes aos fitoterápicos e alimentos baseados em espécies vegetais, é de extrema importância para a saúde pública, considerando que o consumo de espécies vegetais cresce a cada dia, e nesse contexto emerge a necessidade de estimular o uso adequado desses produtos com padronização do uso comercial de plantas para fins terapêuticos (NICOLETTI et al., 2010; SOARES; MENDONÇA, 2010; LIMA et al., 2014).

Merece, ainda, destaque a necessidade de regulamentação do setor de comércio informal de plantas para fins medicinais, geralmente realizado com exposição irregular em locais de grande circulação de pessoas, com o tão conhecido apelo mercadológico de “natural é igual seguro”. Ainda, como agravante ao problema, grande parte dos comerciantes “orienta” os “clientes” quanto as indicações de uso terapêutico, posologia e outros aspectos fundamentadas em informações não científicas. Nesse cenário, a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos aumenta (NICOLETTI et al., 2010; GEORGE, 2011).

Estudos desenvolvidos pelo Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão alertam para as condições inadequadas de plantas disponibilizadas para uso terapêutico quer disponibilizados no comércio informal (mercados e feiras livres) ou formal (farmácias e drogas) (BRITO, 2015; GONÇALVES, 2016, NEIVA et al., 2016; BATALHA JÚNIOR, 2017; BATALHA JÚNIOR, 2020; GONDIM, 2016; GONDIM, 2019).

Nessa perspectiva, a forma como essas plantas medicinais e os seus derivados são comercializados, associadas às falhas de fiscalização e regulamentação por parte das agências reguladoras, aliado a falta de conhecimento dos riscos potenciais envolvidos por aqueles que fazem uso indiscriminadamente e as propagandas que exploram a ideia de que o “natural não faz mal”, expõem o usuário a vários riscos, com ênfase a redução ou ausência da ação terapêutica esperada e surgimento de interações e reações adversas (ROCHA et al., 2010; SOUZA, 2013).

### **3.1 Efeitos adversos associados ao uso de plantas**

Os efeitos adversos associados ao uso de plantas podem ser classificados em intrínsecos e extrínsecos (SILVEIRA et al., 2008; COSTA et al., 2012).

### 3.1.1 Intrínsecos

Os efeitos adversos são intrínsecos quando relacionados à constituição química da planta, podendo apresentar-se como toxicidade previsível devido ao usuário já apresentar comorbidades, a exemplo das doenças crônicas que interferem no metabolismo, ou pelo uso por gestantes e grupos de idades extremas, overdose e, ainda, pelo uso prolongado; sendo ocasionados pelos produtos de biotransformação potencialmente tóxicos e interação com outros fármacos (CALIXTO, 2000, SILVEIRA et al., 2008).

As reações intrínsecas, portanto, são aquelas relacionadas à ação farmacológica do produto; podendo ser do: a) tipo A, quando houver toxicidade previsível, overdose ou interação com outros fármacos ou b) tipo B, no caso de reações idiossincráticas (SILVEIRA et al., 2008; CAMPOS et al., 2016).

A prática popular do uso de plantas para fins medicinais em pacientes portadores de doenças crônicas pode representar riscos, com piora do quadro clínico devido alguma característica da planta. Estudos demonstram que *Averrhoa carambola* L. (carambola) é potencialmente tóxica para pacientes renais crônicos, tratados com ou sem diálise, devido presença de oxalatos e toxina caramboxina, esta última com poder excitatório, convulsivante e neurodegenerativo (OLIVEIRA; AGUIAR, 2015; BROWN, 2017a).

Muitas plantas podem estimular a contração uterina, com consequente aborto ou parto prematuro; causando ação hormonal que possibilite modificações no desenvolvimento fetal (CAMPESATO, 2005; SILVEIRA et al., 2008; CARDOSO; AMARAL, 2019).

Espécies vegetais como *Dioscorea alata* L. (inhame), *Artemisia absinthium* L. (losna), *Ruta graveolens* L. (arruda), *Solanum crinitum* Lam. (jurubeba) e *Lantana camara* L. (lantana) têm potencial genotóxico, mutagênico, teratogênico e abortivo, devido substâncias que são capazes de atravessar a barreira placentária e atingir o feto, especialmente no primeiro trimestre da gestação, devendo serem utilizadas com restrições severas, respeitando seus riscos toxicológicos (CORNELIUS et al., 2004; CAMPESATO, 2005; MARTINS et al., 2005; SHARMA et al., 2007; TURAK et al., 2014; BORGES; OLIVEIRA, 2015; ARAUJO et al., 2016; CAMPOS et al., 2016).

As plantas medicinais possuem em sua complexidade química várias substâncias potencialmente tóxicas, assim com uso prologado podem trazer tanto efeitos imediatos facilmente correlacionados com a sua ingestão, quanto efeitos que são estabelecidos ao longo prazo e de forma assintomática, com consequente piora no quadro clínico (BRAGA et al., 2017).

Dentre os metabólitos de origem vegetal potencialmente tóxicos à saúde humana, vale destacar: alcaloides pirrolizidínicos presentes nas espécies *Symphytum officinalis* L. (confrei) e *Heliotropium indicum* L. (fedegoso) com potencial hepatotóxico; toxalbumina e ricina presente em *Jatropha multifida* L. (flor-de-coral) demonstrando nefrotoxicidade; ptaquilosídeo em *Pteridium aquilinum* L. (samambaia), relacionado à carcinogênese;

feladreno, carvacrol, pineno e catecois em *Lithraea brasiliensis* Marchand (aroeira) associadas a dermatite de contato e problemas gastrointestinais, e heterosídeos cardiotônicos em *Thevetia ahouai* (L.) A. DC. (agaí) demonstrando neurotoxicidade e cardiotoxicidade, podendo levar ao óbito (CRUZ; BRACAENSE, 2004; LORENZI et al., 2011; MENDIETA et al., 2014; CAMPOS et al., 2016; FATIMA; NAYEEM, 2016; BROWN, 2017a; BROWN, 2017b; GLUCK et al., 2018).

Na avaliação das reações intrínsecas por plantas para uso medicinal, estudos demonstram que a prática usual de emprego de plantas em associação aos fármacos sintéticos, aumenta os riscos dada as possibilidades de interações entre esses produtos; podendo resultar em atividade sinérgica ou antagonista e, ainda, alterações quanto à absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento convencional, representando riscos e perigos aos usuários (ABEBE, 2002; ERNST, 2003; VEIGA-JUNIOR, 2008; NICOLETTI et al., 2010; NASRI; SHIRZAD, 2013; MOREIRA et al., 2014).

O uso de *Hypericum perforatum* L. (erva de São João) associado com medicamentos sintéticos como ciclosporina, nifedipino, digoxina, amitriptilina, midazolam e sinvastatina, tem sido bem abordado, comprovando que *Hypericum perforatum* induz a metabolização do citocromo P450; assim o uso dessa espécie com fármacos metabolizados por esta enzima pode resultar na redução da biodisponibilidade destes compostos (NICOLETTI et al., 2010; CAMPOS et al., 2016).

Em diversos casos, quando do conhecimento prévio da interação e de seu mecanismo, o ajuste da dose do fármaco, quando utilizado em associação com determinada planta, pode garantir a manutenção dos níveis plasmáticos do mesmo, sem riscos de concentrações sub-terapêuticas ou tóxicas. No entanto, devido à ausência do perfil de ação de grande parte dos produtos naturais no organismo, a maioria das interações não podem ser confirmadas (OLIVEIRA; DALLA-COSTA, 2004; FATIMA; NAYEEM, 2016).

### 3.1.2 *Extrínsecos*

São assim chamadas quando ocasionadas pelas falhas durante o processo de fabricação, tais como: falta de padronização, contaminação, adulteração, falsificação, preparação ou estocagem incorreta e/ou rotulagem inapropriada (SILVEIRA et al., 2008; COSTA et al., 2012).

A qualidade do material vegetal deve ser iniciada com a padronização da coleta e identificação botânica considerando que a variabilidade química sazonal pode afetar o teor de princípios ativos do material cultivado, ocasionando perda de integridade (YARIWAKE et al., 2005).

Em relação a identificação botânica vale enfatizar os riscos dada semelhança morfológica entre as espécies, mas que podem apresentar composição química bastante diversa, apesar da semelhança morfoanatômica; logo, o uso de espécie vegetal

sem certificação de autenticidade pode ocasionar riscos (VERDAM; DA SILVA, 2010; CONCEIÇÃO; AOYAMA, 2016). Mengue et al. (2001) referem intoxicação causada por espécie de *Digitalis* spp. (dedaleira), identificada erroneamente como *Symphytum officinale* L. (confrei), espécie com toxicidade reconhecida cientificamente (BOCHNER et al., 2012; VITHAYATHIL; EDWARDS, 2016).

A grande disponibilidade e diversidade regional e sazonal de espécies do mesmo gênero favorece a ocorrência de adulterações e falsificações, propiciando o comércio de uma espécie parecida em substituição a outra rara ou mesmo não disponível naquele local ou período do ano. Segundo Coulaud-Cunha et al. (2004), no comércio informal, como nas feiras livres, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss (espineira-santa), espécie validada para uso em afecções do aparelho digestivo, é vendida adulterada pela espécie *Sorocea bonplandii* (Baill.) W.C. Burger, Lanj. & Wess. Boer (mata-olho), uma das espécies mais utilizadas em sua substituição e sobre a qual não há estudos que comprovem suas atividades farmacológicas e, principalmente, a segurança terapêutica (RODRIGUES; CARLINI, 2003; JESUS; CUNHA, 2012; BOCHNER, 2012).

Para garantir a obtenção de material autêntico, não tóxico e com qualidade é necessário a obediência das normas de controle de qualidade ao longo de toda cadeia produtiva, obedecendo as boas práticas processamento, estocagem e rotulagem, considerando que o cuidado no manuseio e tempo de armazenamento pode acarretar mudanças na qualidade e/ou na quantidade das substâncias ativas das plantas; bem como o acondicionamento em embalagem apropriada, evita o risco de absorção de umidade do ambiente e contaminação no armazenamento (BOCHNER et al., 2012). No Brasil, a Farmacopeia Brasileira define os limites microbianos aplicados a plantas medicinais e seus produtos derivados (BRASIL, 2019). Vale enfatizar que a contaminação por microrganismos patógenos pode, ainda, levar a formação de artefatos no material vegetal (SOUZA-MOREIRA et al., 2010).

Gonçalves (2016) constatou em amostras comerciais de *Matricaria recutita* L. (camomila) contaminação por *Shigella flexnei*, que pertence à família Enterobacteriaceae. Essa transmissão ocorre por contato direto entre pessoas, por transmissão fecal-oral, resultante da contaminação de água ou alimentos, podendo desenvolver um quadro de gastroenterite no usuário, indicando condições higiênico-sanitárias inadequadas nas etapas de processamento da droga vegetal (MARCHESE; FIGUEIRA, 2005; SILVEIRA et al., 2008; PAULA, 2009).

### 3.2 Efeitos tóxicos de espécies vegetais de uso terapêutico

A composição química complexa das espécies vegetais é representada por moléculas ativas, geralmente sintetizadas para função de defesa da planta, mas que são potencialmente capazes de desencadear uma resposta biológica desejada, daí serem exploradas pelo homem para fins terapêuticos, porém também pode causar perigo para a saúde humana; desencadeando toxicidade por mutagenicidade, genotoxicidade,

carcinogenicidade, cardiotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade cutânea, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, inclusive por diversas espécies que são amplamente utilizadas na terapêutica popular (IZZO et al., 2016; FATIMA; NAYEEM, 2016; GLUCK et al., 2018) (Tabela 1).

EFEITO TÓXICO	ESPÉCIE VEGETAL	REFERÊNCIA
mutagenicidade genotoxicidade	<i>Ocimum basilicum</i> L. (manjeriçao) <i>Ilex paraguariensis</i> A. St.-Hil. (erva-mate)	Costa; Menk (2000), Sampaio et al. (2012), Verri et al. (2017)
cardiotoxicidade	<i>Digitalis purpurea</i> L. (dedaleira) <i>Nerium oleander</i> L. (oleandro) <i>Rhododendron simsii</i> Planch. (azaleia) <i>Atropa belladonna</i> L. (beladona) <i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don (vinca) <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (alcaçuz)	Kancharlapalli et al. (2014), Diaz (2016)
neurotoxicidade	<i>Hypericum perforatum</i> L. (erva de São João) <i>Piper methysticum</i> G. Forst. (kava kava)	Carod-Artal (2003)
toxicidade cutânea	<i>Ricinus communis</i> L. (mamona) <i>Anacardium occidentale</i> L. (cajú) <i>Lantana camara</i> L. (lantana)	Fatima; Nayeem (2016)
nefrotoxicidade	<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. f. (videira trovão de Deus) <i>Averrhoa carambola</i> L. (carambola) <i>Aloe vera</i> L. (babosa) <i>Eucalyptus urophylla</i> S.T. Blake (eucalipto) <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. (alcaçuz)	Asif (2012), Allard et al. (2013), Allard et al. (2013), Nauffal; Gabardi, 2016; Brown (2017b)
hepatotoxicidade	<i>Piper methysticum</i> G. Forst. (kava kava) <i>Symphytum officinale</i> L. (confrei) <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (chá verde)	Russmann et al. (2001); Bunchorntavaki; Reddy, (2013); Fatima; Nayeem, 2016; Brown, (2017a)

Tabela 1. Efeitos tóxicos de algumas espécies vegetais de amplo uso terapêutico popular.

Nas últimas décadas têm sido publicados estudos que evidenciam elevado percentual de intoxicações pelo uso de plantas inadequadas para fins terapêuticos (BALBINO; DIAS, 2010; SOUZA; MACIEL, 2010; GEORGE, 2011; COSTA et al., 2012; ALENCAR et al., 2013; ARCANJO et al., 2013; NASRI; SHIRZAD, 2013; MOREIRA et al., 2014; VONCINA et al., 2014; ARAUJO et al., 2016; CAMPOS et al., 2016); sendo evidenciado que predominam relatos de nefrotoxicidade e hepatotoxicidade pelo uso de espécies vegetais amplamente empregadas na prática popular (CHEN; HUO, 2010; SINGH; PRAKASH, 2011; ASIF, 2012; ALLARD et al., 2013; CHANG et al., 2014; FRENZEL; TESCHKE, 2016; BEGOTTI et al., 2017; AMADI; ORISAKWE, 2018).

O dano renal causado pela exposição à droga ou concentrações de toxinas, incapacitando a função excretora do rim, levando à retenção de resíduos nitrogenados do metabolismo no sangue é uma condição denominada nefrotoxicidade. Os rins são especialmente vulneráveis aos efeitos tóxicos devido a vários fatores incluindo a alta taxa

de fluxo sanguíneo e elevada atividade metabólica e absorção ativa de moléculas, que acumulam altas concentrações de toxinas na tentativa de excretar substâncias tóxicas. Neste caso, há uma elevação de eletrólitos no sangue, como potássio e magnésio, diminuição na taxa de filtração glomerular, hipercalemia, acidose metabólica e outras características da lesão renal (ALLARD et al., 2013; NAUFFAL; GABARDI, 2016; RAD et al., 2017).

As substâncias produzidas pelas plantas potencialmente tóxicas podem ser classificadas em substâncias que são diretamente nefrotóxica, por indução à apoptose; fármacos à base de plantas que resultam em anormalidades de eletrólitos, agindo sobre o rim, danificando o DNA das células renais ou ainda pela inibição dos principais processos de transporte renal; substâncias que podem predispor para a formação de pedras por oxalato; substâncias que atuam como diuréticos; fármacos à base de plantas que contêm metais pesados ou outras drogas e substâncias que podem interagir com outros medicamentos, especialmente nos pacientes renais (SINGH; PRAKASH, 2011; ASIF, 2012; ALLARD et al., 2013).

Indivíduos com ou em risco de disfunção renal podem ser particularmente vulneráveis aos efeitos prejudiciais de produtos naturais, quer através de complicações renais associadas com alguns produtos naturais, ou como um resultado de acumulação do produto natural secundária a depuração renal reduzida. *Glycyrrhiza glabra* L. (alcaçuz) é relatada como indutora de pseudo-aldosteronismo, capaz de induzir à insuficiência cardíaca, hipertensão e supressão do sistema RAA e inibição dos principais processos de transporte renal necessários para filtração, secreção e absorção, e conseqüentemente, aumento da susceptibilidade do paciente à lesão renal com piora no quadro clínico (ALLARD et al., 2013; NAUFFAL; GABARDI, 2016; BROWN, 2017a).

Vale ressaltar o uso de plantas por pacientes que estão aguardando ou que tenham realizado o transplante renal, representando riscos e perigos devido à combinação aos fármacos convencionais. *Hypericum perforatum* L. (erva de São João) interage com drogas metabolizadas por citocromo P450 isoenzimas CYP 3A4, como a ciclosporina, um imunossupressor metabolizado através por esta via, comumente utilizado por estes pacientes, resultando na rápida redução das concentrações sanguíneas abaixo do nível terapêutico (ASIF, 2012; IZZO et al., 2016; BROWN, 2017b).

Russmann et al. (2001) enfatizam que alguns indivíduos podem ter disposição genética à toxicidade de *Piper methysticum* G. Forst. (kava kava) devido metabolização fraca do citocromo P450 isoenzima 2D6, considerando que kavalactonas presente na espécie inibem enzimas CYP (CYP1A2, CYP2D6).

Algumas substâncias potencialmente tóxicas são relatadas por danos hepáticos e estão presentes em várias espécies utilizadas na prática popular. Os alcaloides pirrolizidínicos presente em *Symphytum officinale* L. (confrei) relacionados com a biotransformação pelo citocromo P450 isoenzima 3A4 em metabólitos tóxicos instáveis (derivados de pirrol) que

podem atuar como agentes alquilantes. As catequinas e seus ésteres de ácido gálico produzidos por *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), em condições como no caso da ingesta em jejum, pode induzir a formação de espécies reativas de oxigênio, relacionado à reação inflamatória, colestase, esteatose ocasional e necrose (BUNCHORNTAVAKL; REDDY, 2013; FATIMA; NAYEEM, 2016; BROWN, 2017b).

Estudo de revisão de Fernandes et al. (2016) alerta que a maioria das espécies vegetais incluídas na Relação Nacional de Plantas de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) (BRASIL, 2009). necessitam de estudos, principalmente na avaliação dos parâmetros de segurança, para a sua liberação na saúde, o que impulsionar e estimular os estudos de toxicidade.

Assim, o reconhecimento que a composição química das espécies vegetais pode desencadear efeitos benéficos ou maléficos, como já referido nesse estudo, com diversas evidências de toxicidade por plantas e/ou seus produtos derivados, deve ser incentivado os estudos de investigação para minimizar as reações adversas, contribuindo para segurança ao uso, reduzindo morbidade, mortalidade e internações hospitalares pelo uso inadequado de material vegetal; o que, em conjunto, deve estimular a Farmacovigilância na área (ALLARD et al., 2013; KUBA, VATTIMO, 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dificuldade em criar e adotar estratégias para o controle, prevenção e tratamento de intoxicações por plantas é grande desafio para as instituições e órgãos públicos de saúde.

A Farmacovigilância em Fitoterapia tem como um dos seus objetivos principais a detecção precoce dos eventos adversos indesejáveis desconhecidos no uso de plantas para finalidades terapêuticas, assim torna-se de fundamental importância a realização de estudos que investiguem as espécies vegetais popularmente utilizadas, em busca de garantir segurança no uso, e ações que orientem a população sobre os riscos da ingestão de plantas desconhecidas e os cuidados a serem adotadas quanto a utilização de plantas como medicamentos.

## REFERÊNCIAS

ABEBE, W. **Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs.** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, v.27, p.391-401, 2002.

ABRANCHES, M. V. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos: abordagem teórica com ênfase em nutrição.** 1. ed. Viçosa: AS Sistemas, 2015. 155p.

ALENCAR, M. V. O. B.; SILVA, M. B. S.; PAZ, M. F. C. J.; MORAES, G. P.; NUNES, A. T.; CAVALVANTE, A. A. C. M. **Genotoxicidade e Nefrotoxicidade da Morinda citrifolia em Estudos Pré-Clinicos: Riscos à Saúde Pública**. Centro Universitário Uninovafapi – Revista Interdisciplinar, v.6, p.1-8, 2013.

ALLARD, T.; WENNER, T.; GRETEN, H.; EFFERTH, T. **Mechanisms of Herb-Induced Nephrotoxicity**. Current Medicinal Chemistry, Cambridge, v.20, n.22, p.2812-2819, 2013.

AMADI, C. N.; ORISAKWE, O. E. **Herb-induced liver injuries in developing nations: an update**. Toxics. v.6. n.24, p.1-13, 2018.

ARAUJO, C. R. F.; SANTIAGO, F. G.; PEIXOTO, M. I.; OLIVEIRA, J. O. D.; COUTINHO, M. S. **Use of medicinal plants with teratogenic and abortive effects by pregnant women in a city in Northeastern, Brazil**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 38:127-131, 2016.

ARCANJO, G. M. G.; MEDEIROS, M. L. F. S.; AZEVEDO, R. R. S.; ROCHA, T. J. M.; GRIZ, S. A. S.; MOUSINHO, K. C. **Estudo da Utilização das Plantas Medicinais com finalidade abortiva**. REB Volume, v.6, n.3, p.234-250, 2013.

ASIF, M. **A brief study of toxic effects of some medicinal herbs on kidney**. Advanced Biomedical Research, v.1, p.44, 2012.

BALBINO, E. E.; DIAS, M. F. **Farmacovigilância: um passo em direção ao uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.20, p.992-1000, 2010.

BATALHA JÚNIOR, N. J. P. **Farmacovigilância em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de plantas e seus produtos derivados empregados em doenças do aparelho digestório adquiridas em estabelecimentos comerciais no município de São Luís, Maranhão, Brasil**. 2017. Relatório (Bolsa de Iniciação Científica) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

BATALHA JUNIOR, N. J. P. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comercialização e controle de qualidade de drogas vegetais e preparações derivadas empregadas para perda de peso adquiridas em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, Maranhão, Brasil**. 2020. 100p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2020.

BATALHA JÚNIOR, N. J. P.; AMARAL, F. M. M.; COSTA, I.S.; BATALHA, M. N.; COUTINHO, D. F.; GODINHO, J. W. S.; BRITTO, M. H. S. S.; BEZERRA, S.A. 2020. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: uma breve abordagem**. In: Ciências da Saúde no Brasil: Impasses e Desafios 2. 1 ed. Ponta Grossa: Atena Editora, v.2, p.62-76, 2020.

BEGOTTI, R. I.; SATO, M. O.; SANTIAGO, R. M. **Hepatotoxicidade relacionada ao uso de suplementos herbais e dietéticos (HDS)**. Revista Fitos, Rio de Janeiro, v.11, n.1, p.81-94, 2017.

BOCHNER, R.; FISZON, J. T.; ASSIS, M. A.; AVELAR, K. E. S. **Problemas associados ao uso de plantas medicinais comercializadas no Mercado de Madureira, município do Rio de Janeiro, Brasil**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.14, n.3, p.537-547, 2012.

BORGES, R. A. M.; OLIVEIRA, V. B. **Riscos Associados ao Uso de Plantas Medicinais Durante o Período da Gestação: uma Revisão**. Revista Universidade Andrade, v.16, p.101- 108, 2015.

BRAGA, F. C.; RATES, S. M. K.; SIMÕES, C. M. O. **Avaliação de eficácia e segurança de produtos naturais candidatos a fármacos e medicamentos.** In: : SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.53-68.

BRANDÃO, M. G. L. **Plantas medicinais e fitoterápicos.** Belo Horizonte: UFMG, 2009. 43p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 26 de 09 de março de 2014.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União. Brasília DF, 14 maio 2014. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 21 fev. 2021.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 6. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2019. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 16 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Direção de Administração e Finanças. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **RENISUS – Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS.** Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica. **Práticas Integrativas e Complementares: plantas medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica.** Brasília, 2012.

BRASIL. **Plantas Medicinais & Orientações Gerais para o cultivo I: Boas Práticas Agrícolas de Plantas Medicinais e Condimentares.** MAPA. Brasília, 2006. 47p.

BRITO, M. C. A. **Farmacovigilância em Fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea Speciosa* Mart. ex Spreng. (babaçu).** 2015. 112f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

BROWN, A. C. **Kidney toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports.** Part 3 of 5 series. Food and Chemical Toxicology, v.107, p.472-501, 2017a.

BROWN, A. C. **Liver toxicity related to herbs and dietary supplements: Online table of case reports.** Part 2 of 5 series. Food and Chemical Toxicology, v.107, p.502-519, 2017b.

BRUNNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G. VIANNA, C. M. M. **A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde.** Ciência e Saúde Coletiva, v. 17, n.10, p.2675-2685, 2012.

BUGNO, A., BUZZO, A. A.; NAKAMURA, C. T.; PEREIRA, T. C.; MATOS, D.; PINTO, T. J. A. **Avaliação da contaminação microbiana em drogas vegetais.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.41, p.491-97, 2005.

BUNCHORNTAVAKUL, C.; REDDY, K. R. **Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity.** Alimentary Pharmacology Therapeutics, v.37, p.3-17, 2013.

- CALIXTO, J. B. **Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents)**. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, v.33, p.178-189, 2000.
- CAMPESATO, V. R. **Uso de Plantas Medicinais durante a gravidez e risco para malformações congênitas**. 2005. 138f. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2005.
- CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. **Toxicidade de espécies vegetais**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.18, p.373-382, 2016.
- CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; MORAIS, S. M.; SANTOS, L. F. L.; ROCHA, M. F. G.; BEVILAQUA, C. M. L. **Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.7, n.3, p.97-106, 2005.
- CARDOSO, B. S.; AMARAL, V. C. S. **O uso da fitoterapia durante a gestação: um panorama global**. Ciência e Saúde Coletiva, v.24, n.24, p.1439-1450, 2019.
- CAROD-ARTAL, F. **Neurological syndromes associated with the ingestion of plants and fungi with a toxic component (II). Hallucinogenic fungi and plants, mycotoxins and medicinal herbs**. Revista de Neurologia, v.36, p.951-960, 2003.
- CELIK, T. A. **Potential genotoxic and cytotoxic effects of plant extracts**. 2012. In: BHATTACHARYA A. A Compendium of Essays on Alternative Therapy. IntechOpen. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/a-compendium-of-essays-on-alternativetherapy/potential-genotoxic-and-cytotoxic-effects-of-plant-extracts>. Acesso em: 15 mai. 2021.
- CHANG, H. C.; PENG, C. H.; YEH, D. M.; KAO, E. S.; WANG, C. J. **Hibiscus sabdariffa extract inhibits obesity and fat accumulation, and improves liver steatosis in humans**. Food and Function, v.5, n.4, p.734-739, 2014.
- CHEN, Z.; HUO, J. **Hepatic veno-occlusive disease associated with toxicity of pyrrolizidine alkaloids in herbal preparations**. The Netherlands Journal of Medicine, v.68, n.6, p.252-260, 2010.
- CONCEIÇÃO, L. O.; AOYAMA, E. M. **Anatomia e histoquímica da lâmina foliar de espécies conhecidas por quebra-pedra (*Euphorbia prostrata* Aiton, *Euphorbia hyssopifolia* L., *Phyllanthus amarus* Schumach. & Thonn e *Phyllanthus tenellus* Roxb.)**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.18, n.2, p.571-581, 2016.
- CORNELIUS, M. T. F.; ALVES, C. C. F.; SILVA, T. M. S.; ALVES, K. Z.; CARVALHO, M. G.; BRAZ-FILHO, R.; AGRA, M. F. **Solasonina e flavonóides isolados de *Solanum crinitum* Lam.** Revista Brasileira de Farmácia, v.85, p.57-59, 2004.
- COSTA, K. C. S.; BEZERRA, S. B.; NORTE, C. M.; NUNES, L. M. N.; OLINDA, T. M. **Medicinal plants with teratogenic potential: current considerations**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.48, p.427-433, 2012.
- COSTA, R. M. A.; MENK, C. F. M. **Biomonitoramento de mutagênese ambiental**. BC&D, v.3, n.12, p.24-26, 2000.

COULAD-CUNHA, S.; OLIVEIRA, R. S.; WAISSMANN, W. **Venda Livre de *Sorocea bompladii* Bailon como Espinha Santa no Município do Rio de Janeiro.** 2004. In: Congresso Ibero-Americano de Plantas Medicinais, Angra dos Reis, 2004.

COUTINHO, D. F.; AMARAL, F. M. M.; LUZ, T. R. S. A.; BRITO, M. C. A.; ALMEIDA, J. S.; PIMENTEL, K. B. A.; SILVA, M. V. S. **PRESCRIÇÃO EM FITOTERAPIA: orientações para profissionais da área de saúde visando o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos.** In: Ciências da Saúde: Avanços Recentes e Necessidades Sociais 2. 2 ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2020, p.219-252.

CRUZ, G.; BRACARENSE, A. P. **Toxicidade da samambaia (*Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn) para a saúde animal e humana.** Semina: Ciências Agrárias, v.25, n.3, p.249-258, 2004.

DIAZ, J. H. **Poisoning by Herbs and Plants: Rapid Toxidromic Classification and Diagnosis.** Wilderness & Environmental Medicine, v.27, p.136-152, 2016.

ERNST, E. **Serious psychiatric and neurological adverse effects of herbal medicines - a systematic review.** Acta Psychiatrica Scandinavica, v.108, p.83-91, 2003.

FATIMA, N.; NAYEEM, N. **Toxic Effects as a Result of Herbal Medicine Intake.** In: SOLONESKI S, LARRAMENDY ML. Toxicology - New Aspects to This Scientific Conundrum, IntechOpen, 2016. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/toxicology-new-aspects-to-thisscientificconundrum/toxic-effects-as-a-result-of-herbal-medicine-intake>. Acesso em: 12 mai. 2021.

FERNANDES, C. P. M.; FÉLIX, S. R.; NOBRE, M. O. **Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão.** Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v.37, p.83-96, 2016.

FIRMO, W. C. A.; MENEZES, V. J. M.; PASSOS, C. E. C.; DIAS, C. N.; ALVES, L. P. L.; DIAS, I. C. L.; SANTOS-NETO, M.; OLEA, R. S. G. **Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais.** Caderno de Pesquisa, v.18, p.90-95, 2011.

FRENZEL, C.; TESCHKE, R. **Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation.** International Journal of Molecular Science, v.17, n.588, p.1-38, 2016.

FULDA, S.; EFFERTH, T. **Selected secondary plant metabolites for cancer therapy.** World Journal of Traditional Chinese Medicine, v.1, p.24-28, 2015.

GEORGE, P. **Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants - An overview.** Journal of Applied Pharmaceutical Science, v.1, p.40-44, 2011.

GLÜCK, J.; BUHRKE, T.; FRENZEL, F.; BRAEUNING, A.; LAMPEN, A. **In silico genotoxicity and carcinogenicity prediction for food-relevant secondary plant metabolites.** Food and Chemical Toxicology, v.116, p.298-306, 2018.

GODINHO, J. W. L. S. **Atenção Farmacêutica em Fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de amostras de *Passiflora edulis* Sims. adquiridas em farmácias e drogarias no município de São Luís, estado do Maranhão.** 2014. 31f. Monografia (Graduação em Farmácia Bioquímica) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2014.

- GONÇALVES, M. C. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão.** 2016. 117p. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2016.
- GONDIM, R. S. D. **Avaliação da comercialização e controle de qualidade de preparações a base de *Orbignyia phalerata* Mart. adquiridas em estabelecimentos comerciais no município de São Luís, estado do Maranhão, Brasil.** 2016. Relatório (Bolsa de Iniciação Científica) - Universidade Federal do Maranhão. São Luís, 2016.
- GONDIM, R. S. D. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho digestivo.** 2019. 122p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2019.
- HELLMANN, M. A.; VELASQUEZ, L. G. **Contaminação microbiológica em plantas medicinais e hortaliças e sua implicação no estado de saúde do consumidor: revisão.** Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v.21, p.123-130, 2017.
- IZZO, A. A.; HOON-KIM, S.; RADHAKRISHNAN, R.; WILLIAMSON, E. M. **A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies.** Phytotherapy Research, v.30, p.691-700, 2016.
- JESUS, W. M. M.; CUNHA, T. N. **Estudos das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Mytenus ilicifolia* Mart. Ex Reissek) e de suas espécies adulterantes.** Revista Saúde e Desenvolvimento, v.1, p.20-24, 2012.
- KAMATH, S. U.; PEMIAH, B.; SEKAR, R. K.; KRISHNASWAMY, S.; SETHURAMAN, S.; KRISHNAN, U. M. **Mercury-based traditional herbo-metallic preparations: a toxicological perspective.** Archives of Toxicology, v.86, p.831-838, 2012.
- KANCHARLAPALLI, S.; SWEEYA, P. S. R.; GANDHAM, A. P. D.; CHIDRAWAR, V. R.; RAO, V. U. M. **Cardiotoxicity and use of herbal drugs - a review.** Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development, v.2, n.1, p.1-9, 2014.
- KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. **Fitoterápicos: um mercado promissor.** Revista Ciência Farmacológica Básica Aplicada, v.30, p. 241-248, 2009.
- KUBA, G.; VATTIMO, M. M. F. **O uso de fitoterápicos orientais nas lesões renais: revisão integrativa.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.17, n.4, p.1169-1176, 2015.
- LEAL, A. S.; PRADO, G.; GOMES, T. C. B.; SEPE, F. P. DALMAZIO, I. **Determination of metals in medicinal plants highly consumed in Brazil.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.49, p.599-607, 2013.
- LIMA, D. F.; PEREIRA, D. L.; FRANCISCON, F. F.; REIS, C.; LIMA, V. S.; CAVALCANTI, P. P. **Conhecimento e uso de plantas medicinais por usuários de duas unidades básicas de saúde.** Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, v.15, p.383-90, 2014.
- LIMA, I. E. O.; NASCIMENTO, L. A. M.; SILVA, M. S. **Comercialização de Plantas Medicinais no Município de Arapiraca-AL.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.18, n.2, p.462-472, 2016.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A.; SANTOS, L. F. L. **Plantas Tóxicas: Estudo de Fitotoxicologia Química de Plantas Brasileiras**. Nova Odessa: Plantarum, Flora, 2011. 256p.

MANDEEL, Q. A. **Fungal contamination of some imported spices**. Mycopathologia, v.159, p.291-298, 2005.

MARCHESE, J. A.; FIGUEIRA, G. M. **O uso de tecnologias pré e pós-colheita e boas práticas agrícolas na produção de plantas medicinais e aromáticas**. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.7, n.3, p.86-96, 2005.

MARCONDES N. S. P.; ESMERINO, L. A. **Qualidade microbiológica de plantas medicinais cultivadas em hortas domésticas**. Publication UEPG Ciências Biológicas e da Saúde, v.16, p.133-138, 2010.

MARTINAZZO, A. P. **Secagem, armazenamento e qualidade de folhas de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf**. 2006. 156f. Tese (Doutorado em Engenharia Agrícola) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2006.

MARTINS, A. G.; ROSÁRIO, D. L.; BARROS, M. N.; JARDIM, M. A. G. **Levantamento etnobotânico de plantas medicinais, alimentares e tóxicas da Ilha do Combu, Município de Belém, Estado do Pará, Brasil**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.86, n.1, p.21-30, 2005.

MENDIETA, M. C.; SOUZA, A. D. Z.; CEOLIN, S.; VARGAS, N. R. C.; CEOLIN, T.; HECK, R. M. **Plantas Tóxicas: importância do conhecimento para realização da educação em saúde**. Revista de Enfermagem - UFPE, v.8, p.680-686, 2014.

MENGUE, S. S.; MENTZ, L. A.; SHENKEL, E. P. **Uso de plantas medicinais na gravidez**. Revista Brasileira Farmacognosia. v.11, p.21-35, 2001.

MONSENY, A. M.; SANCHEZ, L. M.; SOLER, A. M.; MAZA, T. S.; CUBELL, C. L. **Poisonous plants: an ongoing problem**. Anales de Pediatría, v.85, p.347-353, 2015.

MONTES, R. A.; SOUZA, R. O. L.; MORAES, S. R.; MIRANDA, M. G.; FRIEDE, R.; LIMA, A. L. S.; AVELAR, K. E. S. **Qualidade microbiológica de drogas vegetais utilizadas na fitoterapia popular**. Revista Espacios, v.38, p.12-20, 2017.

MOREIRA, D. L.; TEIXEIRA, S. S.; MONTEIRO, M. H. D.; OLIVEIRA, A. C. A. X.; PAUMGARTTEN, F. J. R. **Traditional use and safety of herbal medicines**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.24, p.248-257, 2014.

MOUNANGA, M. B.; MEWONO, L.; ANGONE, A. S. **Toxicity studies of medicinal plants used in sub-Saharan Africa**. Journal of Ethnopharmacology, v.174, p.618-627, 2015.

NASRI, H.; SHIRZAD, H. **Toxicity and safety of medicinal plants**. Journal of HerbMed Pharmacology, v.2, p.21-22, 2013.

NAUFFAL, M.; GABARDI, S. **Nephrotoxicity of Natural Products**. Blood Purification, v.41, p.1-3, 2016.

NEIVA, V. A.; COSTA, J. V. S.; NEIVA FILHO, R. R.; GODINHO, J. W. L. S.; CARTAGENES, M. S. S.; COUTINHO-MORAES, D. F.; AMARAL, F. M. M. **Avaliação da comercialização e controle de qualidade de produtos à base de *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss (espinaheira-santa) em São Luís, Maranhão, Brasil.** 2015. In: Anais da XIV Semana Brasileira do Aparelho Digestivo. São Paulo: Editora da FBG, 2015.

NICOLETTI, M. A.; OLIVEIRA JUNIOR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSI, P. Y.; TAVARES, A. P. L. **Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes.** Revista Saúde, v.4, p.25-39, 2010.

OLIVEIRA, A. E.; DALLA-COSTA, T. **Interações Farmacocinéticas entre as Plantas Medicinais *Hypericum perforatum*, *Gingko biloba* e *Panax ginseng* e Fármacos Tradicionais.** Acta Farmacêutica Bonaerense, v.23, n.4, p.567-578, 2004.

OLIVEIRA, D. L.; ROCHA, C.; MOREIRA, P. C.; MOREIRA, S. O. L. **Plantas nativas do cerrado: uma alternativa para fitotermedicação.** Estudos, v.36, p.1141-1159, 2009.

OLIVEIRA, E. S. M. D.; AGUIAR, A. S. D. **Por que a ingestão de carambola é proibida para pacientes com doença renal crônica?** Jornal Brasileiro de Nefrologia, v.37, n.2, p.241-247, 2015.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. **Farmacognosia: Identificação de Drogas Vegetais.** 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014. 420p.

PAULA, C. M. D. **Isolamento, identificação e caracterização de *Shigella* spp. envolvidas em surtos alimentares ocorridos no Rio Grande do Sul.** 2009. 70f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

PEACOCK, B. M.; CRESPO, M. F. S.; RIVAS, C. A. B.; JACKSON, L. P. **Intoxicaciones por plantas tóxicas atendidas desde un servicio de información toxicológica.** Revista Cubana de Plantas Medicinales, v.14, p.1-8, 2009.

POUTARAUD, A.; GIRARDIN, P. **Improvement of medicinal plant quality: a *Hypericum perforatum* literature review as an example.** Plant Genetic Resources, v.3, p.178-189, 2005.

RAD, A. K.; MOHEBBATI, R.; HOSSEINIAN, S. **Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants.** Iranian Journal of Kidney Disease, v.11, n.3, p.169-179, 2017.

ROCHA, F. A. G.; ARAÚJO, L. S. G.; LIMA, T. G. D.; SILVA, E. R.; SILVA, P. A.; GUNDIM, M. K. M.; ARAÚJO, M. F. F.; COSTA, N. D. L. **Características do comércio informal de plantas medicinais no município de Lagoa nova/RN.** Holos, v.5, p.264-281, 2013.

ROCHA, F. A. G.; MEDEIROS, F. G. M.; SILVA, J. L. A. **Diagnóstico da qualidade sanitária de plantas medicinais comercializadas no município de Currais Novos, RN.** Holos, v.26, p.87-100, 2010.

RODRIGUES, E.; CARLINI, E. L. A. **Levantamento etnofarmacológico realizado entre um grupo de quilombolas do Brasil.** Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica, v.1, p.80-87, 2003.

RODRIGUES, M. V. N.; REYES, F. G. R.; MAGALHÃES, P. M.; RATH, S. **GC-MS Determination of Organochlorine Pesticides in Medicinal Plants Harvested in Brazil**. Journal of the Brazilian Chemical Society, v.18, n.1, p.135-142, 2007.

RUSSMANN, S.; LAUTERBURG, B. H.; HELBLING, A. **Kava hepatotoxicity**. Annals of Internal Medicine, v.135, p.68-69, 2001.

SAMPAIO, J.; TREMÉA, R.; MARCO, M.G.; VIEIRA, R. B.; TACCA, J. A.; STROHER, D. J.; PILAR, B. C.; GÜLLICH, A. A. C.; SCHWANZ, M.; MANFREDINI, V. **Estudo da genotoxicidade in vitro e in vivo após exposição aguda e subcrônica de extratos aquosos de *Ilex paraguariensis* A. St.-Hil. obtidos por infusão**. Revista Brasileira de Biociências, v.10, n.4, p.462-467 2012.

SANTIAGO, D. M.; TEIXEIRA, G. C. B.; SOUZA, R. R.; GOULART, A. T. **Teores de cádmio, chumbo e zinco em plantas medicinais cultivadas em solos contaminados**. Revista do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e Extensão, v.8, p.195-202, 2011.

SANTOS, R. L.; NOBRE, M. S. C.; GUIMARÃES, G. P.; DANTAS, T. B.; VIEIRA, K. V. M.; FELISMINO, D. C.; DANTAS, I. C. **Contaminação fúngica de plantas medicinais utilizadas em chás**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v.34, p.289-293, 2013.

SCHWANZ, M.; FERREIRA, J. J.; FRÖEHLICH, P.; ZUANAZZI, J. A. S.; HENRIQUES, A. T. **Análise de metais pesados em amostras de *Peumus boldus* Mol. (Monimiaceae)**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, p.98- 101, 2008.

SHARMA, O. P.; SHARMA, S.; PATTABHI, V.; MAHATO, S. B.; SHARMA, P. D. **A review of the hepatotoxic plant *Lantana camara***. Critical Reviews in Toxicology, v.37, n.4, p.313-52, 2007.

SILVA, F. C.; RIBEIRO, A. B.; RIBEIRO, P. R. S. **Avaliação da qualidade de plantas medicinais comercializadas no município de Imperatriz, Maranhão**. Scientia Plena, v.13, p.1-9, 2017.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A. M.; ARRAIS, P. S. D. **Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, p.618-626, 2008.

SIMÕES, C. M. O, SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 486p.

SINGH, N. P.; PRAKASH, A. **Nephrotoxic potential of herbal drugs**. Journal of International Medical Sciences Academy, v.24, p.79-81, 2011.

SOARES NETO, J. A. R.; GALDUROZ, J. C. F.; MARQUES, L. C.; RODRIGUES, E. **O discurso sobre os riscos relacionados às plantas medicinais na medicina popular**. Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, v.7, p.60, 2012.

SOARES, E. I.; MENDONÇA, L. G. **Chá ou fitoterápico? Um resgate histórico de como a legislação sanitária encara a planta medicinal desde o Brasil Colônia**. Perspectivas da Ciência e Tecnologia, v.2, p.20-31, 2010.

SOUZA, A. F. M. **Hepatotoxicidade por Chás**. Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, v.30, p.6-47, 2013.

SOUZA, F. S.; MACIEL, C. C. S. **Produtos fitoterápicos e a necessidade de um controle de qualidade microbiológico.** VEREDAS FAVIP - Revista Eletrônica de Ciências, v.3:, p.22-30, 2010.

SOUZA-MOREIRA, T. M.; SALGADO, H. R. N.; PIETRO, R. C. L. R. **O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.20, p.435-440, 2010.

TAKAHASHI, L. S. A. T.; SOUZA, J. R. P.; YOSHIDA, A. E.; ROCHA, J. N. **Condições de armazenamento e tempo de embebição na germinação de sementes de erva-doce (*Pimpinella anisum* L.).** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v.11, p.1-6, 2009.

TOVAR, R. T.; PETZEL, R. M. **Herbal toxicity.** Disease-a-month, v.55, p.592-641, 2009.

TURAK, A. SHI, S.; JIANG, Y.; TU, P. **Dimeric guaianolides from *Artemisia absinthium*.** Phytochemistry, v.105, p.109-14, 2014.

VASCONCELOS, J.; VIEIRA, J. G. P.; VIEIRA, E. P. P. **Plantas tóxicas: Conhecer para prevenir.** Revista Científica da UFPA, v.7, p.1-10, 2009.

VEIGA-JUNIOR, V. F. **Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.18, p.308-313, 2008.

VERDAM, M. C. S.; DA SILVA, C. B. O **Estudo de Plantas Medicinais e a Correta Identificação Botânica.** Visão Acadêmica, Curitiba, v.11, n.1, p.7-13, 2010.

VERRI, A.; MOURA, A.; MOURA, V. **Testes citogenéticos na avaliação da genotoxicidade de produtos naturais provenientes de plantas medicinais.** Revista Uningá Review, v.30, n.1, p.55-61, 2017.

VITHAYATHIL, M. K.; EDWARDS, M. **Comfrey herbal remedy causing second-degree heart block: do not be outfoxed by digitalis.** BMJ Case Report, 2016.

VITORINO, K. M. C.; BENATI, M. A. F. N. O.; ROLIM, E. L. G. **Fitoterapia Racional: riscos da automedicação e terapia alternativa.** Revista Saberes da Faculdade São Paulo, v.13, n.1, p.1-20, 2020.

VONCINA, M.; BARIČEVIĆ, D.; BRVAR, M. **Adverse effects and intoxications related to medicinal/harmful plants.** Acta agriculturae Slovenica, v.103, p.263-270, 2014.

XU, S.; LEVINE, M. **Medical residents' and students' attitudes towards herbal medicines: a pilot study.** Canadian Journal of Clinical Pharmacology, v.15, p.1-4, 2008.

YARIWAKE, J. H.; LANÇAS, F. M.; CAPPELARO, E. A.; VASCONCELOS, E. C.; TIBERTI, L. A.; PEREIRA, A. M. S.; FRANÇA, S. C. **Variabilidade sazonal de constituintes químicos (triterpenos, flavonóides e polifenóis) das folhas de *Maytenus aquifolium* Mart. (Celastraceae).** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.15, p.162-168, 2005.

# CAPÍTULO 3

## ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE ESPÉCIES VEGETAIS: O ELO ENTRE O SABER POPULAR E O FITOTERÁPICO

Data de aceite: 23/07/2021

Data de submissão: 06/07/2021

**Williane Mesquita Bastos**

Universidade CEUMA

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/5421974207617108>

**Flavia Maria Mendonça do Amaral**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/9334507801916334>

**Mariana Amaral Oliveira**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/1241794211323363>

**Denise Fernandes Coutinho**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7346399893912346>

**Jéssyca Wan Lume da Silva Godinho**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3515630350445497>

**Maria do Socorro de Sousa Cartágenes**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3013333572719007>

**Vanessa do Amaral Neiva**

Universidade Federal do Maranhão

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/7765410615886798>

**Rivadávia Ramos Neiva Neto**

Universidade CEUMA

São Luís - Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/3371366335631361>

**RESUMO:** Países como o Brasil, com rica biodiversidade, preservação dos conhecimentos tradicionais sobre plantas medicinais e difícil acesso da população aos medicamentos sintéticos, têm nas espécies vegetais medicinais alternativa promissora, principalmente com a real inserção da Fitoterapia na Atenção Primária à Saúde. Mas o emprego de espécies vegetais para fins terapêuticos, quer planta medicinal, droga vegetal ou fitoterápico deve ser fundamentado na certificação de eficácia, segurança e qualidade de tais preparações; minimizando, assim, riscos do uso popular de produto inadequado. Nesse sentido, é necessário o desenvolvimento dos estudos de validação, possibilitando investigar cientificamente as propriedades terapêuticas atribuídas às plantas de uso popular, para permitir emprego como medicamento em seres vivos; representando, assim, o único caminho para transformar as plantas em produtos fitoterápicos. Assim, o caminho do acesso ao saber popular até o fitoterápico, logo o processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos a partir de espécies vegetais de uso popular, é extremamente rigoroso e especializado; exigindo esforços e recursos para a transformação da planta em medicamento; o que deve estimular os estudos de validação, com ênfase nas espécies nativas e de amplo uso terapêutico empírico, caracterizando pesquisa

interdisciplinar e multidisciplinar, envolvendo estudos etnodirigidos, botânicos, agrônômicos, químicos, biológicos e farmacêutico. Apesar do reconhecido potencial do Brasil para avançar na Pesquisa & Desenvolvimento de fitoterápicos, diversos desafios devem ser vencidos desde a adoção de critérios rigorosos para seleção dos recursos naturais em obediência aos marcos regulatórios da nova Lei de Biodiversidade para acesso ao patrimônio genético, ao conhecimento tradicional associado, com garantia da repartição de benefícios para a conservação e uso sustentável da biodiversidade até a definição de critérios rígidos do desenvolvimento da cadeia produtiva, com garantia da interação da iniciativa privada com universidades e outros centros de pesquisa; bem como a capacitação de recursos humanos na Assistência à Saúde pela Fitoterapia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Conhecimento tradicional, Fitoterapia, Pesquisa & Desenvolvimento de fitoterápicos.

## PLANT SPECIES VALIDATION STUDY: THE LINK BETWEEN KNOWLEDGE POPULAR AND HERBAL MEDICINE

**ABSTRACT:** Countries such Brazil, with rich biodiversity, preservation of knowledge traditional medicinal plants and difficult access of the population to medicines, have in plant species promising alternative, especially with the insertion of Phytotherapy in Primary Health Care. The use of plant for therapeutic purposes, whether plant medicine, drug vegetal or herbal medicine should be based on the certification of efficacy, safety and quality of such preparations; thereby minimizing the risks of popular use of inappropriate product. In this sense, it is necessary to develop validation studies, making it possible to scientifically investigate the therapeutic properties attributed to plants of popular use, to allow use as a medicine in living beings; thus, representing the only way to transform plants into herbal products. Thus, the path from access to popular knowledge to herbal medicine, therefore the process of discovery and development of new medicines from popularly used plant species is extremely rigorous and specialized; requiring efforts and resources for the transformation of the plant into medication; which should stimulate validation studies, with emphasis on native species and broad empirical therapeutic use, characterizing interdisciplinary and multidisciplinary research, involving ethnodirected, botanical, agronomic, chemical, biological and pharmaceutical studies. Brazil's recognized potential to advance in the Research & Development of herbal medicines, several challenges must be overcome from the adoption of strict criteria for the selection of natural resources in compliance with the regulatory frameworks of the new Biodiversity Law for access to genetic heritage, to associated traditional knowledge, with the guarantee of the distribution of benefits for the conservation and sustainable use of biodiversity to the definition of strict criteria for the development of the production chain, with guarantee of the interaction of the private sector with universities and other research centers; as well as the training of human resources in Health Care by Phytotherapy.

**KEYWORDS:** Traditional knowledge, Phytotherapy, Research & Development of herbal medicines.

## 1 | INTRODUÇÃO

O cenário atual da crescente ascensão do uso de plantas e preparações derivadas,

predominantemente fundamentada no empirismo da prática popular, logo sem comprovação dos parâmetros de eficácia, segurança e qualidade; bem como as determinações normativas do Governo Federal relacionadas à Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e a evolução científica que vivemos não permitem retrocessos, sendo necessário garantir a utilização de recursos naturais de forma racional, apoiada nas ciências naturais e no método científico; o que deve estimular os grupos de pesquisa na definição de critérios científicos para fundamentar o uso de tais recursos terapêuticos; com base nos estudos de validação (BRITO et al., 2016; BATALHA JÚNIOR et al., 2020).

A investigação baseada em metodologia científica que busca avaliar eficácia, segurança e qualidade das plantas de uso medicinal caracteriza os estudos de validação; ou seja, a validação consiste em confirmar cientificamente as propriedades terapêuticas atribuídas às plantas e sua segurança, para permitir emprego como medicamento em seres vivos; representando, assim, o único caminho para transformar as plantas em produtos fitoterápicos (BRANDÃO, 2009; HASENCLEVER et al., 2017; SIMÕES et al., 2017).

Posicionar as plantas, especialmente as nativas e de amplo uso terapêutico popular, no alvo da investigação científica deve ser encarado como um dever social, certificando que a planta a ser empregada como medicamento, tenha sido objeto das mesmas exigências que outro medicamento de qualquer origem; com atendimento aos rigores técnicos e legais (BRASIL, 2006a).

Estudo de revisão de Veiga Júnior et al. (2005) já alertava a sociedade que plantas da flora nativa são consumidas com pouca ou nenhuma comprovação de suas propriedades farmacológicas; com grande divergência quanto à indicação terapêutica; abordando, ainda, o sério problema de saúde pública que representa a toxicidade das plantas de uso medicinal popular, alertando que dado os constituintes tóxicos, ação sinérgica e adulterações das plantas de uso popular podem ocorrer graves efeitos adversos; procurando, assim, desmistificar o falso dito popular “se natural, não faz mal”, referenciando várias comprovações de reações tóxicas e efeitos adversos provocados por plantas.

Passados quase duas décadas dessa revisão, uma breve análise fundamentada em estudos locais do Grupo de Produtos Naturais da Universidade Federal do Maranhão (BRITO, 2015; GONÇALVES, 2016; BATALHA JUNIOR, 2017; GODINHO, 2017; GONDIM, 2019; BATALHA JUNIOR, 2020) compravam que tal realidade não mudou, sendo evidenciado a necessidade de maior fiscalização, vigilância e controle de qualidade do material vegetal de uso medicinal disponibilizado a população, quer seja no comércio informal quer no comércio formal exercido em estabelecimentos farmacêuticos; o que deve estimular os estudos de validação, possibilitando agregar valor biotecnológico e promover o seu uso em saúde pública, com ênfase na Atenção Primária a Saúde, principalmente dado relativo menor custo operacional, facilidade de aquisição da matéria prima e compatibilidade cultural ao público alvo (BRASIL, 2012a; COUTINHO et al., 2020).

Assim, a transformação de uma planta em medicamento, logo um produto

tecnicamente elaborado, implica a utilização de operações de transformação tecnológica, fundamentadas nos estudos de validação, devendo assegurar a preservação da integridade química e farmacológica do vegetal, garantindo a constância da ação biológica, segurança e qualidade para utilização (BRITO et al., 2016; SIMÕES et al., 2017).

Então, na prática, como transformar planta em medicamento? Ou seja, como desenvolver os estudos de validação?

## 2 | DESENVOLVENDO UM ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE PLANTAS

A planta pode chegar a *status* de medicamento quando passa a ser alvo de interação interdisciplinar e multidisciplinar, envolvendo estudos etnodirigidos, botânicos, agrônômicos, químicos, biológicos (farmacologia e toxicologia pré-clínica e clínica) e de tecnologia farmacêutica (desenvolvimento de metodologia analítica de controle de qualidade e produção) (CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005; SIMÕES et al., 2017) (Figura 1).

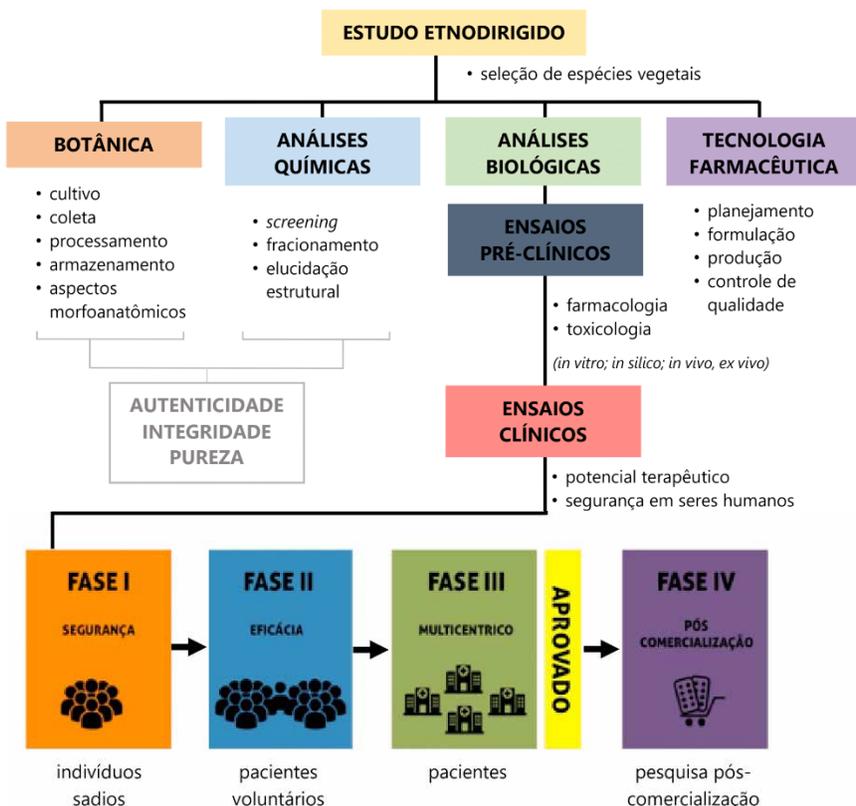


Figura 1. Fases da Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) de medicamentos a partir de espécies vegetais.

Fonte. Amaral (2007); Linck (2015), com modificações.

## 2.1 Estudo etnodirigido como ferramenta na seleção de espécies vegetais para validação

Como qualquer outro medicamento, o processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) de fármacos a partir de plantas é complexo, longo e de alto custo; lidando com uma pergunta inicial: o que vale ser pesquisado? Em um país de rica biodiversidade e diversidade cultural como o Brasil, quais plantas selecionar para investigação?

Essa riqueza da diversidade brasileira exige estratégias para definição de critérios para seleção do material para investigação científica. Nesse sentido os estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos, chamados em conjunto de estudos etnodirigidos, os quais são baseados na seleção de recursos naturais a partir de indicações de grupos populacionais específicos em um determinado contexto de utilização, destacando a exploração do conhecimento de recursos locais e suas aplicações nos sistemas de saúde e doença; fornecem importantes subsídios, possibilitando a avaliação dos recursos naturais, especialmente de origem vegetal, empregados terapeuticamente pela população (ALBUQUERQUE et al., 2010a; GODINHO, 2017).

Os estudos etnodirigidos, com ênfase aos etnofarmacológicos, têm demonstrado grande contribuição na pesquisa de plantas medicinais, drogas vegetais, produtos tradicionais fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos, pois o uso prolongado por determinados grupos étnicos e/ou populações tradicionais pode ser encarado como pré-triagem quanto à utilidade terapêutica (OLIVEIRA et al., 2009). Mas deve ser enfatizado que o uso popular e tradicional não é suficiente para validar plantas como medicamentos; sendo assim, os dados da pesquisa etnofarmacológica devem ser empregados como critério de seleção de espécies vegetais alvo para prosseguimento dos estudos de validação (ALBUQUERQUE et al., 2014).

Inquestionavelmente o resgate do conhecimento popular de plantas medicinais representa a ferramenta mais robusta na difícil etapa de selecionar material para continuidade do estudo de validação (ALBUQUERQUE et al., 2010b; MAGALHÃES et al., 2020). Nesse sentido, estudos têm demonstrado que a seleção de plantas fundamentada nas investigações etnofarmacológicas leva a melhores resultados quando comparados a seleção aleatória de plantas para pesquisa (BALICK; COX, 1996; KHAFAGI; DEWEDAR, 2000; OLIVEIRA et al., 2011).

Deve ser enfatizado, entretanto, que o resgate do conhecimento popular de plantas medicinais, quer seja pela aplicação e/ou percepção, necessariamente envolve delineamento robusto. Nesse sentido, merece destaque a necessidade do cumprimento dos aspectos éticos que envolvem o acesso ao patrimônio genético, proteção, acesso ao conhecimento tradicional associado e a repartição de benefícios para a conservação e uso sustentável da biodiversidade; em obediência as diretrizes da nova Lei de Biodiversidade dado riscos de exploração irracional de patrimônio genético, diante da perspectiva de uso

de material potencial de obtenção de lucros e benefícios pela exploração industrial dos recursos naturais (ALBUQUERQUE et al., 2012; ALBUQUERQUE et al., 2014; BRASIL, 2015; BRASIL, 2016; GODINHO, 2017; MORAIS, 2019).

A pesquisa etnofarmacológica, quer em populações tradicionais ou não, exige obediência as determinações do Conselho Nacional de Saúde (CNS) definidas na Resolução CNS nº 196/1996, aprovada pelo) e Resolução CNS nº 466/2012 (BRASIL, 1996; BRASIL, 2012b); logo o projeto deve ser submetido e aprovado pelo(s) Comitê(s) de Ética em Pesquisa; como também deve ser submetido e autorizado pelo Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen).

Para a realização de um levantamento etnofarmacológico alguns aspectos metodológicos merecem destaque, tais como: caracterização da área de estudo, definição da população, profundo detalhamento sobre as características da comunidade a ser estudada, identificação de representatividade de população tradicional ou não, delimitação do tamanho da amostra e do tipo de amostragem, escolha das informações a serem colhidas e das técnicas e equipamentos a serem utilizados para tal, qual a forma de identificação dos recursos naturais referidos, quais métodos estatísticos e índices da pesquisa etnodirigida serão aplicados na análise dos dados, entre outros; tudo isso alicerçados com uma discussão dos resultados que permita a comprovação ou anulação da hipótese proposta no início do estudo com base em revisão bibliográfica robusta (ALBUQUERQUE et al., 2010b; GODINHO, 2017; MORAIS, 2019).

Na análise da abrangência da pesquisa etnodirigida, com ênfase a etnofarmacologia, deve ser enfatizado que além do seu já tão divulgado potencial na contribuição das investigações para Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) como estratégia no difícil processo de seleção de espécies vegetais para estudos de validação, os dados etnofarmacológicos fornecem importantes informações para nortear ações efetivas de Farmacovigilância, na perspectiva real de minimizar riscos e perigos associados ao uso irracional de plantas para fins medicinais, quando na coleta e análise dos dados etnofarmacológicos há a constatação do uso inadequado de plantas para fins terapêuticos, a exemplo do emprego de plantas tóxicas, associações inadequados e/ou material de má qualidade (MORAIS, 2019).

## **2.2 Obtenção do material vegetal, identificação botânica e processamento padronizado**

Com definição da espécie vegetal, a partir da análise etnofarmacológica, para prosseguimento dos estudos de validação é imprescindível as autorizações para coleta de material botânico pelos órgãos competentes, com submissão na plataforma do Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade (SisBio), para autorização do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio), bem como autorização para coleta concedida pelo SisGen (BRASIL, 2016).

A espécie vegetal selecionada pode ser nativa ou exótica, obtida a partir do

extrativismo ou do cultivo; que igualmente exigem o compromisso da exploração sustentável e de trabalharmos com exemplares de qualidade; o que é representado por material com características adequadas de autenticidade, integridade e pureza; nos quais devem ser asseguradas condições ideais no cultivo das plantas medicinais com planejamento e organização na produção desejada, na perspectiva de crescimento e desenvolvimento adequado do vegetal para obtenção de material com maiores teores de princípios ativos e maior quantidade de fitomassa (MARTINS, 2005; YADAV; DIXIT, 2008; PREZOTTI; GUARÇONI, 2013, CARVALHO, 2015).

No cultivo devem ser monitorizados os fatores internos ou intrínsecos (genéticos e ontogenéticos) e externos (agronômicos, ambientais e técnicos), que influem na área cultivada, e conseqüentemente Na biossíntese dos metabólitos secundários; os quais são responsáveis pela atividade biológica da espécie vegetal alvo da investigação a ser empregada como fitoterápico (GOBBO NETO; LOPES, 2007; CARVALHO et al., 2010; MARTINS, 2017).

A literatura disponibiliza informações técnicas agrônômicas para as boas práticas de plantio, colheita e processamento de material vegetal; estabelecendo condições ideais em relação à área, local, solo, tratos culturais, propagação, iluminação, cobertura, controle de pragas e doenças, colheita (técnica, parte do vegetal, hora, período e estação do ano), limpeza, descontaminação, estabilização, secagem, fragmentação, embalagem e armazenamento (VON HERTWIG, 1991; CORREA JÚNIOR et al., 1991; BRASIL, 2004; RODRIGUES, 2004; MARTINS, 2005; BRASIL, 2006b; BRASIL, 2009; AZEVEDO; MOURA, 2010; CARVALHO et al., 2010).

Matos (2007) afirma que “a melhor forma de se manter a qualidade das plantas medicinais e de suas preparações é assegurar uma correta seqüência de operações desde o plantio, colheita, pré-processamento até o produto final que chega ao usuário”.

A certificação da autenticidade do material, com a correta identificação botânica, é indispensável, especialmente, porque na coleta etnodirigida, ferramenta preferencialmente empregada para seleção do material botânico como abordado na seção anterior, as plantas são referenciadas pelo nome vernacular; sendo, assim, é necessário coleta do exemplar referido no inquérito, com preparo das exsiccatas para identificação nos herbários idôneos (VERDAM; SILVA, 2010). Para o estudo de autenticidade do material vegetal são realizadas análises das características morfoanatômicas, macroscópicas e microscópicas, reações histoquímicas e a análise do Ácido Desoxirribonucleico (DNA) com destaque a técnica do DNA *Barcoding* (SUCHER; CARLES, 2008; CARDOSO, 2009; KUNLE et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2014; SOARES; FARIAS, 2017).

O material vegetal, antes da continuidade nas etapas de validação, deve ser investigado quanto a integridade, com avaliação qualitativa e quantitativa, por ensaios de caracterização e doseamento dos constituintes químicos da espécie, principalmente aqueles responsáveis pela atividade biológica. Etapa essa fundamental pois as matérias

primas vegetais podem apresentar variabilidade na composição química, dependendo de vários fatores intrínsecos e extrínsecos, influenciando na concentração de constituintes químicos no material vegetal e, conseqüentemente, no valor terapêutico das preparações derivadas ou fitoterápicos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; KUNLE et al., 2012; LOPES et al., 2020).

Ainda na análise da qualidade do material vegetal alvo de investigação, deve ser avaliado a pureza, o que está relacionado à pesquisa de elementos estranhos, orgânico ou inorgânico, que podem ser endógenos (outras partes da planta que não seja a droga vegetal ou farmacógeno) e exógeno, teor de umidade, contaminação microbiológica e parasitária, resíduos de pesticidas, de metais pesados, entre outros; sendo fundamental a tomada de amostra adequada (CARDOSO, 2009). No Brasil, a RDC ANVISA/MS nº 26/2014 (BRASIL, 2014) e a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019a) estabelecem os parâmetros de pureza a serem investigados, tais como determinação de: matérias estranhas, água, cinzas totais, cinzas insolúveis em ácido clorídrico, metais pesados, resíduos de agrotóxicos e afins; radioatividade, contaminantes microbiológicos e micotoxinas.

O material vegetal objeto da validação deve então ser processado adequadamente para prosseguimento do estudo. Como as espécies vegetais apresentam composição química complexa, com vários componentes ativos envolvidos na resposta biológica, os quais sofrem influência de diferentes fatores (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; KUNLE et al., 2012), a garantia da integridade desses constituintes é um desafio, justificando a necessidade inerente da padronização no processamento do material vegetal alvo da investigação para validação e conseqüente desenvolvimento tecnológico (LI et al., 2011; LOPES et al., 2020).

Assim, a padronização dos parâmetros de extração do material vegetal representa o único caminho para otimizar a obtenção dos bioativos, bem como definir marcador analítico e/ou ativo para controle de qualidade quer do material em investigação para validação, quer do fitoterápico derivado a ser disponibilizado no mercado (HU et al., 2019).

Considerando que extratos vegetais representam as preparações mais empregadas nos estudos de validação, bem como nas formulações fitoterápicas derivadas, com diversas variáveis que podem influenciar na composição química e atividade terapêutica é fundamental o desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para padronização dessas preparações, fundamentadas na interface da bioatividade e fitoquímica (HU et al., 2019; LIMA et al., 2020; LAZZAROTTO-FIGUEIRÓ et al., 2021).

Os estudos de padronização devem priorizar a avaliação dos extrativos vegetais por meio de planejamento fatorial, com definição das variáveis que influenciam na extração, já que essa representa a etapa fundamental na obtenção de fitoterápicos, garantindo a separação de substâncias de interesse (bioativos) da matriz complexa. Assim, no estudo das variáveis que podem influenciar na extração é imprescindível a avaliação da granulometria da droga vegetal, qualidade e quantidade de solvente, procedimento extrativo, temperatura,

tempo e pH (MIGILATO et al., 2011; PAULUCCI et al., 2012; SIMÕES et al., 2017).

Nos estudos de padronização é possível a definição de marcadores ativos e/ou analíticos, com a identificação e determinação das substâncias químicas relacionadas aos efeitos biológicos, geralmente representados pelas que ocorrem em maior concentração ou potência farmacológica, assumindo papel fundamental para a garantia da eficácia (ARAGÃO, 2002; CAMURÇA-VASCONCELOS et al., 2005; COUTO, 2012; SIMÕES et al., 2017).

### 2.3 Estudo químico

As espécies vegetais apresentam composição química complexa, utilizando as diversas rotas biossintéticas para síntese dos metabólitos secundários, os quais não são comuns a todas as espécies, com distribuição restrita entre espécies ou gêneros pertencentes à uma mesma família botânica dentro do reino vegetal. Essas são as substâncias que respondem, principalmente, pela atividade biológica; com longa e bem sucedida história nos processos de descoberta e desenvolvimento de fármacos quer seja empregado como plantas medicinais, drogas vegetais, produtos tradicionais fitoterápicos e medicamentos fitoterápicos, derivados semissintéticos, fitofármacos, protótipos ou análogos (SIMÕES et al., 2017).

Os estudos químicos ou fitoquímicos compreendem etapas de avaliação qualitativa e quantitativa de constituintes ou metabólitos secundários, seguido do isolamento e elucidação estrutural dos princípios ativos ou substâncias responsáveis pela ação biológica, empregando métodos químicos, físicos e/ou físico-químicos envolvendo técnicas de caracterização, métodos cromatográficos, espectrometria de massas, espectroscopia no ultravioleta, no visível e no infravermelho; bem como a ressonância magnética nuclear (RMN) de próton e carbono 13 (WAGNER; BLADT, 1996; SILVERSTEIN et al., 2002; COLLINS et al., 2006; MATOS, 2009; REGINATTO, 2017).

Como os estudos químicos são usualmente realizados com os extratos vegetais, frações e/ou substâncias isoladas; envolvendo várias etapas operacionais com diversas variáveis, que podem alterar a estabilidade dos constituintes químicos e, conseqüentemente, a atividade biológica investigada, é fundamental o desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para padronização dessas preparações como enfatizado na seção anterior (SIMÕES et al., 2017).

Assim, a análise química de constituintes ou metabólitos secundários representa parâmetro de avaliação de integridade indispensável no controle de qualidade, considerando que as matérias primas vegetais podem apresentar variabilidade na composição química, dependendo de vários fatores intrínsecos e extrínsecos, influenciando na concentração de constituintes químicos no material vegetal e, conseqüentemente, na segurança e eficácia (GOBBO-NETO; LOPES, 2007; KUNLE et al., 2012).

## 2.4 Estudo farmacológico

A figura 1 apresenta as etapas dos ensaios farmacológicos pré-clínicos (*in vitro*, *in silico*, *ex vivo* e *in vivo*) e clínicos (fase I, II, III e IV) a serem explorados na perspectiva real de obter novas opções terapêuticas a partir de plantas.

Os extratos, frações e/ou substâncias isoladas e identificadas a partir dos estudos químicos (seção 2.3) devem ser submetidos a investigação da atividade biológica envolvendo testes farmacológicos pré-clínicos e clínicos com foco nos parâmetros de eficácia e segurança (MACIEL et al., 2002; SIMÕES et al., 2017).

Os ensaios de avaliação de eficácia terapêutica podem ser direcionados para indicação terapêutica referida no inquérito etnofarmacológico ou ser realizado *screening* biológico segundo modelo clássico da Farmacologia dos Produtos Naturais (SIXEL; PECINALLI, 2005).

Os ensaios pré-clínicos, quer para avaliação da eficácia de uma ação terapêutica, quer da sua toxicidade são fundamentados em investigação *in vitro*, *in silico*, *ex vivo* e *in vivo* (uso de animais de laboratório).

Os protestos dos grupos de defesa dos direitos dos animais contra o uso destes na etapa de ensaios pré-clínicos, propondo o desenvolvimento tecnológico sustentável com a redução do sacrifício e sofrimento animal; bem como os aspectos econômicos dado custo elevado dessa etapa de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos, têm estimulado a busca de métodos alternativos, com incorporação do Programa 3R's que são: redução (*reduction*) do número de animais; refinamento (*refinement*) para diminuir a severidade dos processos e substituição (*replacement*) dos experimentos que utilizam animais por outros que não necessitem (REPETTO; REPETTO, 1995); contribuindo, assim, significativamente para a redução do uso de animais e incentivando os estudos de avaliação *in vitro* e *in silico* (SEGNER et al., 1994; ROGERO et al., 2003; AILA, 2021; HOUGHTON et al., 2007; RAMBECK, 2007).

Pinto et al. (2000) já enfatizaram a necessidade da substituição parcial do modelo de ensaios em animais por métodos alternativos cientificamente comprovados; incluindo os ensaios envolvendo órgãos isolados, culturas de células e tecidos, ensaios químicos e físicos, tecidos simulados e fluidos corpóreos, organismos inferiores, modelos mecânicos, matemáticos e simulações em computador.

Na avaliação dos estudos de eficácia e segurança, a revisão de Cruz; Alvim (2017) comprova que predominam os estudos de validação direcionados para investigação da atividade antibacteriana, em modelos *in vitro*. Mas apesar do reconhecido valor da representatividade dos diversos modelos alternativos ao uso de animais e, especialmente, a necessidade desses serem estimulados em busca de metodologias alternativas mais precisas, exatas e sensíveis, na perspectiva real do emprego do Programa 3R's, deve ser enfatizado que o desenvolvimento dos ensaios *in vivo*, nas suas fases sucessivas com

emprego de animais de laboratório adequados ao objeto da investigação é indispensável (BEDNARCZUK et al., 2010).

A etapa clínica ou etapa de ensaios na espécie humana é desenvolvida para comprovar o potencial terapêutico e segurança em seres humanos, após aprovação dos ensaios pré-clínicos. Essa etapa é dividida em 04 (quatro) fases sucessivas: fase I (produto é testado em voluntários saudáveis, entre 20 a 80 indivíduos, visando obtenção de dados relativos a farmacodinâmica, farmacocinética, biodisponibilidade, dose e posologia), fase II (realizada com número reduzido de pacientes voluntários, entre 100 a 300, visando avaliar a dose eficaz e segura do medicamento em relação a patologia específica, possibilitando a avaliação da efetividade e toxicidade do produto em relação as alterações induzidas pela própria doença ou devido a interação com outros medicamentos de uso sistêmico), fase III (realizada com número maior de pacientes voluntários, entre 1000 a 5000, visando a comprovação da segurança e efetividade do tratamento, a determinação da maior dose eficaz, realizando o ensaio por comparação ao placebo e fármaco de referência) e fase IV (também denominada de Farmacovigilância ou Pesquisa Pós-Comercialização; sendo desenvolvida após o registro e lançamento no mercado, realizada em grande número de pacientes, por comparação ao placebo e fármaco de referência, necessário dada as diferenças nos diversos países de comercialização) (MACÊDO; OLIVEIRA, 2006; QUENTAL; SALLES FILHO, 2006; MORAES; MORAES, 2007; SANTOS, 2007; BRAGA et al., 2017).

As plantas, dada ação dos seus constituintes químicos, geralmente sintetizados para fisiologia de defesa vegetal, podem desencadear alterações metabólicas prejudiciais aos demais seres vivos com intoxicações agudas ou crônicas, a exemplo de alergias na pele e mucosas, até distúrbios cardiovasculares, respiratórios, metabólicos, gastrintestinais, neurológicos e, em alguns casos, o óbito; podendo estar relacionada a fatores associados ao indivíduo, à planta, ao modo de exposição e a questões ambientais. Desse modo, os ensaios farmacológicos devem contemplar a investigação da segurança no uso; valendo enfatizar os reconhecidos registros de toxicidade, principalmente hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e dérmica, dado uso empírico de plantas sem estudos de validação (CAMPOS et al., 2016).

O protocolo para investigação de toxicidade *in vitro* e *in vivo* devem atender as determinações normativas e contemplar: toxicidade aguda, toxicidade subcrônica, toxicidade crônica, mutagênese, carcinogênese, reprodução e teratogênese, toxicocinética, efeitos locais sobre a pele e olhos, sensibilização cutânea e ecotoxicidade (TUROLLA, 2004; COSTA, 2013).

Entre os ensaios de investigação preliminar de toxicidade, destacamos os ensaios de ecotoxicidade com *Artemia salina* Leach (MEYER et al., 1982) e peixes da espécie *Danio rerio* Hamilton Buchanan (ABNT, 2016). *Artemia salina* Leach, espécie de microcrustáceo marinho da ordem Anostraca, tem sido empregada como bioindicador, dado reduzido

e específico grau de tolerância a fator ambiental, ocasionando resposta nítida frente a pequenas variações na qualidade do ambiente, representando bioensaio preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que define como substâncias tóxicas as que apresentam  $DL_{50}$  abaixo de 1000 ppm em *Artemia salina* (MEYER et al., 1982).

O tamanho pequeno, fácil manutenção e ciclo reprodutivo curto, fazem da espécie *Danio rerio* um outro organismo adequado para estudos ecotoxicológicos. Esta espécie é vulgarmente conhecida como peixe paulistinha, peixe zebra ou pelo nome em inglês *zebra fish*, sendo frequentemente empregado para avaliação de toxicidade aguda de produtos diversos, que podem, levar à morte desses peixes após contato de 24 a 48 horas (ABNT, 2016; ROCHA; OLIVEIRA, 2017).

Segundo Foglio et al. (2017): “Do ponto de vista farmacológico é imprescindível a avaliação da atividade em diversos modelos; bem como avaliação toxicológica (citotoxicidade, toxicidade aguda, toxicidade em doses repetidas, toxicidade crônica, irritação dérmica primária e cumulativa, irritação ocular, sensibilidade cutânea e fototoxicidade). O delineamento destes estudos permite o fechamento do ciclo multidisciplinar no estudo com plantas medicinais”.

Mas apesar da aparente simplicidade de condução dos estudos farmacológicos, devemos considerar a complexidade do estudo com espécies vegetais. Nesse sentido, Maciel et al. (2002) em revisão enfatizam:

A elucidação dos componentes ativos presentes nas plantas, bem como seus mecanismos de ação, vem sendo um dos maiores desafios para a química farmacêutica, bioquímica e a farmacologia. As plantas contêm inúmeros constituintes e seus extratos, quando testados podem apresentar efeitos sinérgicos entre os diferentes princípios ativos devido à presença de compostos de classes ou estruturas diferentes contribuindo para a mesma atividade. No estudo da atividade biológica de extratos vegetais é importante a seleção de bioensaios para a detecção do efeito específico. Os sistemas de ensaio devem ser simples, sensíveis e reprodutíveis.

Os bioensaios podem envolver organismos inferiores (microorganismos e microcrustáceos, entre outros), ensaios bioquímicos visando alvos moleculares (enzimas e receptores) e cultura de células animais ou humanas. Contudo, o teste adequado dependerá da doença alvo.

Os laboratórios de fitoquímica normalmente não estão preparados para a realização de ensaios biológicos elaborados. O ensaio da letalidade de organismos simples, como o microcrustáceo marinho *Artemia salina* Leach, permite a avaliação da toxicidade geral e é considerado um bioensaio preliminar no estudo de extratos e metabólitos especiais com potencial atividade biológica.

O desenvolvimento de novas drogas bioativas necessita de modelos apropriados para a identificação de alvos moleculares que sejam fundamentais no crescimento celular seja *in vitro* ou *in vivo*.

Entre os principais alvos intracelulares temos o DNA, RNA, microtúbulos e enzimas.

A literatura destaca as dificuldades e desafios dos estudos farmacológicos com espécies vegetais, a exemplo: composição química complexa associada aos efeitos sinérgicos dos constituintes químicos; a necessidade de comparação dos efeitos do extrato bruto, frações e/ou substâncias isoladas; a grande variabilidade de composição química intraespécie dada as diversas variáveis aos quais são suscetíveis; composição reduzida de princípios ativos; substâncias com propriedades antagônicas entre si que dificultam a interpretação dos resultados, por mascaramento de efeitos e presença de impurezas nos extratos como íons inorgânicos que podem ter propriedades ocasionado viés na investigação (MACIEL et al., 2002; SIXEL; PECINALLI, 2005; GUILHERMINO et al. 2012).

## 2.5 Tecnologia farmacêutica

A etapa de tecnologia farmacêutica é caracterizada pelos estudos relacionados a formulação, produção e controle de qualidade; envolvendo diversas e complexas fases para garantir a uniformidade e constância da atividade terapêutica; exigindo direcionamento de esforços e recursos para desenvolvimento bem delineado desde o planejamento da produção, desenvolvimento farmacotécnico (análises físicas, físico-químicas, químicas e biológicas), desenvolvimento e validação da metodologia analítica, passando pela transposição da escala de lote de bancada ao lote piloto e industrial, sendo estendido ao monitoramento do produto em comercialização em diferentes localidades (MACEDO, 2002; MACÊDO; OLIVEIRA, 2006; BASSANI; PETROVICK, 2017).

Estudo de Castro; Albiero (2016) enfatiza que, embora o Brasil seja considerado o país com a maior biodiversidade vegetal do planeta, o desenvolvimento de fitoterápicos e refinamento da matéria-prima para a indústria de medicamentos não é tarefa fácil, especialmente pelos elevados custos de pesquisa, desenvolvimento e inovação; bem como as exigências das agências regulatórias; enfatizando, ainda, a necessidade de garantia da qualidade da matérias primas, como ponto crítico de todo o processo industrial; tornando, assim, essencial a adoção de controle de qualidade rigoroso na matéria prima vegetal a ser inserida na cadeia produtiva, como requisito essencial para obtenção de produto eficaz, seguro e de qualidade.

No desenvolvimento tecnológico de fitoterápicos devemos valorizar: a) definição da(s) forma(s) farmacêutica(s) ideal(ais); b) definição de via(s) de administração(ões) garantindo melhor biodisponibilidade e aumento da adesão ao tratamento; c) estudo de estabilidade (PRISTA et al., 1983; SHARAPIN, 2000; TOLEDO et al., 2003; FONSÊCA, 2005; ISAAC et al., 2008; SIMÕES et al., 2017; MELO et al., 2018).

Estudo de Toledo et al. (2003) enfatiza que as diversas etapas tecnológicas da cadeia produtiva de fitoterápicos deve assegurar a integridade química e conseqüente atividade biológica desejada, destacando a necessidade de “ avaliação do teor de substância ou grupo de substâncias ativas e do perfil qualitativo dos constituintes químicos de interesse, presentes na matéria-prima vegetal, produtos intermediários e produto final; por meio

de métodos espectrofotométricos, cromatográficos, físicos, físico-químicos ou químicos, devendo possuir especificidade, exatidão, precisão e tempo de rotina analítica, viabilizando que o mesmo possa ser utilizado em estudos de estabilidade, permitindo, inclusive, a detecção de produtos oriundos da degradação das substâncias ativas ou dos marcadores químicos”.

Nesse sentido deve ser enfatizado a necessidade dos estudos de padronização desde a matéria prima vegetal, já que dada susceptibilidade e complexidade de composição química, pode ocorrer variabilidade na qualidade das drogas obtidas a partir de uma mesma espécie vegetal, em função de fatores referentes às condições do local de plantio, processo de coleta, manuseio e processamento da matéria-prima, e, assim, conseqüentemente do produto acabado (KLEIN et al., 2009).

Assim a obtenção de fitoterápicos exige planejamento tecnológico adequado para todas as etapas de transformação tecnológica, em cumprimento das determinações normativas ora vigentes (BRASIL, 2014; 2019b), com adoção de Procedimentos Operacionais Padronizados para todas as etapas operacionais; bem como, exercício de profissionais habilitados e capacitados.

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura apresenta estratégias para o desenvolvimento dos estudos de validação, representando o único caminho para obtenção de novos compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas; mas, na prática, o que temos constatado é o aumento crescente do consumo de produtos de origem vegetal, ditos fitoterápicos, mas sem garantia de segurança, eficácia e qualidade; demonstrando a fragilidade da produção de fitoterápicos. Essa situação pode ser amenizada pela compatibilidade dos interesses das indústrias farmacêuticas nacionais com as demandas sociais, passando pelo desafio da obrigatoriedade essencial da obediência aos marcos regulatórios da nova Lei de Biodiversidade para acesso ao patrimônio genético, proteção, acesso ao conhecimento tradicional associado e a repartição de benefícios para a conservação e uso sustentável da biodiversidade; bem como a garantia do atendimento aos padrões regulatórios nacionais para registro de medicamentos e, ainda, a falta de programas de estímulo as parcerias entre o setor produtivo e os centros públicos de pesquisa.

Assim, há necessidade emergencial de interação da iniciativa privada com universidades e outros centros de pesquisa, com estímulo governamental para a Pesquisa & Desenvolvimento de medicamentos que efetivamente a população necessita; o que garantiria a integração dos diversos trabalhos multidisciplinares dispersos na literatura, propiciando a oferta de novas opções terapêuticas a partir de fitoterápicos.

Vale enfatizar que a garantia do acesso da população a fitoterápicos seguros, eficazes e de qualidade, exige também incentivo na formação técnico-científica e

capacitação de recursos humanos na Assistência à Saúde pela Fitoterapia; especialmente aos profissionais inseridos na Atenção Básica a Saúde, o que sem dúvida possibilitará ampliar as opções terapêuticas com garantia de serviços e produtos qualificados, na perspectiva real da integralização da atenção à saúde.

## REFERÊNCIAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. 2016. NBR 15499: **Ecotoxicologia Aquática: toxicidade crônica de curta duração: método de ensaio com peixes**. Rio de Janeiro: ABNT.

AILA - Aliança Internacional do Animal. 2021. **Testes em animais**. Disponível em: <http://www.aila.gov.br>. Acesso em: 08 fev. 2021.

ALBUQUERQUE, U. P.; LUCENA, R. F. P.; ALENCAR, N. L. 2010a. **Métodos e técnicas para coleta de dados etnobiológicos**. In: ALBUQUERQUE, U. P.; LUCENA, R. F. P.; CUNHA, L. V. F. C. Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica. (Org.). NUPPEEA, p.39-64, 2010.

ALBUQUERQUE, U. P.; LUCENA, R. F. P.; CUNHA, L. V. F. C. 2010b. **Métodos e técnicas na pesquisa etnobiológica e etnoecológica**. Recife: NUPEEA, 2010. 558p.

ALBUQUERQUE, U. P.; MEDEIROS, P. M.; RAMOS, M. A.; FERREIRA JÚNIOR, W. S.; NASCIMENTO, A. L. B.; AVILEZ, W. M. T.; MELO, J. G. **Are ethnopharmacological surveys useful for the discovery and development of drugs from medicinal plants?** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.24, p.110-115, 2014.

ALBUQUERQUE, U. P.; RAMOS, M. A.; MELO, J. G. **New strategies for drug discovery in tropical forests based on ethnobotanical and chemical ecological studies**. Journal of Ethnopharmacology, v.140, p.197-201, 2012.

AMARAL, F. M. M. **Potencial giardicida de espécies vegetais: aspectos da etnofarmacologia e bioprospecção**. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba, 2007. 346p. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2007.

ARAGÃO, C. F. S. **Desenvolvimento de metodologias analíticas para padronização de extratos de *Cissampelos sympodialis* Eichl (milona)**. 2002, 210f. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2002.

AZEVEDO, C. D.; MOURA, M. A. **Cultivo de plantas medicinais: guia prático**. Niterói: Programa Rio Rural, 2010. 19p.

BALICK, M. J., COX, P. A. **Plants, people and culture: the science of ethnobotany**. New York: HPHLP, 1996.

BASSANI V. L.; PETROVICK P. **Desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos a partir de produtos naturais**. In: SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.129-145.

BATALHA JUNIOR, N. J. P. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comercialização e controle de qualidade de drogas vegetais e preparações derivadas empregadas para perda de peso adquiridas em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, Maranhão, Brasil.** 2020. 100p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2020.

BATALHA JUNIOR, N. J. P. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comercialização de fitoterápicos para perda de peso e controle de qualidade de produtos à base de folhas de *Camellia sinensis* L. adquiridas em farmácias de São Luís, Maranhão.** 2017. 51p. Monografia (Bacharel em Farmácia) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

BATALHA JÚNIOR, N. J. P.; AMARAL, F. M. M.; COSTA, I.S.; BATALHA, M. N.; COUTINHO, D. F.; GODINHO, J. W. S.; BRITTO, M. H. S. S.; BEZERRA, S.A. 2020. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: uma breve abordagem** In: Ciências da Saúde no Brasil: Impasses e Desafios 2. 1 ed. Ponta Grossa: Atena Editora, v.2, p.62-76, 2020.

BEDNARCZUK, V. O; VERDAM, M. C. S ; MIGUEL, M. D. ; MIGUEL, O. G. **Tests *in vitro* and *in vivo* used in the toxicological screening of natural products.** Visão Acadêmica, v.11, n.2, 2010.

BRAGA, F. C.; RATES, S. M. K.; SIMÕES, C. M. O. **Avaliação de eficácia e segurança de produtos naturais candidatos a fármacos e medicamentos..** In: : SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.53-68.

BRANDÃO, M. G. L. **Plantas medicinais e fitoterápicos.** Belo Horizonte: UFMG, 2009. 43p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 26 de 09 de março de 2014.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União. Brasília DF, 14 maio 2014. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>. Acesso em: 21 fev. 2021.

BRASIL. 2019a. **Farmacopeia Brasileira.** 6. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2019. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 16 fev. 2021.

BRASIL. **Decreto nº 8.772, de 11 de maio de 2016.** Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. Diário Oficial da União. Brasília DF, 11 maio 2016. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 21 fev. 2021.

BRASIL. **Lei nº 13.123, de 20 de maio de 2015.** Dispõe sobre o acesso ao patrimônio genético, sobre a proteção e o acesso ao conhecimento tradicional associado e sobre a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. Diário Oficial da União. Brasília DF, 20 maio 2015. Disponível em: [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso em: 21 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2019b. **Resolução RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019.** Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial da União. Brasília DF, 22 ago 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Legislação sobre fitoterápicos.** Brasília, 2004. Disponível em: <http://www.cpqba.unicamp.br/plmed/docs/Resolucao%20RDC%2048%20de%2016032004.PDF>. Acesso em: 19 nov. 2020.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. 2012b. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Substitui a Resolução nº 196/1996 e aprova diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 2012a. Cadernos de Atenção Básica. **Práticas Integrativas e Complementares: plantas medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica**. Brasília, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. 2006a. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Mediciniais da Central de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 148p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL. **Plantas Mediciniais & Orientações Gerais para o cultivo I: Boas Práticas Agrícolas de Plantas Mediciniais e Condimentares**. MAPA. Brasília, 47p. 2006b.
- BRITO, M. C. A. **Farmacovigilância em Fitoterapia: controle de qualidade do mesocarpo de *Attalea Speciosa* Mart. ex Spreng (babaçu)**. 2015. 112f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.
- BRITO, M. C. A.; GODINHO, J. W. L. S.; FERREIRA, T. T. D.; LUZ, T. R. S. A.; LEITE, J. A. C.; MOARES, D. F. C.; AMARAL, F. M. M. **Trade and quality control of medicinal plants in Brazil. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.8, p.32-39, 2016.
- CAMPOS, S. C.; SILVA, C. G.; CAMPANA, P. R. V.; ALMEIDA, V. L. **Toxicidade de espécies vegetais**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v.18, p.373-382, 2016.
- CAMURÇA-VASCONCELOS, A. L. F.; MORAIS, S. M.; SANTOS, L. F. L.; ROCHA, M. F. G.; BEVILAQUA, C. M. L. **Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v.7, n.3, p.97-106, 2005.
- CARDOSO, C. M. Z. **Manual de controle de qualidade de matérias-primas vegetais para farmácia magistral**. São Paulo: Pharmabooks, 2009.148p.
- CARVALHO, L. M. **Orientações técnicas para o cultivo de plantas medicinais, aromáticas e condimentares**. Aracaju: Embrapa Tabuleiros Costeiros, 2015.
- CARVALHO, L. M.; COSTA, J. A. M.; CARNELOSSI, M. A. G. **Qualidade em plantas medicinais**. Aracaju: Embrapa Tabuleiros Costeiros, 2010. 54p.
- CASTRO, R. A. ALBIERO, A. L. M. **O mercado de matérias primas para indústria de fitoterápicos**. Revista Fitos, v.10, p.59-72, 2016.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G.; BONATO, P. **Fundamentos de cromatografia**. Campinas SP: Ed. UNICAMP. 2006. 456p.

CORREA JÚNIOR, C.; LIN, C. M.; SCHEFFER, M. **Cultivo de plantas medicinais, condimentares e aromáticas**. Curitiba: EMATER - Paraná, 1991. 162p.

COSTA, T. N. **Avaliação da toxicidade aguda e subcrônica do *Aspidosperma subincanum* (Apocynaceae) em camundongos**. 2013. 68p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia. 2013.

COUTINHO, D. F.; AMARAL, F. M. M.; LUZ, T. R. S. A.; BRITO, M. C. A.; ALMEIDA, J. S.; PIMENTEL, K. B. A.; SILVA, M. V. S. **PRESCRIÇÃO EM FITOTERAPIA: orientações para profissionais da área de saúde visando o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos**. In: Ciências da Saúde: Avanços Recentes e Necessidades Sociais 2. 2 ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 2020, p.219-252.

COUTO, C. L. L. ***Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. (Iridaceae): Estudos de revisão e padronização dos extratos na pesquisa e desenvolvimento de fitoterápico giardicida**. 2012. 110p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2012.

CRUZ, M. T.; ALVIM, M. N. **Fitoterápicos: estudos com plantas para fins terapêutico e medicinal**. Disponível em: <http://www3.izabelahendrix.edu.br/ojs/index.php/aic/article/view/395>. Acesso em: 05 dez. 2020.

FOGLIO, M. A.; QUEIROGA, C. L.; SOUSA, I. M. O.; RODRIGUES, R. A. F. **Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: um modelo multidisciplinar**. 2017. Disponível em: [http://www.multiciencia.unicamp.br/artigos\\_07/a\\_04\\_7.pdf](http://www.multiciencia.unicamp.br/artigos_07/a_04_7.pdf). Acesso em: 06 fev. 2021.

FONSÊCA, S. G. C. **Farmacotécnica de Fitoterápicos**. Laboratório de Farmacotécnica. Departamento de Farmácia, 2005, 64p.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. **Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários**. Química Nova, v.30, p.374-381, 2007.

GODINHO, J. W. L. S. **Estudo de validação de *Attalea speciosa* Mart. ex. Spreng: aspectos da etnofarmacologia e química**. 2017. 132 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2017.

GONÇALVES, M. C. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: comércio e controle de qualidade de produtos vegetais adquiridos em estabelecimentos farmacêuticos no município de São Luís, estado do Maranhão**. 2016. 117p. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2016.

GONDIM, R. S. D. **FARMACOVIGILÂNCIA EM FITOTERAPIA: qualidade de drogas vegetais e fitoterápicos empregados em doenças do aparelho digestivo**. 2019. 122p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2019.

GUILHERMINO, J. F.; SIANI, A. C.; QUENTAL, C.; BOMTEMPO, J. V. **Desafios e complexidade para inovação a partir da biodiversidade brasileira**. Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica, v.4, n.1, p.18-30, 2012.

HASENCLEVER, L.; PARANHOS, J.; COSTA, C. R.; CUNHA, G.; VIEIRA, D. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. *Ciência & Saúde Coletiva*, v.22, n.8, p.2559-2569, 2017.

HOUGHTON, P.J.; HOWES, M.J.; LEE, C.C.; STEVENTON, G. **Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant.** *Journal of Ethnopharmacology*, v.110, p.391-400, 2007.

HU, M.; YAN, H.; FU, Y.; JIANG, Y.; YAO, W.; YU, S.; ZHANG, L.; WU, Q.; DING, A.; SHAN, M. **Optimal Extraction Study of Gastrodin-Type Components from *Gastrodia Elata* Tubers by Response Surface Design with Integrated Phytochemical and Bioactivity Evaluation.** *Molecules*, v. 24, n.3, p.547, 2019.

ISAAC, V. L. B.; CEFALI, L. C.; CHIARI, B.G.; OLIVEIRA, C. C. L. G.; SALGADO, H. R. N.; CORRÊA, M. A. **Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v.29, n.1, p.81-96, 2008.

KHAFAGI, I. K.; DEWEDAR, A. **The efficiency of random versus ethno-directed research in the evaluation of Sinai medicinal plants for bioactive compounds.** *Journal of Ethnopharmacology*, v.71, p.365-376, 2000.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M. L.; MELLO, J. C. P. **Fitoterápicos: um mercado promissor.** *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v.30, p.241-248, 2009.

KUNLE, O. F.; EGHAREVBA, H. O.; AHMADU, P. O. **Standardization of herbal medicines - a review.** *International Journal of Biodiversity and Conservation*, v.4, n.3, p.101-112, 2012.

LAZZAROTTO-FIGUEIRÓA, J.; CAPELEZZOA, A. P.; SCHINDLER, M. S. Z.; FOSSÁA, J. F. C.; ALBENY-SIMÕES, A. D.; ZANATTAA, L.; OLIVEIRA, J. V.; DAL MAGRO, J. **Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from *Eugenia uniflora* L. Seeds.** *Brazilian Journal of Biology*, v.81, n.2, p.291-300, 2021.

LI, B.; JIN, Y.; XU, Y.; WU, Y.; XU, J.; TU, Y. **Safety evaluation of tea (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) flower extract: Assessment of mutagenicity, and acute and subchronic toxicity in rats.** *Journal of Ethnopharmacology*, v.133, n.2, p.583-590, 2011.

LIMA, M. J. S.; DA SILVA, M. Y. C.; DE MELO, K. R.; CHAGAS, B. F.; ROLIM, L. A.; NETO, P. J. R.; ROSALI DA SILVA, M. F. **Characterization of the libidibia ferrea dry extract for antihyperglycemic therapy.** *Brazilian Journal of Development*, v.6, n.12, p.97488- 97506, 2020.

LINCK, V. **Como nasce um medicamento?** Parte II. 2015. Disponível em: <https://temciencianoteuca.com/2015/11/02/como-nasce-um-medicamento-parte-ii/>. Acesso em 02 mai 2021.

LOPES, D.; PEREIRA, C.; CASTILHO, C.; PIETROLUONGO, M.; MATOS, A.; GUIMARÃES, T.; VIÇOSA, A. **Parâmetros críticos para o desenvolvimento de extratos secos vegetais padronizados obtidos por spray-drying: da pesquisa a realidade da produção.** *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, v.32, n.4, p.391-403, 2020.

MACEDO, M. M. **A Qualificação dos fornecedores na indústria farmacêutica.** *Revista Fármacos & Medicamentos*, São Paulo, v.8, p.20-24. 2002.

MACÊDO, R. O.; OLIVEIRA, E. J. **Pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos com atividade sobre o sistema nervoso central.** In: ALMEIDA, R. N. Psicofarmacologia: fundamentos práticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.95-111.

MACIEL, M. A.; PINTO, A. C.; VEIGA J. R.; GRYNBERG, N.F.; ECHEVARRIA, A. **Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares.** Química Nova, v.25, p.429-438, 2002.

MAGALHÃES, K. N.; BANDEIRA, M. A.; MONTEIRO, M. P. **Plantas medicinais da caatinga do Nordeste brasileiro: etnofarmacopeia do professor Francisco José de Abreu Matos.** Fortaleza: Imprensa Universitária, 2020.

MARTINS, P. M. **Influência de parâmetros de secagem e armazenamento sobre princípios ativos do guaco e calêndula.** 2005. 128p. Tese (Doutorado em Produção Vegetal) - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes. 2005.

MARTINS, P. M. **Processamento de plantas medicinais.** 2017. Disponível em: [http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq\\_251\\_arquivoA22.pdf](http://www.sgc.goias.gov.br/upload/links/arq_251_arquivoA22.pdf). Acesso em 04 nov. 2020.

MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental.** 3. ed. Fortaleza: Edições UFC, 2009. 148p.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste no Brasil.** 3. ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, 2007.

MELO C. A. S.; DOMINGUES, R. J. S.; LIMA, A. B. **Elaboração de géis e análise de estabilidade de medicamentos.** Belém: EDUEPA, 2018. 51p.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E.; MCLAUGHLIN, J. L. **Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents.** Planta Medica, v.45, n.5, p.31-34, 1982.

MIGLIATO, K. F.; CORRÊA, M. A.; SALGADO, H. R. N.; TOGNOLLI, J. O.; SACRAMENTO, L. V. S.; MELLO, J. C. P.; GIANNINI, M. J. S. M.; ALMEIDA, A. M. F.; PIZZOLITTO, A. C. **Planejamento experimental na otimização da extração dos frutos de *Syzygium cumini* (L.) Skeels.** Química Nova, v.34, n.4, p.695-699, 2011.

MORAES, M.E.A.; MORAES, M.O. **Biodisponibilidade e Bioequivalência: ensaios clínicos de medicamentos no Brasil.** 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/profissionais/artigos/ensaios.htm>. Acesso em 10 fev. 2021.

MORAIS, C. D. M. **Estudo etnofarmacológico de espécies vegetais utilizadas por idosos em São Luís, Maranhão.** 2019. 113p. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 2019.

OLIVEIRA, D. R.; LEITÃO, G. G.; COELHO, T. S.; SILVA, P. E. A.; LOURENÇO, M. C. S.; LEITÃO, S. G. **Ethnopharmacological versus random plant selection methods for the evaluation of the antimycobacterial activity.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.21, 793-806, 2011.

OLIVEIRA, F. C.; ALBUQUERQUE, U. P.; FONSECA-KRUELVIV, V. S.; HANAZAKI, N. **Avanços nas pesquisas etnobotânicas no Brasil.** Acta Botanica Brasilica, v.23, n.2, p.590-605, 2009.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. **Farmacognosia: Identificação de Drogas Vegetais**. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014. 420p.

PAULUCCI, V. P.; COUTO, R. O.; TEIXEIRA, C. C.C.; FREITAS, L. A. P. Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.23 , n.1, 2013.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. São Paulo: Atheneu Editora, 2000. 309p.

PREZOTTI, L. C.; GUARÇONI, A. **Guia de interpretações de análise de solo e foliar**. Vitória: Incaper, 2013.

PRISTA, L. N.; MORGADO, R. M. R. **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galênica**. 3. ed. Porto: Gráfica Maia Lopes, 1983.1321p.

QUENTAL, C.; SALLES FILHO, S. **Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas**. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.9, p.408-424, 2006.

RAMBECK, B. **Mito das experiências em animais**. 2007. Disponível em: <http://www.uipa.org.br/portal/modules/soapbox/article.php?articleID=1>. Acesso em: 21 abr. 2021.

REGINATTO, F. H. **Introdução à análise fitoquímica**. In: SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.69-81.

REPETTO, G.; REPETTO, M. **Toxicologia Avanzada. Capítulo 2: Métodos Alternativos: estudios toxicológicos in vitro**. Madrid: Ediciones Días de Santos, p.37-45, 1995.

ROCHA, O.; OLIVEIRA, D. **Investigation of a Brazilian tannery effluent by means of zebra fish (*Danio rerio*) embryo acute toxicity (FET) test**. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 80. p.1-8, 2017.

RODRIGUES, V. G. S. **Cultivo, uso e manipulação de plantas medicinais**. Porto Velho: Embrapa Rondônia, 2004. 25p.

ROGERO, S.; LUGÃO, A.B.; IKEDA, T.I.; CRUZ, A.S. **Teste in vitro de citotoxicidade: estudo comparativo entre duas metodologias**. *Materials Research*, v.6, p.317-320, 2003.

SANTOS, P. R. G. **A pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos**. 2007. Disponível em: <http://www.portalfarmacia.com.br/farmacia/principal/conteudo.asp?id=1096>. Acesso em: 11 abr. 2021.

SEGNER, H.; LENZ, D.; HANKE, W.; SHÜÜRMAN, G. **Cytotoxicity of metals toward rainbow trout R1 cell line**. *Environmental Toxicology and Water Quality*, v.9, p.273-279, 1994.

SHARAPIN, N., **Fundamentos de Tecnologia de Produtos Fitoterápicos**. Santafé de Bogotá: Convênio Andrés Bello/Cyted, 2000. 258p.

SILVERSTEIN, R. G.; BRASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Spectrometric identification of organic compounds**. 6. ed. New York: John Wiley and Sons. 2002. 419p.

SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 486p.

SIXEL, P. J.; PECINALLI, N. R. **Características farmacológicas Gerais das plantas medicinais**. Infarma, v.16, n.13-14, 2005.

SOARES, L. A. L.; FARIAS, M. R. **Qualidade de insumos farmacêuticos ativos de origem natural**. In: SIMÕES, C. O. M.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J.C.P., MENTZ, L. A., PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p.83-105.

SUCHER, N. J.; CARLES, M. C. **Genome-Based Approaches to the Authentication of Medicinal Plants**. *Planta Medica*, v.74, n.6, p.603-623, 2008.

TOLEDO, A. C. O.; HIRATA, L. L.; BUFFON, M. C. M.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. **Fitoterápicos: uma abordagem farmacotécnica**. *Revista Lecta*, Bragança Paulista, v.21, n.1/2, p.7-13, 2003.

TUROLLA, M. S. R. **Avaliação dos aspectos toxicológicos dos fitoterápicos: um estudo comparativo**. 2004. 131f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

VEIGA JÚNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. **Plantas medicinais: cura segura?** *Química Nova*, v.28, p.519-528, 2005.

VERDAM, M. C. S.; SILVA, C. B. **O estudo de plantas medicinais e a correta identificação botânica**. *Visão Acadêmica*, v.11, n.1, p.7-13, 2010.

VON HERTWIG, I. F. **Plantas aromáticas e medicinais: plantio, colheita, secagem, comercialização**. 2. ed. São Paulo: Ícone, 1991. 414p.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas**. 2. ed. Berlin: Springer, 1996. 384p.

YADAV, N.P.; DIXIT, V.K. **Recent approaches in herbal drug standardization**. *International Journal of Integrative Biology*, v.2, p.195-203, 2008.

# CAPÍTULO 4

## ESTUDOS BIOLÓGICOS, QUÍMICOS E TOXICIDADE DE *Myracrodruon urundeuva* ALLEMÃO: UMA REVISÃO

Data de aceite: 23/07/2021

Data de submissão: 06/07/2021

### **Carlônia Nascimento Silva**

Graduanda em Farmácia. UNINASSAU  
São Luís – Maranhão

### **Maine Santos de Lima**

Graduanda em Farmácia. UNINASSAU  
São Luís - Maranhão

### **Josemilde Pereira Santos**

Pós-graduanda em farmácia clínica e atenção  
farmacêutica – IPOG  
São José de Ribamar – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/1694274920932721>

### **Luciana Patrícia Lima Alves Pereira**

Técnica da coleção de tecidos e DNA da fauna  
maranhense. UEMA  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/0054746902841839>

### **Joyce Pereira Santos**

Graduanda em Enfermagem. IESF  
São José de Ribamar – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/0272196766047689>

### **Nayara Martins Pestana Sousa**

Graduanda em Enfermagem. IESF  
São José de Ribamar – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/5673421263191918>

### **Paulo Henrique Soares Miranda**

Graduando em Enfermagem. IESF  
São José de Ribamar - Maranhão

### **Keyllanny Nascimento Cordeiro**

Graduanda em Enfermagem. IESF  
São José de Ribamar - Maranhão

### **Juliana Amaral Bergê**

Graduanda em Enfermagem. IESF  
Paço do lumiar – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/7736161978725764>

### **Pedro Satiro Carvalho Júnior**

Docente de Farmácia. UNINASSAU  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/1442136394457102>

### **Maria Cristiane Aranha Brito**

Docente de Farmácia. UNINASSAU  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/7629307127631321>

**RESUMO:** A Aroeira - do - Sertão (*Myracrodruonurundeuva*) é classificada como secundária e existem em diferentes fisiologias vegetais no Brasil, como as florestas semidecíduais, florestas decíduas sazonais, formação de montanhas subterrâneas, biomas, cerrado e pantanal. Bastante disseminado pela cultura popular, o uso medicinal da aroeira-do-sertão e suas ações biológicas são difundidas, como atividade neuroprotetora, anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antifúngica, anticancerígena e analgésica. Como uma forma de contribuir para a valorização da medicina popular, esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a espécie *Myracrodruonurundeuva* Allemão com relação as suas propriedades biológicas, químicas e toxicidade. A composição química dos extratos depende da seção do organismo vegetal que é analisada, capaz de conter diferentes classes de metabólitos secundários como os flavonóides,

esteróides, terpenos e taninos. Os flavonóides, chalconas e taninos estão presentes nas cascas, nas folhas e sementes da aroeira (*Myracrodruonurundeuva*) e apresentam efeitos antiinflamatórios, analgésicos. As propriedades antiinflamatórias, cicatrizantes e antibacterianas são cientificamente comprovadas. Os resultados obtidos neste trabalho indicam que a planta apresentou atributos em suas propriedades farmacológicas devido a metabólitos secundários indicados por estudos segundo seus autores mencionados.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Myracrodruon urundeuva*. Aroeira-do-Sertão. Plantas medicinais. Propriedades terapêuticas. *Cândida albicans*.

**ABSTRACT:** Aroeira-do-Sertão (*Myracrodruonurundeuva*) is classified as secondary and exists in different plant physiologies in Brazil, such as semideciduous forests, seasonal deciduous forests, formation of subterranean mountains, biomes, cerrado and wetlands. Widely disseminated by popular culture, the medicinal use of aroeira-do-sertão and its biological actions are widespread, such as neuroprotective, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antifungal, anticancer and analgesic activities. As a way to contribute to the valorization of folk medicine, this work aimed to carry out a bibliographical review on the species *Myracrodruonurundeuva*Allemão in relation to its biological, chemical and toxicity properties. The chemical composition of the extracts depends on the section of the plant organism that is analyzed, capable of containing different classes of secondary metabolites such as flavonoids, steroids, terpenes and tannins. Flavonoids, chalcones and tannins are present in the bark, leaves and seeds of aroeira (*Myracrodruonurundeuva*) and have anti-inflammatory and analgesic effects. The anti-inflammatory, healing and antibacterial properties are scientifically proven. The results obtained in this work indicate that the plant presented attributes in its pharmacological properties due to secondary metabolites indicated by studies according to its mentioned authors.

**KEYWORDS:** *Myracrodruon urundeuva*. Aroeira-do-Sertão. Medicinal plants. Therapeutic properties. *Candida albicans*.

## 1 | INTRODUÇÃO

O conhecimento tradicional sobre plantas medicinais é de extrema importância em diversos campos da ciência e tecnologia, pois indica uma espécie-alvo com potencial para a medicina tradicional. Essas plantas são utilizadas como matéria-prima para pesquisas farmacológicas e fitoquímicas para obtenção de substâncias ativas para o desenvolvimento de novos medicamentos, adjuvantes e / ou fitoterápicos, o que tem despertado grande interesse das empresas farmacêuticas (SARAIVA et al., 2015).

As plantas medicinais têm sido utilizadas em muitas culturas há milhares de anos, e as informações sobre o uso dos recursos naturais desempenham um papel vital na descoberta de novos compostos de plantas como quimioterápicos. O Brasil não apenas possui o maior índice de biodiversidade do mundo, mas também possui uma riqueza de conhecimentos tradicionais acumulados por pessoas que têm contato direto com a natureza e os produtos da biodiversidade (BORGES et al., 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), planta medicinal é qualquer planta que contenha uma substância que pode ser utilizada para fins terapêuticos ou precursora de uma substância em um ou mais de seus órgãos. Por sua vez, a fitoterapia é um medicamento elaborado apenas com materiais vegetais ativos, que se caracteriza pela sua eficácia e risco de uso, bem como reprodutibilidade e estabilidade de qualidade (BRASIL, 2014).

Atualmente, com o incentivo da Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente nos países em desenvolvimento, o uso de plantas medicinais e fitoterápicos se tornou uma prática mundial. No Brasil, em 2006, o Ministério da Saúde lançou a Política Nacional de Medicina Integral e Complementar (PNPIC) para atender os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), principalmente no âmbito da Atenção Básica (APS) e da fitoterapia (MATTOS et al., 2018).

Portanto, as plantas medicinais são quaisquer vegetais que tenham ingredientes ativos farmacologicamente significativos e sejam usados como medicamentos. Entre as plantas utilizadas para fins terapêuticos está à aroeira-do-sertão (*Myracrodruonurundeuva* Fr. Allemão), uma árvore amplamente utilizada na medicina alternativa, que está cientificamente comprovada por possuir propriedades antiinflamatórias, cicatrizantes e antibacterianas. Na medicina popular, sua infusão no caule é utilizada como anti-inflamatório, antiulceroso, anti-histamínico e cicatrizante, sangramento gengival e doenças ginecológicas (LOPES et al., 2019).

A grande quantidade de antifúngico para uso sistêmico e tópico constituem uma importante fonte de descoberta de novas drogas com atividade terapêutica, principalmente devido ao aumento da resistência dos microrganismos às drogas atuais e ao surgimento de novos patógenos derivados de vírus ou fungos, etc. (FREIRES et al., 2011).

A candidíase vulvovaginal (CVV) é a segunda vulvovaginite mais comum em toda a população mundial. *Candida* é um fungo oportunista que pode causar infecções vulvares e vaginais, manifestadas pelos seguintes sintomas: coceira vaginal, irritação, muco vaginal excessivo e odor forte, que pode levar ao transtorno mental nas pacientes (SANTANA et al., 2018). Existem cerca de 200 espécies de leveduras pertencentes ao gênero *Candida*, das quais 10% podem causar infecções humanas. A maioria das cepas isoladas da vagina corresponde às espécies de *Candidaalbicans*, seguida por *Candidaglabrata*, *Candidatropicalis*, *Candidaparapsilosis*, *Candidakrusei* (CHRISTÓVÃO et al., 2017).

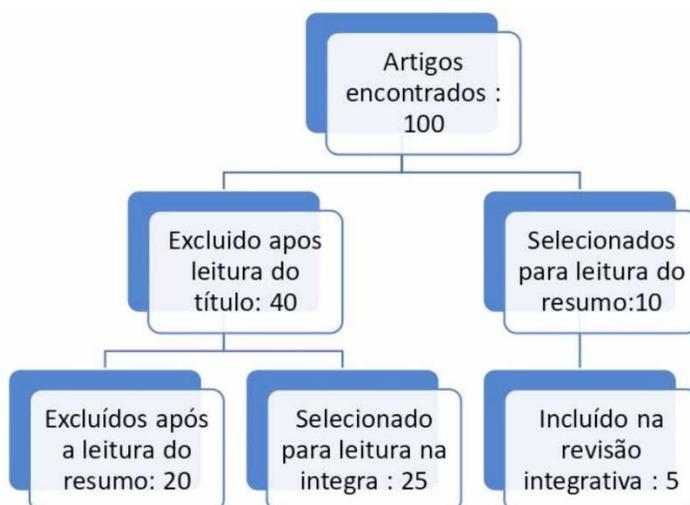
O conhecimento de certas características das plantas foi analisado e ampliado para substituir ou reduzir os efeitos adversos das drogas sintéticas. Essas características estão relacionadas aos componentes produzidos pelo metabolismo secundário das plantas, podendo-se citar como compostos flavonóides, alcalóides, taninos, terpenos, etc. (LOPES et al., 2018).

Como uma forma de contribuir para a valorização da medicina popular este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a espécie

*Myracrodruon urundeuva*Allemão com relação a suas propriedades biológicas, químicas e toxicidade.

## 2 | REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dos artigos analisados foi observado que Borges et al. (2016) estudaram plantas medicinais que podem ter atividade anti-inflamatória. As plantas naturais utilizadas como anti-inflamatórios foram selecionadas no banco de dados de estudos anteriores. Uma das plantas mais populares entre a população é a aroeira (*Myracrodruon urundeuva*), destaca-se por seus inúmeros padrões de preferência e inúmeras referências. O principal é a eficiência no tratamento de diferentes tipos de inflamação. Veja o fluxograma a baixo:



Fluxograma com delineamento da metodologia.

Ao final da leitura e análise minuciosa, organizou-se os trabalhos em quadro sinóptico (Tabela 1) para melhor elucidação, e posteriormente, criaram-se a discussão, podendo ser vistas no decorrer do estudo.

Ano	Título	Autoria	Periódico de Publicação	Tipo de estudo
2002	Caracterização dos taninos da aroeira-preta ( <i>Myracrodruonurundeuva</i> ).	QUEIROZ et AL.	Revista Árvore	Original
2010	Metabólitos Secundários Encontrados em Plantas e sua Importância.	VIZZOTTO; KROLOW; WEBER.	Embrapa Clima Temperado -: Documentos 316	Original
2011	Chalconesfrom <i>Myracrodruonurundeuva</i> are eficacious in guineapig-valbumin-inducedallergicconjunctivitis.	ALBUQUERQUE et al.	Revista Brasileira de Farmacognosia	Original
2012	Atividade antioxidante pelo método DPPH de extrato vegetal da casca da aroeira( <i>Myracrodruonurundeuva</i> Fr. All.)	FRANÇA et al.	Anais	Original
2013	Caracterización fitoquímica de <i>Prosopis flexuosa</i> var. <i>flexuosa</i> (algarrobo) y <i>Prosopis flexuosa</i> var. <i>depressa</i> (alpataco), plantas con acción farmacológica.	ARDOINO; BOERIS; TOSO.	Revista Ciências Veterinária	Original
2014	Caracterização da monodominância de aroeira ( <i>Myracrodruonurundeuva</i> Fr. All.)	OLIVEIRA et AL.	Ciência Florestal	Original
2015	Fenóis totais, atividade antioxidante e inibição da enzima tirosinase de extratos de <i>Myracrodruonurundeuva</i> Fr. All. ( <i>Anacardiaceae</i> ).	VIEIRA et AL.	Revista Brasileira de Plantas Medicinais	Revisão
2016	<i>Myracrodruonurundeuva</i> Allemão: atividade biológica e potencial terapêutico.	BORGES et AL.	Anais	Revisão
2016	Perfil químico e atividade citotóxica de extratos de folha, galho e casca de Aroeira-Do-Sertão ( <i>Myracrodruonurundeuva</i> All.	CASTRO.	Monografia	Original
2016	Biological activities and novell applications of chalcones.	DÍAZ-TIELAS et al	Planta Daninha	Revisão

2016	MyracrodruonurundeuvaAllemão (aroeira-do-sertão) recomendações silviculturais para técnicos e produtores rurais.	URZUA et al	Recursos Rurais	Revisão
2017	In vitro antifungal activity of Myracrodruonurundeuva Allemão against human vaginal Candida species.	OLIVEIRA et AL.	Anais da Academia Brasileira de Ciências	Original
2017	Antimicrobial activity of Myracrodruonurundeuva.	PEREIRA et AL.	Antimicrobial Research	Original
2017	Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales.	RODRÍGUEZ	Revista Granmense de Desarrollo Local	Revisão
2017	Características Dendrométricas, Físicas e Químicas da Myracrodruonurundeuva e da Leucaena leucocephala.	SILVA et AL.	Floresta e Ambiente	Original
2017	Apodanthera congestiflorae Myracrodruonurundeuva: Investigação das propriedades biológicas em preparações brutas e produtos isolados.	VIDERES.	Tese (Doutorado)	Original
2018	Caracterização química e avaliação da atividade antifúngica e antioxidante do extrato etanólico de myracrodruonurundeuva.	LOPES et al	Revista Interfaces	Original
2018	Análise fitoquímica de extratos da casca de Myracrodruonurundeuva Allemão (Anacardiaceae).	RIBEIRO.	Monografia	Original
2019	Genotoxic assessment of the dry decoction of myracrodruon urundeuva allemão (Anacardiaceae) Leaves in Somatic Cells of Drosophila melanogaster by the Comet and SMART Assays.	AMORIM et al	Environmental And Molecular Mutagenesis	Original

Tabela 1: Artigos que engloba estudos biológicos, químicos e toxicidade de *Myracrodruonurundeuva Allemão*, 2002 – 2020.

Pereira et al., (2017) estudaram a atividade antiviral do *Myracrodruon urundeuva* como um campo emergente, demonstraram a atividade antiviral do extrato da folha do

*Myracrodruon urundeuva* e apontaram que moléculas biologicamente ativas nas folhas das plantas podem inibir a replicação do vírus. Portanto, tem efeito citopático nas células e baixa toxicidade. Em estudos subsequentes, foi comprovado que esse efeito antiviral está diretamente relacionado à presença de flavonoides.

O etanol extraído da casca e das folhas de *Myracrodruon urundeuva* foi analisado por CLAE, mostrando a presença de substâncias como flavonoides (flavonoides e chalcona), fenóis e taninos, e o extrato etanólico foi analisado por cromatografia em camada delgada. Observou a presença de flavonóides e taninos, avaliou a semelhança entre as características fitoquímicos das folhas e da casca de *M. urundeuva*, e observou que as características cromatográficas das folhas e da casca foram semelhantes, mas a concentração de alguns compostos foi diferente. Mas uma maior concentração de compostos funcionais relacionados às folhas é menor do que na casca. Nossos resultados mostram que a atividade antimicrobiana do extrato da casca é superior à do extrato da folha. Plantas com flavonóides e taninos e atividade antifúngica também podem apresentar toxicidade. Portanto, estudos de atividade antimicrobiana devem ser acompanhados de estudos toxicológicos (OLIVEIRA et al., 2017).

Um estudo realizado por Oliveira et al., (2017) mostrou que todas as concentrações de extrato de casca de etanol e extrato de folha de etanol da aroeira (*Myracrodruon urundeuva*) afetaram a germinação das sementes e o crescimento da raiz de *Allium cepa* de maneira dose-resposta. O aumento na concentração do extrato resultou na diminuição do número de sementes germinadas e do tamanho da raiz ( $p < 0,05$ ). Esses extratos reduziram a atividade mitótica das células do meristema e não mostraram nenhuma atividade mutagênica óbvia nas células, como comprovado pelos valores de CAI (chromosomal abnormalities index) e MTI (mutagenicity index) nas concentrações testadas ( $p > 0,05$ ). Os resultados de taxa de germinação, crescimento radicular e índice mitótico mostraram que o extrato reduziu o número de células nos tecidos vegetais, indicando que possui atividade antiproliferativa. A diminuição do índice mitótico do meristema de *Allium cepa* sugere morte celular relacionada à citotoxicidade. Neste estudo, a concentração de 0,2 mg / mL apresentou toxicidade e reduziu significativamente a germinação das sementes e o crescimento radicular do *Allium cepa* ( $p < 0,05$ ).

Nos estudos de Souza (2012) foram identificados no extrato etanólico de *M. urundeuva* presença de ácido gálico, galato de metila, galato de etila, ácido protocatecuico, ácido clorogênico e ácido elágico, quercetina e ácido galoilgálico de modo que as três primeiras estavam em maior quantidade. Machado (2013) identificou galatoninos e derivados de ácido gálicos. No trabalho realizado por Sá (2008) com extrato metanólico foram identificados flavanóides como luteolina e fenólicos como ácidos gálicos, porém não apresentaram alcalóides, polifenóis e terpenóides. Essas substâncias são instáveis frente a solvólise, uma vez que isto influencia na estabilidade do extrato que pode sofrer modificações significativas durante as etapas de extração e processamento do extrato, o

que influência na produção de um fitoterápico (Souza, 2012).

Nas pesquisas de Carvalho (2012) o extrato aquoso da aroeira do sertão foi positivo para pesquisas de saponinas. Esta substância é parte do sistema de defesa das plantas indicada fitoprotetora (Francis, 2002). Outros estudos têm apontado a presença de taninos, que são componentes responsáveis pela resistência à degradação natural da planta, além de taninos a *M. urundeuva* apresenta Chalconas diméricas que também colabora para os seus efeitos farmacológicos (Schofield, 2001; Viana, 2003). Nobre-Júnior et al., (2009) demonstraram que o componente químico chalcona teve efeito neuroprotetor capaz de reduzir o estresse oxidativo (MUCHINSKY, 2018).

Quando os valores encontrados do teor total de extrato presente na madeira de *Myracrodruonurundeuva* (12,75%) e *Leucaenaleucocephala* (10,80%) foram observados, constatou-se que as vantagens dessas duas espécies foram superiores aos valores encontrados para a mesma variável. Das propriedades químicas de cinco espécies de madeira do cerrado, o valor médio dos extrativos varia de 6,14% a 8,54% (SILVA et al., 2017).

Ao contrário do valor de fenol total, o conteúdo de proantocianidinas na solução aquosa de metanol é maior. Essa diferença é significativa. Os resultados mostram que, para esta madeira, as proantocianidinas são extraídas preferencialmente em metanol-água. A degradação oxidativa das procianidinas aquece as antocianinas (AA e MA) em ácido butanol, convertendo-as em antocianinas. A curva obtida desta forma é bifásica e consiste em duas linhas retas o que causa um problema porque a relação de Lambert-Beer entre absorvância e concentração de antocianidina só pode ser menor dentro do âmbito de aplicação em concentração ( $<0,2$ ). Amostras brutas (AA e MA) apresentam alta absorvância ( $> 2,5$ ) no comprimento de onda de 550 nm, característica das antocianinas produzidas pela reação. A diluição resulta no desaparecimento do pico a 550 nm. Nesse caso, é impossível quantificar as proantocianidinas por meio desse experimento (QUEIROZ et al., 2002).

A evidência da presença de 3-desoxiproantocianidina é feita basicamente pela comparação da amostra e do branco com a amostra de ácido butanólico. Para o comprimento de onda de 485 nm, a diferença entre a amostra em branco e a amostra de ácido butanólico não é óbvia. Esses resultados indicam que apicedinidinas não estão presentes nessas amostras. A 495 nm, a diferença de absorvância das amostras é maior, indicando a presença de 3-desoxiproantocianidina do tipo luteolina. Na Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) a solubilidade em água e a fração etérea de extratos metanol-água de *A. urundeuva* extrato aquoso, após extração com éter, foi encontrado um pico representado pelo ácido gálico e uma banda larga composta por diferentes tipos de proantocianidinas. O cromatograma dos componentes do extrato aquoso foi extraído com éter. O principal ingrediente apresentado é a fisetina. Além desse composto, também foram identificados o ácido gálico e o ácido elágico, bem como as características da flavanona inferior, flavanol e

elagitanino, compostos espectrais ultravioletas (QUEIROZ et al., 2002).

Estudos mostraram que a Chalconas tem atividade inibitória sobre duas enzimas-chave do metabolismo da dafenilpropanoide: fenilalanina: fenilalanina amônia ligase (PAL) e 4-cumarato: CoAligase (4CL), participou da biossíntese de fenilalanina. Como a síntese de lignina é necessária para o crescimento e desenvolvimento das plantas, esses estudos mostraram que o efeito inibitório da Chalconas nas enzimas 4CL e a diminuição subsequente na taxa de síntese de lignina pode ser a inibição do crescimento da planta o motivo. Outros estudos demonstraram que existe uma correlação entre a inibição do crescimento radicular e o declínio acentuado da atividade da peroxidase radicular, que está relacionada à biossíntese da lignina e à produção de ROS, composto necessário para o crescimento e diferenciação celular (DÍAZ-TIELAS et al., 2016).

Em termos de número e posição de hidroxila e ligações duplas, a estrutura da Chalconas é um fator chave na determinação de sua atividade biológica. O método de estudar a estrutura química de uma nova Chalconas (natural ou derivada) e compará-la com uma molécula de conhecida atividade biológica pode ser uma importante ferramenta para elucidar seus possíveis efeitos biológicos. Porém, apesar da diversidade estrutural da Chalconas, ela tem mostrado o mesmo alvo molecular em diferentes estudos. Alterações no estado redox, inibição da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial ou indução de PCD são efeitos comuns da Chalconas em células eucarióticas. A principal razão pela qual esses compostos naturais têm uma ampla gama de atividades biológicas pode ser encontrada em todos os reinos eucarióticos, seus principais alvos são altamente conservados (DÍAZ-TIELAS *et al.*, 2016).

### 3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Myracrodruonurundeuva* mostrou-se atributos em suas propriedades físicas, químicas e toxicidade. Diante disso a planta em geral apresentou atividades antioxidante, antimicrobiano e antiviral devido a metabólitos secundários como flavonóides, Chalconas e taninos indicados por estudos segundo seus autores mencionados. Porém seu uso deve ser restrito e sob forma de manejo, já que a mesma é uma espécie que está em extinção. Não somente devido seu uso como planta medicinal, mais também devido a diversas opções de uso como a construção civil, engenharia, marcenaria, arborização de grandes cidades.

Os estudos mostraram que a atividade antimicrobiana do extrato da casca da aroeira (*Myracrodruonurundeuva*) realizada pelo método de CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência) é superior ao da folha e que plantas com flavonóides, taninos e atividade antimicrobiana devem ser acompanhadas de estudos toxicológicos. Os resultados apontaram ainda que além dos efeitos farmacológicos da aroeira, as Chalconas têm um efeito fitotóxico devido sua atividade inibitória presente nas enzimas fenilalanina amônia ligase e 4 cumaratoCoAligase inibindo a produção e lignina.

E por fim, nossos resultados sugerem que a aroeira através da medicina popular, por meio de banho de assento, infusão ou decocção tem efeito antifúngico no tratamento de inflamações e cicatrizações pós parto, além terem ação antibacteriana, antiinflamatória e analgésica. É necessário ampliar os estudos que visem a compreensão dos metabólitos secundários presentes na aroeira em relação a sua ação farmacológica e toxicidade.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, et al. Chalcones from Myracrodruonurundeuva are efficacious in guinea pigov albumin-induced allergic conjunctivitis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2011; 12 (6): 953-962. Acesso em 09 Outubro de 2020
- ALMEIDA-APOLONIO, et al. Myracrodruonurunde uva All Aqueous extract: a promising mouth wash for the prevention of oral candidiasis in hiv/aids patients. **Industrial Crops And Products**. 2020; 145: 111950-145. Acesso em 09 Outubro de 2020.
- AMORIM, et al. Genotoxic Assessment of the Dry Decoction of Myracrodruonurun de uva Allemão (Anacardiaceae) Leaves in Somatic Cells of Drosophilamelanogaster by the Comet and SMART Assays. **Environmental And Molecular Mutagenesis**. 2019; 61 (3): 329-337. Acesso em: 03 out. 2020.
- ANDRADE, et al. micropropagação da aroeira (Myracrodruonurundeuva Fr. All). **Ciênc. Agrotec., Lavras**. 2000; 24 (1): 174-180.
- ARDOINO, et al. Caracterización fitoquímica de Prosopis flexuosa var. flexuosa (algarrobo) y Prosopis flexuosa var. depressa (alpataco), plantas conacción farmacológica. **Revista Ciências Veterinárias**. 2020; 15 (1): 115-125. Acesso em: 11 out. 2020.
- AREAL, et al. Atualização do manejo da Candidíase Vulvovaginal (CVV) e da Candidíase Vulvovaginal Recorrente (CVVR) visando à melhora da assistência a mulheres e gestantes. Monografia (Especialização) - **Curso de Microbiologia, Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal de Minas Gerais-Ufmg, Belo Horizonte**, 2015. Cap. 3. Acesso em: 05 out. 2020.
- BORGES, et al. MyracrodruonurundeuvaAllemão: atividade biológica e potencial terapêutico. In: **conid-i congresso internacional da diversidade do semiárido**, 83., 2016, brasil. **Anais [...]**. Campina Grande-PB: Realize, 2016. p. 1-11. Acesso em: 10 mar. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)**. Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006. Aprova A Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde.
- BRASIL. Ministério da Saúde, **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)**. 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. Diário Oficial da União.
- CASTRO, CB. Perfil químico e atividade citotóxica de extratos de folha, galho e casca de Aroeira-do-Sertão (MyracrodruonUrundeuvaAll.): Abordagem Metabolômica e Quimiométrica. 2016. 93 TCC (Graduação) - **Curso de Química, Centro de Ciências Curso, Universidade Federal do Ceará, Ceará**, 2016. Acesso em: 31 maio 2020.

CHRISTÓVÃO, et al. Espécies de *Cândida* predominantes em secreção vaginal de mulheres sintomáticas e não: uma revisão integrativa. **Ulbra torres**. 2017; p: 1 – 13. Acesso em: 05 set.2020.

CRUZ, JO. **Maturação e qualidade fisiológica de Diásporos De Myracrodruonurundeuva fr. All.** 2017. 73 f. TCC (Graduação) - **Curso de Agronomia, Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Paraíba, Areia, PB**, 2017.

DÍAZ-TIELAS, et al. **Planta Daninha**. 2016; 34 (3): 607-616. Acesso em: 03 nov. 2020.

FRANÇA, et al. Atividade antioxidante pelo método DPPH de extrato vegetal da casca da aroeira (*Myracrodruonurundeuva Fr. All.*). 2012; 6: 1-6. Acesso em: 09 mar. 2020.

FREIRES, et al. Atividade antifúngica de *Schinusterebinthifolius* (Aroeira) sobre cepas do gênero *Candida*. **Robrac: Revista Odontológica Brasileira Central**. 2011; 52 (20): 41-45. Acesso em: 11 out. 2020.

LIMA, et al. O Impacto da Candidíase Oral em Portadores de Síndrome de Down. In: **I Jornada De Iniciação Científica da FACIG. Anais [...]**. [S.l.]: Unifacig, 2016. v. 2, p. 1-2. Acesso em: 02 outubro 2020.

LOPES, et al. Caracterização química e avaliação da atividade antifúngica e antioxidante do extratoetanólico de *M.* **Revista Interfaces: saúde, humanas e tecnologia**, Ceara. 2018; 6(17): 111-118. Acesso em: 06 outubro 2020.

MATTOS, et al. Plantas medicinais e fitoterápicas na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2018 [S.L.], v. 23, n. 11, p. 3735-3744, nov. 2018. Disponível em: FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320182311.23572016>. Acesso em: 25 out. 2020.

MUNIZ, et al. Prevalência de candidíase vulvovaginal recorrente em mulheres com idade entre 18 a 30 anos em uma un. **Biofarm: Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**. Cajazeiras-PB, p. 1-9. Mar. 2019. Acesso em: 20 maio 2020.

OLIVEIRA, et al. Caracterização da monodominância de aroeira (*Myracrodruonurundeuva Fr. All.*) no município de Tumiritinga – MG. **Ciência Florestal**. 2014; 24 (2): 1-13. Acesso em 20 setembro 2020.

OLIVEIRA, et al. In vitro antifungal activity of *Myra crodruonurundeuva*Allemão against thuman vaginal *Candidas* pecies. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. 2017; 89 (3): 2423-2432. Acesso em 25 agosto de 2020.

OLIVEIRA, et al. Atividade antifúngica de *Cassia Fistula* frente a espécies associadas à candidíase vulvovaginal. **Revista Investigação**. 2016; 4 (15): 108-112. Acesso em 25 agosto de 2020.

PEIXOTO, et al. Candidíase - uma revisão de literatura. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**. 2014; 8 (2): 75-82. Acesso em 09 ago 2020.

PEREIRA, et al. Antimicrobial activity of *Myracrodruonurundeuva*. **Antimicrobial Research: Novel Bioknowledgeand Educational Programs**, Fortaleza, v. 3, n. 1, p. 79-86, 4 jun. 2017. Acesso em 10 setembro de 2020.

PRADO, et al. **Estudo químico dos extratos das folhas de Cassia bakerianabi monitorado pela atividade antifúngica**. 2018. 62 f. TCC (Graduação) - **Curso de Química Industrial, Universidade Federal de Uberlândia, Universidade Federal de Uberlândia**, Uberlândia, 2018. Cap. 1. 2020. Acesso em 12 setembro 2020.

QUEIROZ, et al. Caracterização dos taninos da aroeira-preta (Myracrodruonurundeuva). **Revista Árvore**. 2002; 26 (4): 485-492. Acesso em 12 setembro 2020.

RIBEIRO, ÉE. Análise fitoquímica de extratos da casca de MyracrodruonurundeuvaAllemão (Anacardiaceae). 2018. 57 f. Monografia (Especialização) - **Curso de Farmácia, Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto**, Ouro Preto, 2018. Acesso em 12 setembro 2020.

RODRÍGUEZ, et al. Actividad antiinflamatoria de plantas medicinales. **Redel. Revista Granmense de Desarrollo Local**. 2017; 16 (4): 320-332. Acesso em 12 setembro 2020.

SANTANA, et al. O poder das plantas medicinais: uma análise histórica e contemporânea sobre a fitoterapia na visão de idosas. **Revista Multidebates**. 2018; 2 (2): 10-27. Acesso em 12 setembro 2020.

SARAIVA, et al. Plant species as a therapeutic resource in area soft he savanna in the state of Pernambuco, Northeast Brazil. **Journal Of Ethno pharmacology**. 2015; 171: 141-153. Acesso em 29 abril 2020.

SCALON, et al. Aspectos da germinação e desenvolvimento inicial de plântulas de aroeira. **Cerne**. 2012; 18 (4): 533-539. Acesso em 04 agosto 2020.

SILVA, et al. Características Dendrométricas, Físicas e Químicas da Myracrodruonurundeuva e da Leucaenaleucocephala. **Floresta e Ambiente**. 2017; 24: 2-8. Acesso em: 12 ago. 2020.

SOUZA, et al. **Estudo químico, atividade antinociceptiva, antifúngica e potencial antioxidante da geoprópolis**. 2016. 130 f. Tese (Doutorado) - **Curso de Biotecnologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife**, 2016. Acesso em: 06 out. 2020.

URZUA, et al. MyracrodruonurundeuvaAllemão (aroeira-do-sertão) recomendações silviculturais para técnicos e produtores rurais. **Recursos Rurais**. 2016; 12 (0): 5-12. Acesso em: 05 jul. 2020.

VI CONGRESSO LATINO-AMERICANO, X CONGRESSO BRASILEIRO E V SEMINÁRIO DO DF E ENTORNO, 1., 2017, Brasília. Agroecologia e Agriculturas Urbana e Periurbana. Brasília, DF: Cadernos de Agroecologia, 2018. 13 v.

VIZZOTTO, Márcia; KROLOW, Ana Cristina; WEBER, Gisele Eva Bruch. Metabólitos Secundários Encontrados em Plantas e sua Importância. **Embrapa Clima Temperado** -: Documentos 316, Pelotas, RS, v. 1, n. 2, p. 1-16, 04 nov. 2010. 1516-8840. Acesso em 31 de maio de 2020.

VIEIRA, et al. Fenóis totais, atividade antioxidante e inibição da enzima tirosinase de extratos de Myracrodruonurundeuva Fr. All. (Anacardiaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. 2015; 17 (4): 521-527. Acesso em 20 de julho de 2020.

VIDERES, LCCA. **Apodantheracongestiflora e Myracrodruonurundeuva: Investigação das propriedades biológicas em preparações brutas e produtos isolados**. 2016. 206 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-graduação em Ciências Biológicas, **Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife**, 2017. Acesso em 10 de agosto de 2020.

# CAPÍTULO 5

## *Aesculus hippocastanum* L. (CASTANHA-DA-ÍNDIA): UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE ESTUDOS FARMACOBOTÂNICOS, BIOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

Data de aceite: 23/07/2021

Data de submissão: 06/07/2021

### **Sarah Cristina da Silva Araújo**

Graduanda do curso de Farmácia.  
UNINASSAU  
São Luís - Maranhão

### **Teresa Ferreira de Jesus Neta**

Graduanda do curso de Farmácia.  
UNINASSAU  
São Luís - Maranhão

### **Josemilde Pereira Santos**

Pós-graduanda em farmácia clínica e atenção farmacêutica – IPOG  
São José de Ribamar – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/1694274920932721>

### **Joyce Pereira Santos**

Graduanda em Enfermagem. IESF  
São José de Ribamar – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/0272196766047689>

### **Nayara Martins Pestana Sousa**

Graduanda em Enfermagem. IESF  
São José de Ribamar – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/5673421263191918>

### **Ana Paula Muniz Serejo**

Discente no Programa Pós Graduação de Saúde e Ambiente UFMA/ Docente de Farmácia. UNINASSAU  
<http://lattes.cnpq.br/9635801696218334>

### **Andressa Almeida Santana Dias**

Coordenadora do curso de Farmácia.  
UNINASSAU  
São Luís - Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/0884158826430595>

### **Luciana Patrícia Lima Alves Pereira**

Técnica da coleção de tecidos e DNA da fauna maranhense. UEMA  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/0054746902841839>

### **Maria Cristiane Aranha Brito**

Docente de Farmácia. UNINASSAU  
São Luís – Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/7629307127631321>

**RESUMO:** O uso tradicional de plantas medicinais e fitoterápicos como recurso terapêutico no combate de doenças deve ser amplamente discutido, pois na crença popular o natural e isento de riscos e perigos para saúde do usuário. *Aesculus hippocastanum* L. conhecida popularmente como castanha-da-índia é uma espécie vegetal de grande utilização na prática popular, como no tratamento de doenças circulatórias, hemorroidas e estudos comprovam também sua atividade anti-inflamatória. Seu uso indiscriminado traz consequências para população que a utiliza. A Anvisa aplica medidas regulamentadoras para que haja um controle de seus efeitos sobre a população.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Aesculus hippocastanum*. castanha - da - índia. Escina. Fitoterapia. propriedades terapêuticas.

**ABSTRACT:** The traditional use of medicinal and herbal plants as a therapeutic resource to fight diseases should be widely discussed, as in popular belief the natural and free from risks and dangers to the user's health. *Aesculus hippocastanum* L. popularly known as the Indian nut is a plant species of great use in popular practice, as in the treatment of circulatory diseases, hemorrhoids and studies also prove its anti-inflammatory activity. Its indiscriminate use has consequences for the population that uses it. Anvisa applies regulatory measures to control its effects on the population.

**KEYWORDS:** *Aesculus hippocastanum*. horse chestnut. Schooner. Phytotherapy. therapeutic properties.

## 1 | INTRODUÇÃO

O poder terapêutico das plantas medicinais é antigo, esse saber vem sendo constantemente utilizado na indústria farmacêutica para a produção de medicamentos e como recurso terapêutico para a população brasileira no tratamento e/ou profilaxia de diversas doenças. Toda planta que é administrada ao homem e desempenha sobre ele um efeito farmacológico é intitulada medicinal (BRITO *et al.*, 2014).

As plantas medicinais são agentes determinantes para a elaboração de novos medicamentos. O Brasil centraliza a maior diversidade genética vegetal do mundo, entretanto, a amplitude dessa diversidade biológica e sua complexidade ainda não são plenamente conhecidas (BRASIL, 2016). A aprovação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (Portaria nº. 971 de 03 de maio de 2006) e do Decreto nº. 5813, de 22 de junho de 2006 são marcos nacionais para o estabelecimento do uso racional de medicamentos, dentre eles drogas de origem vegetal e/ou de plantas medicinais (NICOLLETI, 2010).

Ainda perdura a crença no qual acredita-se na naturalidade inofensiva dos fitoterápicos, no entanto sabe-se que o uso de medicamentos fitoterápicos sem a orientação de um profissional da área da saúde, especialmente médicos e farmacêuticos, pode levar a riscos graves. Isto ocorre pelo desconhecimento quanto ao seu uso e interações com outros fitoterápicos e/ou alopáticos (ALMEIDA *et al.*, 2011). Ainda que exista um aumento da importância dos fitoterápicos, não há estudos suficientes para a comprovação da sua eficiência e segurança da utilização de plantas medicinais que continuam a ser utilizadas apenas com base no conhecimento popular (BRUNING *et al.*, 2012) e é de extrema relevância que sejam validadas suas ações cientificamente para que esse uso seja mantido (BOSSE, 2014).

A combinação das palavras gregas *phyto* (plantas) e *therapia* (tratamento) deram origem a palavra fitoterapia, descrevendo a melhora de estados patológicos pelo uso de substratos naturais tais como plantas frescas e/ou secas, assim como preparados à base das mesmas buscando a prevenção, alívio ou cura da doença (BOSSE, 2014). Os primeiros registros de fitoterápicos datam da China, de 3.000 a.C (TEIXEIRA *et al.*, 2010).

São considerados medicamentos fitoterápicos os obtidos com emprego exclusivo de matérias-primas ativas vegetais, cuja eficácia e segurança são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, de utilização, documentações tecnocientíficas ou evidências clínicas (BRASIL, 2014; BRASIL, 2009).

A fitoterapia permite que o ser humano se reconecte com o ambiente, acessando o poder da natureza, para ajudar o organismo a normalizar funções fisiológicas prejudicadas restaurar a imunidade enfraquecida, promover a desintoxicação e o rejuvenescimento (SOUZA; BRITO, 2007). No Brasil, a medicina popular e o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais surgiram das diversas etnias que contribuíram com suas heranças culturais em hábitos de saúde que levaram a formação de uma “medicina popular brasileira”, dentre essas etnias, destacam-se os índios latino-americanos (ALMEIDA *et al.*, 2011).

O Brasil possui arcabouço legal e cultural para o uso de plantas medicinais e fitoterápicos, assim como programas de incentivo para a pesquisa desses. No entanto, só em 2006 foram publicadas políticas governamentais voltadas para esse setor. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) e a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (CARVALHO, 2011) caracterizaram como essas plantas serão utilizadas, sendo de extrema relevância a população, e de fundamental importância o aperfeiçoamento do acesso ao medicamento, a inclusão social, ao avanço industrial e tecnológico, ao progresso da segurança nutricional e alimentar, ainda promovendo o uso sustentável da biodiversidade brasileira valorizando a preservação do conhecimento tradicional das comunidades tradicionais e indígenas (BOSSE, 2014).

*Aesculus hippocastanum* conhecida vulgarmente como castanha-da-índia é uma espécie amplamente utilizada como recurso terapêutico pelos brasileiros, sendo a espécie vegetal com maior número de registros como medicamento fitoterápico simples no Brasil, no período de 2008 a 2012 (GUERRA, 2009; PERFEITO, 2012).

## 2 | *Aesculus hippocastanum*: DESCRIÇÃO BOTÂNICA

*Aesculus hippocastanum*, conhecida popularmente como castanha-da-índia, pertence à família Hippocastanaceae. É uma árvore proveniente do oeste da Ásia, de grande porte, com tronco rígido, redondo e ramificado, de copagem densa, atingindo até 25 metros de altura e 80 centímetros de diâmetro na base. As flores são brancas e amarelas, com manchas róseas ou vermelha. O fruto é um invólucro esverdeado, espesso, com espinhos pequenos, com sementes carnosas e revestimento vermelho-castanho (ARNILLAS, 2015).

As partes empregadas na medicina são as cascas de galhos novos e as sementes. A fruta da castanha-da-índia é como um invólucro pequeno, cilíndrico e espinhoso, de modo que a casca vai se tornando bruta na proporção em que ele fica madura. A fruta tem em seu interior de duas a quatro grandes sementes que são arredondadas e lisas e apresentam

uma forma amendoada (CADEDOS, 2018).

O mais importante e essencial ativo da castanha-da-índia é a  $\beta$ -escina, na qual está presente nas sementes, sendo capaz de ser identificada de forma indireta por intermédio da apuração da presença de saponinas triterpênicas (ARAÚJO, 2008). A este componente químico estão associadas as propriedades venotônicas e anti-inflamatórias, estabelecendo suas mais acentuadas recomendações clínicas para o tratamento da insuficiência venosa crônica, todas comprovadas por ensaios clínicos experimentais (MELO *et al.*, 2007).

### 31 A. HIPPOCASTANUM L: FARMACOBOTÂNICA E INDICAÇÕES FITOTERAPEUTICAS

O estudo farmacológico das drogas vegetais – planta inteira ou partes -, além de constituir um campo inesgotável de novos conhecimentos científicos e geradores de riquezas, pode contribuir notavelmente para o aprimoramento da medicina tradicional, segurança dos pacientes e novas alternativas farmacológicas.

A função anti-inflamatória de *A. hippocastanum* L na etapa exsudativa inicial da inflamação tem sido comprovada em pesquisas *in vitro* e *in vivo* e as reações adversas, atingiram parâmetros de leves e raros (ARNILLAS, 2015). Salviano e Fiocch (2013) apud que Totte e Vlietinc (1999) verificaram diversas perspectivas com relação aos fitoterápicos usados como recursos clínicos no tratamento de complicações cardiovasculares e foi constatado um efeito diurético, atuando na diminuição de edemas, aumentando o tônus venoso, viabilizando o retorno venoso ao coração e dispõe, ainda, ação anti-inflamatória e antiexsudativa. A escina é eficiente na diminuição de edemas, na terapia contra as varizes, as hemorroidas e da tromboflebite superficial.

A castanha-da-índia tem sido indicada para o tratamento da insuficiência venosa crônica de distintas causas, dor e sensação de membros inferiores cansados, o tratamento e profilaxia de varizes venosas e síndrome pré-trombótica. Seu funcionamento se faz principalmente no plexo hemorroidário, mas também ocorre nas veias das pernas. O elemento acionado é a venoconstrição (ARAÚJO, 2008) e, devido seus constituintes, aumenta a chance de sangramentos quando administrada concomitantemente com o ácido acetilsalicílico, varfarina, heparina, clopidogrel e anti-inflamatórios como ibuprofeno ou naproxeno, devido à escina, por se ligar as proteínas plasmáticas prejudicando a ligação das outras drogas. O efeito hipoglicemiante em pacientes que usam medicamentos hipoglicemiantes pode ser intensificado (SILVA *et al.*, 2018) e tem sido relatado irritação gástrica (NICOLLETI, 2010).

Em pacientes predispostos, a castanha-da-índia pode ocasionar alguns efeitos adversos, como dermatite de contacto, alergia, náuseas, distúrbios gástricos, diminuição da função hepática e renal em portadores de insuficiência hepática e renal pré-existentes, além de efeitos laxativos (NICOLLETI *et al.*, 2007). Seu uso na gestação e lactação são

contraindicados (ALVES, 2017; NICOLLETTI et al., 2007).

De acordo com Guerra (2009), o estudo da castanha-da-índia e seus extratos demonstraram ações terapêuticas eficientes para vários tipos de doenças, uma delas são do sistema vascular como por exemplo varizes e hemorroidas. Porém, se faz necessário ainda vários estudos analisando o verdadeiro potencial deste produto. Uma vez que a principal atividade farmacológica está atribuída a  $\beta$ -escina extraída da castanha-da-índia, demonstrando uma melhor eficácia comparada aos demais medicamentos para a mesma enfermidade.

Araújo (2008) também conclui que os resultados demonstraram que alguns medicamentos à base de *A. hippocastanum* disponibilizados no mercado brasileiro correspondiam exatamente às especificações de qualidade, eficácia e segurança aprovadas no registro e que os derivados sintetizados da  $\beta$ -escina possuem propriedades farmacotécnicas e farmacológicas mais interessantes que o fármaco original. Na conduta farmacológica para interpretar corretamente uma propriedade terapêutica de uma planta usada na medicina tradicional, é fundamental conhecer as formas específicas de cultivo, coleta, preparo e administração.

Para Cadedos (2018), a castanha-da-índia possui propriedades vasoprotetoras e essas propriedades devem-se principalmente aos saponídeos, hidroxycumarinas e derivados flavônicos que agem como vasoconstritores periféricos, facilitando o retorno venoso, prevenindo acidentes vasculares. As saponinas desencadeiam várias ações biológicas por causa de suas propriedades tensoativas ocasionadas pela estrutura química que é constituída de uma parte hidrofílica e outra lipofílica, devido à presença de açúcares (CADEDOS,2018).

Segundo Arnillas (2015), são questionáveis a garantia para a grande maioria destes produtos, quanto à sua eficácia, segurança e qualidade, podendo trazer riscos à saúde do usuário. Tornando-se importante a realização do controle de qualidade para produtos fitoterápicos e de acordo com a legislação vigente estudos clínicos e farmacológicos constataram a eficácia do extrato da semente de *A. hippocastanum* e da escina como agente de eleição: antiexsudativo, estabilizador da parede vascular, diurético e venotônico. Atualmente, a escina (saponina) e a cumarina-esculina (6-O-glucosídeo da esculetina), presentes têm sido largamente empregados, especialmente no tratamento da IVC (MARTINS; BRANDÃO, 2006).

A eficácia e a segurança dos medicamentos fitoterápicos dependem de vários fatores, dentre os quais se ressalta a qualidade do produto comercializado sendo sua eficácia estabelecida pela comprovação, através de ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, dos efeitos biológicos preconizados para esses recursos terapêuticos, e a segurança é definida pelos ensaios que levam a comprovação da ausência de efeitos toxicológicos (BRITO et al., 2014).

Os principais estudos encontrados são sobre o efeito anti-inflamatório, antioxidante

e hepatoprotetor. As sementes são utilizadas para tratamento de problemas vasculares e inflamatórios (CECHINEL-ZANCHETT, 2017). Desta forma, é evidenciado a ação farmacológica da castanha-da-índia, sua atividade terapêutica, salientando seu efeito sobre doenças circulatórias em todos os estudos analisados, tendo como comparação as conclusões dos autores descritas na tabela 1.

Autor/Ano	Título	Substância/Metabólito secundário	Atividade Terapêutica
Guerra, 2009.	Desenvolvimento e Validação de metodologia analítica aplicados à forma farmacêutica sólida de <i>Aesculus Hippocastanum</i> L. (Castanha da Índia).	$\beta$ -escina, Saponinas triterpênicas. Flavonóides Taninos Oléos	Anti-edematosa, anti-inflamatória e anti-febril.
Dutra, 2012.	Desenvolvimento e Validação de Metodologias Analíticas para a quantificação de B-escina em extratos de <i>Aesculus Hippocastanum</i> L. (Castanha da Índia).	$\beta$ -escina Glicosídeos cumarínicos Flavonóides Taninos	Anti-edematosa, anti-hemorroidária e anti-inflamatória.
Araújo, 2008.	Síntese de derivados solúveis de B-escina e algumas avaliações físico-químicas e biológicas.	$\beta$ -escina Glicosídeos cumarínicos, Flavonóides	Anti-hemorroidária e anti-edematosa.
Cadedos, 2018.	Avaliação da atividade moluscicida de extrato hidroalcóolico de <i>Aesculus hippocastanum</i> L. (Castanha da Índia), frente a moluscos <i>Biomphalaria</i> .	Saponinas, taninos condensados, componente majoritário $\beta$ -escina.	Varizes, hemorroidas e anti-inflamatório.
Arnillas, 2015.	Obtenção e caracterização de formulação fitoterápica contendo tintura e extratos padronizados de <i>Arnica Montana</i> L. e <i>Aesculus hippocastanum</i> L.	$\beta$ -escina, Saponinas anti-inflamatória e triterpênicas, taninos, antiexsudativa. flavonoides, cumarinas, oléos.	Anti-inflamatória e antiexsudativa.
Brito <i>et al.</i> , 2014	Avaliação de qualidade de $\beta$ -escina, saponinas anti-edema, anti-cápsulas de Castanha-da-índia	$\beta$ -escina, saponinas triterpênicas.	Anti-edema, anti-cápsulas de Castanha-da-índia triterpênicas. inflamatórias, venotônicas e antioxidante.

Tabela 01: metabólito secundário e atividades farmacológicas encontradas.

Fonte: Autoria própria.

## 4 | CONCLUSÃO

As informações levantadas neste artigo mostram como se faz importante a

necessidade de investimento na investigação e esclarecimento quanto à aplicação de práticas fitoterápicas tradicionais utilizadas pelas comunidades e profissionais de saúde. A busca por este conhecimento é reforçada pelo desconhecimento de ambos, comunidade e profissionais de saúde, pois ainda não compreendem sobre as reais potencialidades e adversidades associados aos fitoterápicos. Os estudos analisados para realização desse trabalho comprovaram a ação farmacológica da Castanha-da-índia principalmente em doenças do sistema circulatório, principalmente insuficiência venosa crônica, tendo em vista o potencial de ação da b-escina. Seu perfil toxicológico ainda não é bem estabelecido, mas existem diversas interações medicamentosas já associadas ao seu uso. Estudos sobre esse fitoterápico se fazem necessários pois ainda há uma carência científica muito grande a respeito. É de extrema importância a implementação de ações que intensifiquem intervenções da vigilância sanitária e uma medida a ser tomada seria a promoção de ações e educação em saúde para a sociedade, pois o conhecimento difundido através do uso popular e sua fácil aquisição tornam o usuário incrédulo quanto ao seu risco.

## REFERÊNCIAS

ALVES, F. M.; Orientação sobre o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos brasileiros na medicina tradicional chinesa. Trabalho de Especialização, Rio de Janeiro; 2017.

ALMEIDA, M. Z.; LESSA, G. M.; SILVA, M. D.; CARDOSO, D. N.; SANTOS., F. A. Fitoterapia no Sus no Estado da Bahia; contribuição para valorização do conhecimento e das práticas tradicionais na rede básica de saúde. **Revista Fitos**, 06, 29-34; 2011.

ARAUJO, C. B. F. Síntese de derivados solúveis de  $\beta$  escina e algumas avaliações físico-químicas e biológicas. 73 fs. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo, S.P; 2008.

ARNILLAS, E. A. P. Obtenção e caracterização de formulação fitoterápica contendo tintura e extrato padronizados de *Arnica Montana* L. e *Aesculus Hippocastanum* L. 135 fs. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)**. Universidade Federal do Pará, PA; 2015.

BALBINO, E. E.; CUNHA, L. H.; DUARTE, M. G.; VALENZUELA, V. D.; RODRIGUES, J. E.; OLIVEIRA, A. P.; Qualidade de medicamentos fitoterápicos contendo extrato de *Aesculus Hippocastanum* L. registrados no Brasil. **Revista Visa em Debate**, 2(3), 71-79. doi:10.3395/vd.v2i3.191; 2014.

BOSSE, T. S.; FITOTERÁPICO NO SUS. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Unesc, Pós-Graduação, CRICIÚMA; 2014.

BOSSE, T. S.; FITOTERÁPICO NO SUS. Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Unesc, Pós-Graduação, CRICIÚMA; 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da diretoria colegiada- RDC nº04, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos para uso humano. Disponível em:<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004\\_10\\_02\\_2009.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html)>. Acessado em 25 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução da diretoria colegiado- 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. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0026\\_13\\_05\\_2014.pdf](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0026_13_05_2014.pdf)>. Acessado em 25 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 02. De 13 de maio de 2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília, 2016. Disponível em:<[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_programa\\_nacional\\_plantas\\_medicinais\\_fitoterapicos.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf)>. Acesso em: 28 ago. 2019.

BRITO, A. M.; BUENO, A. J.; RODRIGUES, J. D.; SOUSA, S. A.; FERNANDES, C. C.; Avaliação de qualidade de cápsulas de castanha-da-índia (*Aesculus Hippocastanum* L.). **Revista Faculdade Belos Montes**, 7(1), 100-108; 2014.

BRUNING, M.C.R.; MOSEGUI, G.B.G.; VIANNA, C. M.M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu – Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.17, n.10, p.2675-2685; 2012.

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, EVELIN, E.; MACIEL, A.; PERFEITO, JOÃO, P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira da Farmacognosia**. Brasília, v. 18, n. 2, p. 314-319, abr/jun; 2008.

CARVALHO, A. C. (2011). Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil. Tese, Universidade de Brasília, Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Brasília.

CADEDOS, G. B.; Avaliação da atividade moluscicida de extrato hidroalcolico de *Aesculus Hippocastanum* L. (Castanha-da-índia ), frente a moluscos Biomphalaria. Tese de Conclusão de Curso, Universidade Federal de Juiz de Fora , Departamento de Ciências Farmacêuticas, Juiz de Fora; 2018.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C.; Estudos pré-clínicos e clínicos de espécies vegetais selecionadas de países pertencentes ao Mercosul e aspectos toxicológicos. **Infarma**, 29, 284-301. doi:10.14450/2318-9312; 2017.

DUTRA, L.S. Desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para quantificação de  $\beta$  escina em extratos de *Aesculus hippocastanum* L. (Castanha-da-índia ). Dissertação de mestrado. Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Minas Gerais, p. 1-109; 2012.

Elisabeth Lopez de Prado Martins, Maria das Graças Lins Brandão\*. Qualidade de amostras comerciais preparadas com *Aesculus hippocastanum* L. (castanha-da-Índia) . **Revista Brasileira de Farmacognosia** 16(2): 224-229, Abr./Jun. 2006.

FRANÇA, I. S.; SOUZA, J. A.; BAPTISTA, R. S.; BRITO, V. R.; Medicina popular: benefícios e malefícios de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 8, p. 181-189; 2007.

GUERRA, E. A. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica aplicados à forma farmacêutica sólida de *Aesculus hippocastanum* L. (Castanha-da-índia ). Dissertação de mestrado. Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, p. 1-84; 2009.

MELO, J. G.; MARTINS, J. D.; AMORIM, E. L.; ALBUQUERQUE, U. P.; Qualidade de produtos a base de plantas medicinais comercializados no Brasil: castanha-da-india (*Aesculus Hippocastanum* L.), capim-limão (*Cymbopogon Citratus* (DC). Staf) e centela (*Centella Asiática* (L.) Urban). *Acta Botânica Brasileira*, 27-36; 2007.

NICOLETTI, M. A.; OLIVEIRA-JÚNIOR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P. L.; Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. *Infarma*, v. 19, n. 1/2, p. 32-40; 2007.

NICOLETTE, M. A.; JR, M. A.; BERTASSO, C. C.; CAPOROSSI, P. Y.; TAVARES, A. P.; Uso popular de medicamentos contendo drogas de origem vegetal e/ou plantas medicinais: principais interações decorrentes. *Revista Saúde*, 4(1), 1-15; 2010.

PERFEITO, J. P.S. O registro sanitário de medicamentos fitoterápicos no Brasil: Uma avaliação da situação atual e das razões do indeferimento. Dissertação. Brasília, Universidade de Brasília; 2012.

SALVIANO, P. A.; FIOCCHI, C.C. Associação medicamentosa flebotrópica no tratamento sintomático de varizes e hemorroidas - atualização bibliográfica. *Revista Brasileira de Medicina*; 2013.

SILVA, B. B.; SANTOS, M. V.; FERREIRA, F. E.; MEDEIROS, C. A.; FREITAS, J. C.; Interações Medicamentosas entre plantas medicinais/fitoterápicos e fármacos. III Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, (pp. 1-11). Campina Grande-PB; 2018.

SILVEIRA, P. F.; BANDEIRA, M. A.; ARRAIS, P. S.; Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 618-626; 2008.

TEIXEIRA, J. B.; BARBOSA, A. F.; GOMES, C. H.; EIRES, N. S.; A fitoterapia no Brasil: da Medicina Popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde. Universidade Federal de Juiz de Fora , Juiz de Fora - Minas Gerais; 2010.

# CAPÍTULO 6

## TESTE DE SUSCETIBILIDADE E TRATAMENTO PARA FUNGO: *Penicillium marneffei*

Data de aceite: 23/07/2021

### **João Paulo Gomes de Medeiros**

Universidade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8289888494492959>

### **Lustallone Bento de Oliveira**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8523196791970508>

### **Daniel Ben Judah Melo de Sabino**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/1193536437502603>

### **Joselita Brandão de Sant'Anna**

Agência Transfusional do Hospital Regional de  
Brazlândia  
Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/7307926945059462>

### **Letícia Sousa do Nascimento**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga Sul  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/5636241274384937>

### **Jéssica dos Santos Folha**

Secretária Municipal de Saúde  
Valparaíso, GO  
Hospital CAIS II  
<http://lattes.cnpq.br/1624049224269863>

### **Rosimeire Faria do Carmo**

Faculdade LS, Unidade – Taguatinga Sul  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/0420342113549275>

### **Melissa Cardoso Deuner**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/1858895763510402>

### **Herdson Renney de Sousa**

Universidade de Brasília - UnB  
Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/7705916212832223>

### **Camille Silva Florencio**

Faculdades integradas IESGO, Formosa  
Goiás, GO  
<http://lattes.cnpq.br/1920409655879399>

### **Juliana Paiva Lins**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/0577086161279377>

### **Nadyellem Graciano da Silva**

Faculdades Integradas da União Educacional  
do Planalto Central, DF  
Secretaria de Estado de Saúde  
Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8825644414526137>

### **Priscilla Mota da Costa**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/2818773584094660>

**Aline Rodrigues Alves**

Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal  
Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8218871390593129>

**Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Faculdade Anhanguera de Brasília – Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

**RESUMO:** O fungo é um microrganismo estudado há séculos e possui muitas utilidades em diversas áreas na sociedade moderna. *Penicillium marneffei* é um fungo patogênico emergente em diversos países, tendo como ênfase a Ásia em países como Vietnã, China e outros. Foi primeiramente encontrado em ratos da espécie *Rhizomys* spp., podendo também ser encontrado em outros locais e tem sido motivo de estudo desde então. O teste de suscetibilidade é de extrema importância, para que haja um meio de saber qual medicamento deve ser utilizado para combater a infecção causada. É necessário ter esse conhecimento para que o antifúngico correto seja utilizado, pois há muitos agentes antifúngicos de diversas classes. A administração de um medicamento inadequado, poderá gerar um agravo, como por exemplo, resistência clínica ao medicamento. Quanto mais precoce o diagnóstico e tratamento adequado, maior a possibilidade de uma melhora clínica do paciente, visto que, se não tratado pode levar à morte.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Penicillium*. *Talaromyces*. *Marneffei*. Teste de suscetibilidade. Tratamento.

#### FUNGUS SUSCEPTIBILITY AND TREATMENT TEST: *Penicillium marneffei*

**ABSTRACT:** The fungus is a microorganism studied for centuries and has many uses in several different areas in modern society. *Penicillium marneffei* is an emerging pathogenic fungus in several countries, with an emphasis on Asia in places like Vietnam, China and others. It was first found in rats of the species *Rhizomys* spp. It can also be found in other places and has been the subject of study ever since its discovery. The susceptibility test is extremely important, so that there is a way to know which medication should be used to fight the infection caused. It is necessary to have this knowledge for the correct antifungal to be used, since there are several antifungal agents from several different classes, the inadequate administration, can generate an aggravation, such as clinical resistance to the medication. The earlier the diagnosis and treatment, the greater the possibility of a clinical improvement of the patient, since, if left untreated, it can lead to death.

**KEYWORDS:** *Penicillium*. *Talaromyces*. *Marneffei*. Susceptibility test. Treatment.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os fungos são seres vivos estudados há décadas pelos cientistas, possuem diversas funções, tanto nas indústrias atuais como no meio ambiente, são amplamente utilizados no

meio científico. Porém, alguns destes seres extraordinários se alojam em certas partes do corpo humano que podem causar danos mortais, sendo um destes o *Penicillium marneffei* (SILVA; SOUZA, 2013; NORITOMI *et al.*, 2005).

Sendo assim, é graças aos testes de suscetibilidades que há um meio de combater, monitorar e ajudar a saúde comunitária. Estes testes são amplamente utilizados e extremamente úteis para verificar certas condições dos fungos, como por exemplo, a sua resistência ao antifúngico, por isso, faz-se estes testes para saber a dose correta a ser administrada ao paciente acometido (FONSECA, 2014; ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015).

Junto com o teste de suscetibilidade está o tratamento, abrangendo dessa forma, diversas áreas da saúde. Depois de feito o teste, passa-se ao tratamento, e para este fim é necessário o remédio exato, neste caso o antifúngico adequado para erradicar do doente o patógeno causador da doença (FONSECA, 2014; ABREU, 2017; ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015; FRANCISCO, 2017).

## 2 | O PATÓGENO *Penicillium marneffei*

Os fungos são microrganismos eucarióticos e heterótrofos, podendo ser unicelulares ou multicelulares, possuem uma membrana que delimita o material genético no citoplasma, sendo está a carioteca. Eles não sintetizam clorofila, sua parede celular não possui celulose e armazenam como substância de reserva o glicogênio e não amido, como as plantas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Já que estes seres são heterotróficos, necessitam de uma fonte externa para se alimentarem, ou seja, um outro organismo. Este serve para o fungo como fonte de energia e como constituintes celulares, os fungos realizam a nutrição por absorção de nutrientes presentes no solo (MORAES; PAES; HOLANDA, 2010).

O gênero *Penicillium* spp. foi respectivamente classificado ao reino *Fungi*, ao filo *Ascomycota*, classe *Eurotiomycetes*, ordem *Eurotiales* e família *Aspergillaceae* (SOUZA, 2018). O fungo *Penicillium marneffei* e outras espécies do subgênero *Biverticillium* foram incluídos na família *Trichocomaceae* e no gênero *Talaromyces* por formarem um clado monofilético, baseando-se em uma análise filogenética dos *loci*: *internal transcribed spacer* (ITS) e *DNA-directed RNA polymerase subunit 1* (RPB1) (MYCOLOGY ONLINE, 2016; VISAGIE *et al.*, 2014; O'DONNELL *et al.*, 2010; GUEVARA-SUAREZ *et al.*, 2016).

O nome *Penicillium* foi incorporado por Link no ano de 1809, e é originado de *Penicillus* que tem o significado “pequeno pincel” em latim (SOUZA, 2018). Link decidiu por esse nome pois, os conidióforos desses microrganismos manifestam-se na forma de pincéis (SANTOS, 2016). As colônias do fungo *Penicillium* spp. possuem crescimento rápido, suas tonalidades podem variar de verde ou branco e a maioria da sua composição é de conidióforos (GARVIL; BORGES; FALCÃO, 2014).

O fungo *Penicillium* spp. é encontrado, principalmente, no solo, na vegetação que está em processo de decomposição e compostagem ou, até mesmo, em madeira, alimentos secos, especiarias, frutas, vegetais e cereais secos, cresce também em materiais de construção que foram danificados pela água, no ar e no pó da casa (GARVIL; BORGES; FALCÃO, 2014).

A importância desse gênero de fungos é vista na indústria, como a produção de antibióticos e enzimas, utilizando-os também na indústria alimentícia, como em alguns tipos de queijos (DONATI, 2008). Certas espécies deste gênero possuem potencial biotecnológico, podem ser aplicadas no biocontrole, micoparasitismo, empregar seus metabólitos secundários em indústrias, e podem originar até mesmo novos fármacos (MONTEIRO, 2013).

A descoberta do *Penicillium marneffe* ocorreu no ano de 1956 na *Pasteur Institute of Indochina*, em Da Lat, Sul do Vietnã. O patógeno foi primeiramente isolado em lesões hepáticas da espécie *Rhizomys* spp. e *Calomys* spp. (rato-do-bambu), que estavam sendo mantidos em cativeiro para experimentos de infecções e morreram de forma espontânea, e seu nome foi dado em homenagem à Hubert Marneffe, o diretor do instituto (VANITTANAKOM *et al.*, 2006; CHAN *et al.*, 2019). O fungo também pode ser isolado nas fezes de ratos e em amostras do solo das suas tocas (CORREIA, 2015).

A localização endêmica do patógeno na Ásia tropical, especialmente Tailândia, nordeste da Índia, China, Hong Kong, Vietnã, Taiwan, Laos, Mianmar, Malásia e Camboja. Há também outros países onde pode ser visto como na Austrália, Bélgica, França, Alemanha, Japão, Suécia, Suíça, Países Baixos, Reino Unido e nos Estados Unidos (VANITTANAKOM *et al.*, 2006; CHAN *et al.*, 2019).

A peniciliose causada pelo *Penicillium marneffe* parece estar associada à imunodeficiência causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e a sua transmissão pode ocorrer através da inalação de esporos, inoculação direta na pele ou, até mesmo, por meio da ingestão dos ratos contaminados (CORREIA, 2015).

O *Penicillium marneffe* é um fungo patogênico emergente que pode causar uma micose sistêmica fatal em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana. É um patógeno pulmonar que se dissemina para outros órgãos internos por meio de disseminação hematogênica envolvendo a corrente sanguínea, pele, fígado, baço, linfonodos, medula óssea, pulmão e trato gastrointestinal (VANITTANAKOM *et al.*, 2006; LARSSON *et al.*, 2012).

Os sintomas dessa peniciliose são caracterizados por: febre, anemia, perda de peso, leucocitose e lesões na pele, entretanto, esses sintomas não são específicos para a infecção de *Penicillium marneffe* (PONGPOM; SIRISANTHANA; VANITTANAKOM, 2009). Em hospedeiros suscetíveis, o fungo passa por uma fase de transição e se reproduz na forma de levedura dentro dos macrófagos, elas medem em torno de 2 à 7  $\mu\text{m}$  e isso facilita a sua reprodução nos macrófagos (CORREIA, 2015).

Há fatores de risco que estão relacionados às infecções fúngicas nos doentes portadores do vírus, sendo esses: a contagem de células CD4+ < 200 células/mm<sup>3</sup>, doentes que não recebem a terapia anti-retroviral altamente eficaz (HAART), outras co-infecções, má nutrição, exposição ambiental/ área geográfica do fungo (CORREIA, 2015).

O *Penicillium marneffe* é o único do gênero com dimorfismo térmico (TRABULSI; ALTHERTHUM, 2015). Há mais de 270 espécies do gênero *Penicillium*, sendo que o *Penicillium marneffe* é diferente do restante, este fungo pode crescer a 37°C e a temperaturas inferiores à 30°C (CORREIA, 2015). Em temperaturas abaixo de 37°C, os fungos crescem como micélios com a formação de hifas septadas, que contém conidióforos e conídios típicos do gênero *Penicillium*. Em adição a isto, à 37°C e em um meio artificial ou tecido humano, o fungo cresce em uma forma tipo levedura com a formação de células de artroconídio (VANITTANAKOM *et al.*, 2006).

As colônias do fungo têm peculiaridades e características específicas:

As colônias a 25°C são de rápido crescimento, brancas, semelhantes a camurça à felpuda com conídios verde-amarelados. As colônias tornam-se rosa-acinzentadas à marrons com a idade e produzem um pigmento difusível de vermelho acastanhado à vermelho-vinho. Os conidióforos geralmente biverticilam e às vezes monoverticilam, hialinos, de paredes lisas e com verticilos terminais de três a cinco métulas, cada qual com três a sete fiálides. As fiálides têm a forma de acerose ou frasco. Os conídios são globosos à sub-globosos, com 2-3 µm de diâmetro, tem paredes lisas e são produzidos em sucessão basípeta a partir das fiálides. No ágar infusão cérebro e coração (BHI) contendo sangue incubado a 37°C, as colônias são rugosas, glabras, de cor bronzeada e semelhantes a leveduras. Microscopicamente, as células de levedura são esféricas a elipsoidais, com 2-6 µm de diâmetro e se dividem por fissão em vez de brotamento. Numerosos elementos de hifas curtas também estão presentes (MYCOLOGY ONLINE, 2016).

O fungo *Penicillium marneffe* também pode crescer em sua forma micelial à 25°, com a ajuda do ágar de glicose sabouraud (SDA) sem cicloheximida (VANITTANAKOM *et al.*, 2006). Foi mencionado que “a cicloheximida é usada numa variedade de meios para o isolamento de fungos patogênicos [*sic*], para inibir certos fungos não patogênicos [*sic*], como os bolores e leveduras saprófitas” (BECTON, DICKINSON *and* COMPANY, 2003, p.1).

O diagnóstico da infecção por *Penicillium marneffe* é comumente feita por identificação dos fungos com técnicas de microscopia e meios de cultura, as amostras clínicas mais utilizadas incluem: aspirado da medula espinhal, sangue, biópsias dos linfonodos, biópsias e raspagem de pele, escarro, lavagem broncoalveolar, líquido pleural, biópsias do fígado, líquido cefalorraquidiano, raspagem de pápulas palatais, urina, amostra de fezes, pericárdio, estômago ou intestino (VANITTANAKOM *et al.*, 2006). Houve um estudo que demonstrou a possibilidade de diagnóstico de peniciliose causada pelo *Penicillium marneffe* através da hemocultura e lesões na pele (LARSSON *et al.*, 2012).

Para diagnóstico presuntivo e direto podem ser usadas as colorações como Giemsa e Wright, sendo possível assim, identificar o *Penicillium marneffe* em amostras sanguíneas,

com a necessidade de clínicos experientes. Porém, o diagnóstico definitivo é feito através do isolamento do microrganismo em cultura ou por demonstração histopatológica em biópsia, isto pode demorar de 7 a 14 dias (CORREIA, 2015; PONGPOM; SIRISANTHANA; VANITTANAKOM, 2009). Métodos moleculares também estão disponíveis e são baseados em *primers* específicos (VANITTANAKOM *et al.*, 2006).

A identificação do fungo pode ser baseada na morfologia da colônia e na morfologia do organismo microscópicamente. Quando o patógeno é identificado por meio de cultura, estudos mostram alta sensibilidade na medula espinhal (100%), biópsia da pele (90%) e sangue (76%). O teste de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) também está disponível para o *Penicillium marneffe* e possui uma alta especificidade (100%) e sensibilidade (80%) em pessoas soropositivas de HIV (VANITTANAKOM *et al.*, 2006).

### 3 | TESTE DE SUSCETIBILIDADE

Os testes de suscetibilidade para antifúngicos são criados para os fungos causadores de doenças e para aqueles que demonstram grandes porcentagens de resistência aos antifúngicos (FONSECA, 2014). Esses testes aos antifúngicos estão disponíveis para detectar a resistência dos fungos ao antifúngico e para determinar o melhor medicamento e o melhor tratamento para um fungo específico, juntamente com isto, ajuda também no aperfeiçoamento de protocolos antimicrobianos (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015; ABREU, 2017; FRANCISCO, 2017). Os testes de suscetibilidade que são aplicados a diferentes e determinados antifúngicos abrem a possibilidade de, precocemente, detectar patógenos que possuem resistência aos medicamentos (FRANCISCO, 2017).

Ainda a respeito dos testes de suscetibilidades:

O principal uso do teste de sensibilidade antifúngica surge a partir do conceito de que a suscetibilidade (ou resistência) a um agente antifúngico selecionado para a terapia permitiria alguma previsão sobre o impacto que a administração do agente testado *in vitro* têm sobre o resultado clínico de infecção causada pelo organismo tratado. Portanto, microbiologistas clínicos estão atualmente engajados em determinar o crescimento de fungos sob diferentes concentrações de drogas, de modo a produzir a concentração inibitória mínima para um isolado infectante específico, que é uma medida *in vitro* de suscetibilidade (expressa como inibição de crescimento), o que ajuda a prever a eficácia terapêutica (POSTERARO *et al.*, 2014).

A resistência contra os antifúngicos também foi uma das causas do desenvolvimento dos testes de suscetibilidade e há também outras causas como: o aumento de fungos patogênicos isolados em humanos, uma grande quantidade de antifúngicos existentes para uso, aparecimento de espécies de fungos emergentes, a era da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (SIDA) e entre outras (FONSECA, 2014). É descrito que “[...] o conceito de sensibilidade e resistência é aplicado para classificar o isolado como sensível ou resistente” (MORAES; PAES; HOLANDA, 2010, p. 420). A resistência

microbiana é utilizada quando não há suscetibilidade do fungo ao antifúngico nos testes *in vitro* (PEREIRA, 2017).

Esses testes de suscetibilidade para antifúngicos requerem métodos padronizados (BARROS; SANTOS; HAMDAN, 2006). Os métodos de microdiluição são considerados padrão-ouro ou de referência e foram criados por duas instituições diferentes: *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). A CLSI publicou o documento M27-A “*Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard*”. E a EUCAST organizou juntamente com a *European Centre for Diseases Control* (ECDC) e a *European National Breakpoint Committees* publicaram em 2008, um método padrão para o teste de suscetibilidade para leveduras (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015; BARROS; SANTOS; HAMDAN, 2006).

O documento M27-A3 é específico e também referência para os testes de suscetibilidade das leveduras aos antifúngicos, este ajuda na determinação da concentração inibitória mínima (CIM). Quanto ao documento M38-A2 é referência para os testes de suscetibilidade dos fungos filamentosos, esporangiósporos e formadores de conídio aos antifúngicos, este também ajuda a determinar a CIM. Ambos os documentos foram feitos para que os laboratórios entrassem em um acordo mútuo de medir a suscetibilidade dos fungos de uma forma padronizada (CLSI, 2008; CLSI, 2008; BARROS; SANTOS; HAMDAN, 2006).

A CIM ou *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) é definida como a menor concentração do agente antifúngico necessário para inibir o crescimento visível do patógeno em uma diluição de ágar ou caldo. Também há a concentração efetiva mínima (CEM) ou *Minimal Effective Concentration* (MEC) que é definida como a menor concentração do antifúngico que leva ao crescimento de hifas pequenas e redondas, o CEM é utilizado para as equinocandinas (CLSI, 2008; GUEVARA-SUAREZ *et al.*, 2016).

Há relato de que “tanto os métodos do CLSI, como o do EUCAST têm a capacidade de fornecer dados clinicamente úteis e são capazes de distinguir espécies que adquiriram ou não a resistência” (FONSECA, 2014).

O método criado pela EUCAST se baseia no documento M27-A da CLSI, entretanto, com modificações, entre elas: o suplemento do meio de *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) com dezoito gramas de glicose, aumento do inóculo e a leitura utilizando o espectrofotômetro, tudo isso visando reduzir o tempo de incubação e eliminar a leitura visual (FONSECA, 2014).

Mesmo que ambas as instituições usem o meio RPMI-1640, a CLSI e EUCAST possuem diferenças entre si, sendo: o tempo de incubação, a densidade do inóculo, o fundo da placa, a metodologia na leitura e concentração de glicose (FONSECA, 2014).

Guevara-Suarez *et al.* (2016) promoveram um estudo *in vitro* utilizando o método M38-A2 da CLSI empregando os antifúngicos: anfotericina B (AmB), voriconazol,

itraconazol, posaconazol, terbinafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina e flucitosina. E demonstraram que a terbinafina e as equinocandinas mostraram a melhor atividade contra as espécies *Penicillium* e *Talaromyces*. Contudo, ambos os medicamentos não são comumente utilizados para o tratamento de infecções invasivas desses fungos e a AmB teve atividade antifúngica mediana (GUEVARA-SUAREZ *et al.*, 2016).

#### 4 | TRATAMENTOS UTILIZADOS CONTRA O FUNGO *Penicillium marneffe*

O diagnóstico e tratamento de uma peniciliose disseminada causada por *Penicillium marneffe* é difícil, visto que há existência de infecções fúngicas concomitantes. Sendo assim, é de suma importância que o diagnóstico e tratamento contra o fungo seja feito o mais cedo possível, pois isso acarreta na cura do paciente, principalmente, para pacientes imunocomprometidos (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015; HE *et al.*, 2019). É necessária a escolha correta sobre qual antifúngico será utilizado para o tratamento (FONSECA, 2014).

Tratamento com anfotericina B, itraconazol, cetoconazol ou fluconazol durante o estágio inicial da peniciliose pode ajudar no controle da infecção, entretanto, se não for diagnosticado e tratado apropriadamente pode-se chegar a um índice de letalidade de 91% (JIANG *et al.*, 2019). Há maior taxa de letalidade da infecção por *Penicillium marneffe* em pessoas HIV negativas do que em pessoas HIV positivas, parece estar associada a um diagnóstico tardio devido à falta de suspeita clínica (CHAN *et al.*, 2019).

Atualmente, a comercialização dos antifúngicos são catalogados com base em sua atuação na célula fúngica (PEREIRA, 2017). Há três famílias de antifúngicos que são usados para o tratamento de doenças fúngicas, entre elas estão os polienos que são representados pela anfotericina B e a nistatina. Os azóis constituem a segunda família, com derivados como o itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol e cresemba. E a terceira, as equinocandinas que incluem a caspofungina, micafungina e anidulafungina (ALASTRUEY-IZQUIERDO *et al.*, 2015; ALMEIDA, 2013).

Os polienos produzem poros que modificam a permeabilidade da membrana celular, permitindo dessa forma, o extravasamento do conteúdo citoplasmático causando a lise do fungo. A AmB, que é a referência nessa classe, possui um amplo espectro de ação contra a maioria dos fungos (PEREIRA, 2017; SILVA, 2019). A respeito da nistatina, é apresentado: “[...] seu uso é limitado principalmente ao tratamento de infecções de pele, das membranas mucosas e do trato gastrointestinal causada por *Candida*” (PEREIRA, 2017, p. 32).

Os azóis compõem a maior classe dos medicamentos antifúngicos, sendo a classe mais utilizada para tratamentos e prevenções contra fungos pois possuem amplo espectro de ação e uma administração facilitada. Essa classe possui ação fungicida contra os fungos filamentosos, mas também, ação fungistática contra fungos na forma de levedura. Atuam, principalmente, no impedimento da síntese de ergosterol (PEREIRA, 2017; SILVA, 2019; ALMEIDA, 2013).

Há muitos medicamentos que constituem os azóis:

As drogas azólicas são constituídas por duas famílias que diferem no número de nitrogênio no seu anel azol: os imidazólicos (dois átomos de nitrogênio) como o miconazol, cetoconazol, clotrimazol, e econazol; e os triazólicos (três átomos de nitrogênio) como o fluconazol e itraconazol (triazólicos de 1° geração); voriconazol, posaconazol e ravuconazol (triazólicos de 2° geração) (PEREIRA, 2017).

Há três fármacos pertencentes à classe das equinocandinas, que é a mais recente classe de antifúngicos, sendo estes: micafungina, caspofungina e anidulafungina. Possui ação fungistática contra fungos filamentosos e ação fungicida contra fungos na forma de levedura. Esses medicamentos agem na parede celular dos fungos, impedindo a síntese de Beta-1,3-D-glucano que é um componente da parede celular fúngica, isso desestabiliza a estrutura celular, conseqüentemente levando a morte do patógeno. Porém, há um problema, a sua absorção no trato gastrointestinal é baixa, por isso não é administrado oralmente (ALMEIDA, 2013; SILVA, 2019; PEREIRA, 2017).

Cada fármaco possui seu próprio mecanismo de ação, farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e espectro de ação, sendo assim, deve-se levar em consideração o efeito causado pelo fármaco, os efeitos adversos e as possíveis interações medicamentosas causadas pelo antifúngico (FONSECA, 2014). Às vezes pode-se limitar o uso de certos antifúngicos, pois há relação com a toxicidade causada no organismo, como por exemplo, a AmB que é extremamente eficiente contudo extremamente tóxica (ALMEIDA, 2013; SILVA, 2019).

Há diversos fatores que acarretam a resistência fúngica aos medicamentos, como por exemplo, a constante utilização de medicamentos, que pode resultar no desenvolvimento de resistência, conseqüentemente, prejudicando a sua ação no fungo que está causando a doença (POSTERARO *et al.*, 2014; ALMEIDA, 2013). A resistência clínica antifúngica é explicada como “[...] a persistência ou progressão da infecção fúngica, apesar da administração apropriada do agente antifúngico [...]” (POSTERARO *et al.*, 2014).

Não há um tratamento com antifúngico padronizado para infecções causadas por *Penicillium marneffei* (HE *et al.*, 2019). A boa parte dos pacientes afetados com o *Penicillium marneffei* respondem bem ao tratamento com anfotericina B ou itraconazol (LARSSON *et al.*, 2012). O medicamento voriconazol tem menos efeitos colaterais e é mais barato que a AmB, é mais fácil de ser adquirida e, segundo estudos, é bem eficaz para o tratamento da talaromicose (peniciliose) (HE *et al.*, 2019).

Praticamente todas as classes de antifúngicos disponíveis contribuem para a melhora de infecções fúngicas invasivas (POSTERARO *et al.*, 2014). O remédio itraconazol tem sido utilizado como meio profilático para a infecção do *Penicillium marneffei* (GUEVARA-SUAREZ *et al.*, 2016). A AmB é recomendada para tratamento de peniciliose severa, entretanto, pode-se utilizar itraconazol ou cetoconazol como tratamento alternativo, pois a

AmB pode não estar disponível ou é muito cara para ser adquirida (LARSSON *et al.*, 2012).

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse capítulo foram feitas abordagens históricas, funcionalidades, necessidades dos fungos em geral, focando principalmente no fungo *Penicillium marneffe*, mostrando a necessidade de uma atenção acentuada quanto a este patógeno emergente e possivelmente fatal. O teste de suscetibilidade foi explanado mediante dados científicos, enfatizando que os testes de suscetibilidade são de grande importância para se determinar o melhor tratamento possível para pacientes acometidos, não só com o *Penicillium marneffe*, mas para qualquer outro patógeno que necessite ser erradicado do organismo acometido. Abrangeu-se dados a respeito do tratamento que pode ser utilizado contra o *Penicillium marneffe*, mostrando que há tratamentos possíveis para ajudar no combate a este fungo fatal. Entretanto, enfatizamos que é extremamente necessário o diagnóstico e tratamento adequado o mais cedo possível, para que haja diminuição no risco de morte e taxa de letalidade decorrente dessa infecção fúngica.

## REFERÊNCIAS

ABREU, Daniel Paiva Barros de. **Caracterização Fenotípica, Genotípica e Perfil de Sensibilidade a Antifúngicos de Isolados Clínicos de Cães e Gatos Pertencentes ao Complexo *Sporothrix schenckii* Oriundos do Estado do Rio de Janeiro**. 2017.

ALASTRUEY-IZQUIERDO, Ana *et al.* SUSCEPTIBILITY TEST FOR FUNGI: CLINICAL AND LABORATORIAL CORRELATIONS IN MEDICAL MYCOLOGY. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 57, supl. 19, p. 57-64, Sept. 2015.

ALMEIDA, Marta Viegas A. **Anfotericina B e suas Formulações Lipídicas**. 2013.

BARROS, Maria Elisabete S.; SANTOS, Daniel A.; HAMDAN, Júnia S. *In vitro* methods for antifungal susceptibility testing of Trichophyton spp. **The British Mycological Society**, 2006.

BECTON, DICKINSON AND COMPANY. **BD Mycosel Agar - BD Sabouraud Agar with Chloramphenicol and Cycloheximide**. 2003.

CHAN, Jasper FW *et al.* **Talaromyces (Penicillium) marneffe** infection in non-HIV-infected patients. **Emerging Microbes & Infection**, 5:1, 1-9. 2019.

CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard-Second Edition. **CLSI**, documento M38-A2, 2008.

CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast; Approved Standard-Third Edition. **CLSI**, documento M27-A3, 2008.

CORREIA, Estela de Jesus Guerreiro Batista P. **Infecções Fúngicas no doente HIV/SIDA**. 2015.

DONATI, Irene. Enzimi, acidi organici ed altri metaboliti coinvolti nella patogenesi di *Penicillium* spp. **Università di Bologna**. 2008.

FONSECA, Mélanie R. **A importância dos testes de suscetibilidade aos antifúngicos**. 2014.

FRANCISCO, Mariana Rato da Conceição M. **Caracterização de isolados de *Aspergillus* provenientes de ambiente hospitalar - identificação molecular e determinação dos padrões de suscetibilidade aos antifúngicos**. 2017.

GARVIL, M.; BORGES, R.; GALVÃO, R. **IMPACTOS DA PRESENÇA DO FUNGO *Penicillium* sp NA INDÚSTRIA**. 2014.

GUEVARA-SUAREZ, Marcela *et al.* Identification and Antifungal Susceptibility of *Penicillium*-Like Fungi from Clinical Samples in the United States. **JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**. 2016.

GUEVARA-SUAREZ, Marcela *et al.* *Penicillium*-like fungi in clinical samples. **JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**. 2016.

HE, Susu *et al.* **Concurrent infection with *Talaromyces marneffi* and *Cryptococcus neoformans* in a patient without HIV infection**. *Experimental and Therapeutic medicine*, 2019, p. 160-164.

JIANG, J. *et al.* Effects of *Talaromyces marneffi* infection on mortality of HIV/AIDS patients in southern China: a retrospective cohort study. **Clinical Microbiology and Infection**, 2019, p. 233-241.

LARSSON, Mattias *et al.* **Clinical characteristics and outcome of *Penicillium marneffi* infection among HIV-infected patients in northern Vietnam**. 2012.

MONTEIRO, Mônica Cristina P. **Identificação de fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium* em solos preservados do cerrado**. 2012.

MORAES, A.; PAES, R.; HOLANDA, V. **Conceitos e Métodos para Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde**. 1ed. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, 2010, v. 4, p. 399-496.

MYCOLOGY ONLINE. **Mycology Online**. 2016. Disponível em: <https://mycology.adelaide.edu.au/descriptions/hyphomycetes/talaromyces/>. Acesso em: 18 de março de 2021.

NORITOMI, Danilo *et al.* MULTIPLE BRAIN ABSCESSSES DUE TO *Penicillium* spp INFECTION. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, São Paulo, v. 47, supl. 3, p. 167-170, May-June. 2005.

O'DONNELL, K. *et al.* Internet-Accessible DNA Sequence Database for Identifying *Fusaria* from Human and Animal Infections. **JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY**. 2010.

PEREIRA, Julio A. **ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO GERANIOL SOBRE LEVEDURAS MULTIRRESISTENTES DO GÊNERO *Candida* E PERFIL FARMACOLÓGICO E TOXICOLÓGICO EM ESTUDOS *IN SILICO***. 2017.

PONGPOM, M.; SIRISANTHANA, T.; VANITTANAKOM, N. Application of nested PCR to detect *Penicillium marneffe* in serum samples. **Medical Mycology**. 2009, 47, p. 549-553.

POSTERARO, Brunella *et al.* Antifungal Susceptibility Testing: Current Role from the Clinical Laboratory Perspective. **MEDITERRANEAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES**. 2014.

SANTOS, Maria Luíza C. **TAXONOMIA DE ESPÉCIES DE *Penicillium* (sensu lato) RECLASSIFICADAS COMO *Talaromyces* spp. ISOLADAS DE PLANTIOS DE SISAL (*Agave sisalana*) NO SEMIÁRIDO DA BAHIA**. 2016.

SILVA, Edilsa R.; SOUZA, Aparecida S. Introdução ao Estudo da Microbiologia: Teoria e Prática. Brasília, **Editora IFB**. 2013.

SILVA, Luciana P. **Síntese de novos derivados triazólicos e avaliação de suas atividades antifúngicas**. 2019.

SOUZA, S. C. **Diversidade de espécies dos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium* e *Talaromyces* isolados do solo de canga do Quadrilátero Ferrífero**. 2018.

TRABULSI, Luiz R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 6 ed. São Paulo: **Editora Atheneu**, 2015.

VANITTANAKOM, Nonguch *et al.* *Penicillium marneffe* Infection and Recent Advances in the Epidemiology and Molecular Biology Aspects. **CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS**. 2006.

VISAGIE, C.M. *et al.* Identification and nomenclature of the genus *Penicillium*. **Studies in Mycology**. 2014.

# CAPÍTULO 7

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE ONICOMICOSSES

Data de aceite: 23/07/2021

### **Jessika Layane da Cruz Rocha**

Universidade de Brasília - UnB  
Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/1419688959220307>

### **Larissa Leite Barboza**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/4624852700026550>

### **Hudson Holanda de Andrade**

Faculdade LS – Taguatinga  
Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/9035044130614293>

### **Axeli Donelli Leopoldino Lima**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8223765221726379>

### **Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/0564379318397946>

### **Jéssica dos Santos Folha**

Secretária Municipal de Saúde  
Valparaíso, GO  
Hospital CAIS II  
<http://lattes.cnpq.br/1624049224269863>

### **Anna Sarah Silva Brito**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/0493853471257000>

### **Nara Rubia Souza**

Faculdade LS/Escola Técnica  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/5393031755510188>

### **Juliana Paiva Lins**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/0577086161279377>

### **Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

### **Camille Silva Florencio**

Faculdades integradas IESGO, Formosa  
Goiás, GO  
<http://lattes.cnpq.br/1920409655879399>

### **Lustarllone Bento de Oliveira**

Universidade Paulista  
São Paulo, São Paulo  
Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8523196791970508>

**RESUMO:** As unhas são placas córneas semirrígidas consideradas estruturas anexas da pele, tais estruturas podem ser acometidas por doenças infecciosas denominadas onicomicoses. Essa patologia representa 50% de todas as enfermidades ungueais, afetando até 9% da população mundial, sendo o sexo masculino mais

acometido do que o feminino, esse percentual varia de acordo com a região por motivo de diferenças culturais e sociais. A onicomicose é causada por fungos e é considerada importante por ser grande influenciadora da diminuição da autoestima do portador, de limitações psicológicas, ocupacionais e sociais, e pelas possíveis complicações que podem surgir após o contágio, principalmente em pacientes idosos e imunodeprimidos. Nesse capítulo terá como foco revisar as formas de diagnóstico e tratamentos das onicomicoses, conhecer a anatomia ungueal, tipos de onicomicoses existentes e seus agentes etiológicos; descrever as formas de diagnóstico da doença e apresentar as formulações farmacêuticas disponíveis no mercado para tratar tal onicopatía. Foi observado que o correto diagnóstico dessa onicopatía é extremamente necessário para que o paciente tenha um tratamento adequado, sendo os principais exames utilizados para a detecção das onicomicoses, o exame micológico direto, a cultura de fungos e a análise histopatológica. Além disso, foi descrito que o tratamento das infecções fúngicas que acometem o aparelho ungueal foi descrito que o tratamento das infecções fúngicas que acometem o aparelho ungueal podem ter início assim que detectada a presença dos microrganismos infectantes, utilizando formulações tópicas e orais existentes, além da utilização da terapia combinada, se esta for necessária.

**PALAVRAS-CHAVE:** Onicomicose; Tratamentos de onicomicoses; diagnóstico de onicomicoses; Agentes etiológicos de onicomicoses.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ONICOMYCOSIS

**ABSTRACT:** Nails are semi-rigid corneal plates considered to be structures attached to the skin, such structures can be affected by infectious diseases called onychomycosis. This pathology represents 50% of all nail diseases, affecting up to 9% of the world population, with males being more affected than females, this percentage varies according to region due to cultural and social differences. Onychomycosis is caused by fungi and is considered important because it greatly influences the bearer's reduced self-esteem, psychological, occupational and social limitations, and the possible complications that can arise after infection, especially in elderly and immunocompromised patients. This chapter will focus on reviewing the forms of diagnosis and treatment of onychomycosis, knowing the nail anatomy, types of existing onychomycosis and their etiological agents; describe the forms of diagnosis of the disease and present the pharmaceutical formulations available on the market to treat such onychopathy. It was observed that the correct diagnosis of this onychopathy is extremely necessary for the patient to have an adequate treatment, and the main tests used for the detection of onychomycosis are direct mycological examination, fungal culture and histopathological analysis. In addition, it has been described that the treatment of fungal infections that affect the nail tract It has been described that the treatment of fungal infections that affect the nail tract can start as soon as the presence of infecting microorganisms is detected, using existing topical and oral formulations, in addition to use of combination therapy, if necessary.

**KEYWORDS:** Onychomycosis; Onychomycosis treatment; Onychomycosis diagnosis; Etiological agents of onychomycoses.

## 1 | INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são prevalentes dentre todas as patologias que podem acometer as unhas e as onicomicoses representam 50% de todas as enfermidades ungueais (BASWAN *et al.*, 2017; JACINTO, 2018), afetando até 9% da população mundial (CANESCHI *et al.*, 2017), esse percentual varia de acordo com a região por motivo de diferenças culturais e sociais (GROVER *et al.*, 2012). A onicomicose é considerada importante devido aos possíveis problemas que ela pode acarretar. A diminuição da autoestima do portador, limitações psicológicas, ocupacionais e sociais, as complicações que podem surgir após o contágio, principalmente em pacientes idosos e/ou diabéticos são fatores que podem ser desencadeados após a infecção (ARAÚJO *et al.*, 2003; CANESCHI *et al.*, 2017). Nesse sentido, o tema a ser estudado é muito relevante, já que uma parcela significativa da população mundial é acometida por essa onicopatia e a disseminação de informações científicas dessa doença é necessária, podendo alcançar profissionais de saúde e também a sociedade. Dessa maneira, a questão é apresentar dados de pesquisas da forma para proceder com o diagnóstico e tratar as onicomicoses de maneira adequada. O objetivo geral do capítulo consiste em pontuar as formas de diagnóstico e tratamentos das onicomicoses, e também conhecer a anatomia ungueal, tipos de onicomicoses existentes e seus agentes etiológicos, descrever as formas de diagnóstico da doença e apresentar as formulações farmacêuticas disponíveis no mercado para tratar tal onicopatia.

## 2 | ANATOMIA UNGUEAL, ONICOMICOSSES E SEUS AGENTES ETIOLÓGICOS

As unhas são placas córneas semirrígidas consideradas estruturas anexas da pele. Localizadas nas falanges distais, elas conferem proteção e mobilidade aos dedos e sua aparência e crescimento normal é dependente dos tecidos que a circundam e da falange óssea que sustentam e compõem a unidade ungueal (BARAN; NAKAMURA, 2011). Estas placas ungueais são constituídas por várias substâncias responsáveis por sua homeostasia, a queratina, nitrogênio, enxofre, cálcio, magnésio, sódio, ferro, cobre, zinco, lipídios, que possibilitam efeito plastificante e flexibilidade à lâmina ungueal, e água entre 7 e 12% (BASWAN *et al.*, 2017). Os sítios anatômicos do aparelho ungueal são divididos em oito unidades como ilustrados na Figura 1, sendo elas, dobra ungueal proximal (1), cutícula (2), lúnula (3), hiponíquio (4), região de alta aderência ao leito ungueal (5), leito ungueal (6), matriz distal (7) e matriz proximal (8) representados na Figura 1. A partir das matrizes se dá o desenvolvimento da placa ungueal, que cresce 0,1 mm por dia (BARAN; NAKAMURA, 2011).

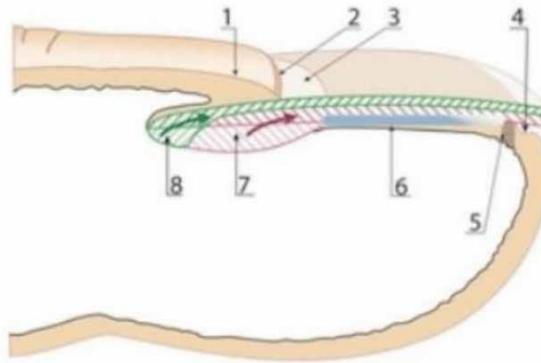


Figura 1 - Anatomia ungueal.

Fonte: Baran; Nakamura (2011, p. 25).

Doenças inflamatórias, infecciosas e congênitas podem acometer as unhas, dentre essas, as doenças infecciosas são dominantes e as onicomicoses representam 50% de todas as enfermidades ungueais (BASWAN *et al.*, 2017; JACINTO, 2018), afetando até 9% da população mundial sendo o sexo masculino mais acometido do que o feminino (CANESCHI *et al.*, 2017; QADIR; BATOOL, 2019), esse percentual varia de acordo com a região por motivo de diferenças culturais e sociais (GROVER *et al.*, 2012). Onicomicose é o termo utilizado para denominar infecções fúngicas ocasionadas no aparelho ungueal (BODMAN; Krishnamurthy, 2019). Ela pode acometer desde a placa até a matriz ungueal, sendo que os microorganismos podem adentrar as estruturas por diversas formas, como o contato direto ou através de calçados contaminados. (QADIR; BATOOL, 2019). As infecções ungueais podem ser classificadas, segundo HAY e colaboradores (2011), em onicomicose subungueal distal e lateral (OSDL) (A), onicomicose superficial (OSU) (B), onicomicose endonyx (OE) (C), onicomicose proximal subungueal (OPS) (D), onicomicose de padrão misto (OPM) (E), onicomicose distrófica total (ODT) (F) e onicomicose secundária (OSE) (G) conforme ilustradas na Figura 2.



Figura 2 – Tipos de onicomicoses.

Fonte: Adaptação de Hay; Baran (2011).

A OSDL constitui a forma mais comum de contaminação da unidade ungueal por fungos, ela inicia na porção inferior lateral ou distal da placa ungueal onde o contaminante a invade através do hiponíquio e seus agentes etiológicos são comumente os fungos dermatófitos *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, além deles a *Candida albicans*, *Scopulariopsis brevicaulis* e espécies de *Fusarium* e *Scytalidium* também são bastante encontrados nesse tipo de infecção (HAY; BARAN, 2011; PIRACCINI; ALESSANDRINI, 2015). A OS afeta frequentemente as unhas dos pés e pode envolver várias unhas ao mesmo tempo. Ela pode apresentar uma variedade de discromias a depender de qual agente etiológico está envolvido na infecção, sendo os fungos da espécie *Trichophyton mentagrophytes* os principais responsáveis pela deflagração dessa variação de onicomicose. O uso da denominação “onicomicose branca superficial” era utilizado anteriormente para a OS, contudo o termo foi considerado restritivo já que a doença pode apresentar outras variações de cor além de branca. Além da cultura e ambiente social em que uma população está inserida, outros fatores são predisponentes na infecção das unhas, sendo eles, fazer uso de imunossupressores, ser portador de diabetes, ter idade avançada, má circulação sanguínea, casos de parentes que já contraíram a onicomicose, possuir hiperidrose, psoríase, onicogribose ou ter sofrido algum trauma ungueal (SOLTANI ., 2015). Pode ocorrer manifestação da OPS, que é uma variação de onicomicoses mais grave em pacientes imunossuprimidos (HAY; BARAN, 2011; PIRACCINI; ALESSANDRINI, 2015). Um estudo feito no Brasil por CABUIM et al. (2011) demonstrou que em 100 pacientes portadores de HIV, 32 foram diagnosticados com onicomicose; na europa, ZISOVA et al. (2011) comprovou que dos 228 pacientes estudados acometidos por psoríase, 62% deles apresentavam infecção por fungos. Esses dados

confirmam a predisposição de pessoas imunodeprimidas a contraírem onicomicoses. A OE representa uma pequena parcela das onicomicoses, ela envolve a superfície interior da placa ungueal, apesar disso não afeta o leito da unha. Neste tipo de infecção não ocorre onicólise ou hiperqueratose, mas a placa apresenta leuconiquia difusa e opaca. Seu agente etiológico regular é o *Trichophyton violaceum* (HAY; BARAN, 2011; BARAN; NAKAMURA, 2011). A OPM corresponde aos casos que demonstram a consociação de várias classificações de infecção na mesma unha, já a OS corresponde à infecção fúngica da unha e dos tecidos adjacentes frente a outras patologias como psoríase e trauma (HAY; BARAN, 2011). Dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não dermatofíticos constituem os causadores das infecções ungueais. No grupo dos dermatófitos, as espécies *Trychophyton rubrum* e *Trychophyton Mentagrophytes* representam maioria dos agentes *et alcausadores* da onicomicose, envolvidos em 80% dos casos (SERRA *et al.*, 2008; LANA *et al.*, 2016). Infecções fúngicas que acontecem apenas na epiderme, cabelo e as unhas são causadas por dermatófitos, eles produzem a queratinase, degradante da queratina encontrada nessas regiões. A infecção é transmitida entre humanos ou entre animal e humanos por contato direto ou contato com fios e células epidérmicas infectadas como tesouras, objetos cortantes e pisos de banheiros (TORTORA *et al.*, 2012). As leveduras participam do reino dos fungos, elas são microorganismos que podem causam alguns tipos de infecções em humanos e animais além de contribuir beneficemente em processos tecnológicos alimentares (TORTORA *et al.*, 2012). Essa classe fúngica é descrita como responsável por 5 a 17% das infecções ungueais pelo mundo, sendo a *Candida albicans* principal representante do seu grupo (SERRA *et al.*, 2008; LANA *et al.*, 2016). No Brasil, BARAN e NAKAMURA (2011) colocam a *Candida albicans* em um nível de máxima responsabilidade em contaminações ungueais, ficando a frente de fungos dermatófitos e leveduras. PIRACCINI e ALESSANDRINI (2015) descreveram os fungos não dermatofíticos como responsáveis pela onicomicose com uma prevalência mundial de 10 a 15%, enquanto MONOD e MÉHUL (2019) citam os fungos filamentosos não dermatofíticos como agentes menos passíveis de serem responsáveis pelas onicomicoses, porém quando são eles os causadores, terapias padrão não são suficientes para a cura, principalmente quando esses patógenos são do gênero *Fusarium* spp. e *Aspergillus* spp. (MONOD; MÉHUL, 2019).

As leveduras, segundo BARAN e NAKAMURA (2011) são, em primeiro momento, microorganismos passíveis de causar onicomicoses a partir de outras patologias ou afecções ungueais, apesar disso, também estão aptas a causarem infecções sem patologias primárias.

### 3 | FORMAS DE DIAGNÓSTICO DAS ONICOMICOSSES

Ainda que o histórico clínico e o exame físico sejam imprescindíveis no diagnóstico das onicomicoses, é indispensável à confirmação micológica laboratorial para um diagnóstico

preciso e um tratamento direcionado, podendo evitar inconvenientes efeitos colaterais e interações medicamentosas desnecessárias (LIPNER; SCHER, 2019). Além disso, é muito importante a identificação dos microrganismos responsáveis pelas onicopatias, principalmente dos que possuem baixa resposta terapêutica a antifúngicos, como o *Fusarium ssp* (MAIFREDE, 2009). Para o diagnóstico das onicomicoses são empregadas muitas metodologias, dentre elas, a microscopia direta, cultura para fungos, exame histológico da placa ungueal corada pelo PAS, imunohistoquímica, dermatoscopia de placa, microscopia confocal, citometria de fluxo, microscopia eletrônica de varredura e reação em cadeia de polimerase (PCR) (SALIBA et al., 2014). Monod e Méhul (2019) descrevem fitas de teste rápido, PCR com primers específicos e microscopia de fluorescência como forma de diagnosticar a infecção fúngica, além dos métodos de exame micológico direto (EMD) e cultura fúngica. Segundo os pesquisadores citados, as fitas de teste rápido são úteis no pré-diagnóstico em consultório clínico, embora a cultura fúngica seja indispensável para detecção do microrganismo infectante e melhor direcionamento da terapia medicamentosa. A dermatoscopia é uma forma de diagnóstico não invasivo, utilizada como ferramenta para diferenciar onicomicoses de onicólise traumática e melanoníquia, sendo um importante instrumento auxiliador na avaliação clínica (LIPNER; SCHER, 2019). A presente técnica, também pode ser chamada de microscopia de superfície, dermoscopia ou microscopia de epiluminescência. Para que ela possa ser utilizada, necessita-se do dermatoscópio, um equipamento que possibilita o aumento em dez vezes a visualização da epiderme. Ultimamente, o uso da dermatoscopia tem aumentado, sendo que para a realização do exame o profissional carece de um bom treinamento para a correta análise das imagens (FRANGE *et al.*, 2012). A microscopia direta ou EMD consiste em um teste rápido em que a amostra obtida do aparelho ungueal é avaliada em busca da presença de células fúngicas, obtendo uma triagem morfológica. É uma análise que deve ser seguida obrigatoriamente pela cultura de fungos (SILVA, 2017). O exame micológico direto tem resposta imediata e é indicado, pois, com a confirmação da infecção é possível iniciar o tratamento, ele é realizado analisando o material diretamente no microscópio óptico após sua dissolução em solução de hidróxido de potássio (KOH de 10 a 20%) (MORGADO, 2016).

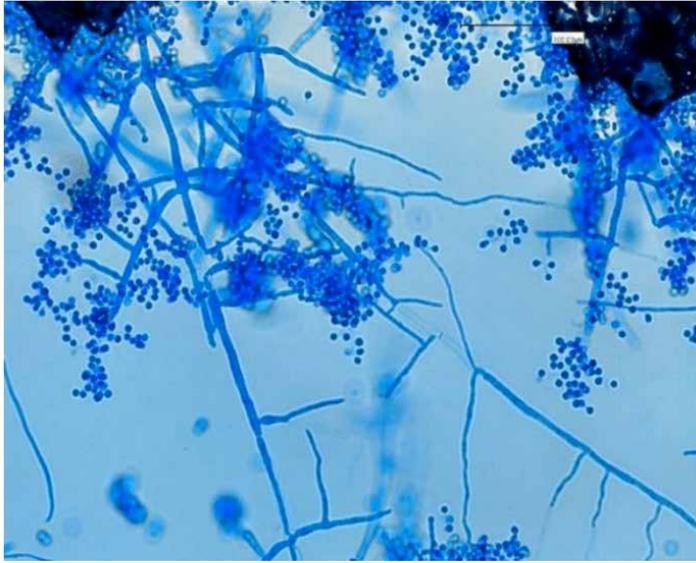


Figura 3 – Microscopia do fungo dermatófito *Trichophyton mentagrophytes*.

Fonte: Yuri (2013).

O exame de cultura é indispensável para a descoberta do agente etiológico. A amostra coletada deve ser semeada em, no mínimo dois meios de cultura, o ágar Sabouraud é o mais utilizado. Nos meios de cultura podem haver a presença de antimicrobianos com o objetivo de inibir o crescimento de bactérias e fungos contaminantes (SALIBA *et al.*, 2014).



Figura 4 – Cultura em ágar Sabouraud do fungo dermatófito *Trichophyton mentagrophytes*.

Fonte: Yuri (2013).

A análise histopatológica possui a vantagem de identificar se o fungo está apenas colonizando ou invadindo a placa ungueal, porém trata-se de uma técnica mais cara e que exige um profissional especialista no exame. Por isso, normalmente ele só é realizado quando o exame micológico direto e a cultura de fungos são inconclusivos (PEREIRA, 2012). ZANARDI et al. (2008) fizeram um estudo no sul do Brasil em 40 paciente com suspeita clínica para onicomicoses comparando os métodos de exame micológico direto (EMD), cultura fúngica e exame histopatológico para o diagnóstico da doença. Os autores chegaram à conclusão de que o EMD foi o método mais confiável para resultados negativos e que a cultura fúngica demonstrou-se específica para os casos em que havia a infecção. Assim como o exame histopatológico, a técnica molecular de reação em cadeia de polimerase (PCR) é uma análise que demanda uma estrutura altamente especializada, sendo assim, possui maior custo. Ela é capaz de identificar o microrganismo de forma rápida e sensível, utilizando pequena quantidade de amostra (PEREIRA, 2012). Uma alternativa para minimizar a inviabilidade da técnica de PCR tem sido a utilização de kits rápidos, tornando o exame mais acessível e econômico (LIPNER; SCHER, 2019).

Técnica	Microscopia direta	Cultura de fungos	Exame histopatológico	PCR
Penetração na placa ungueal	Não	Não	Sim	Não
Viabilidade de crescimento fúngico	Não	Sim	Não	Não
Identificação do microrganismo	Não	Sim	Não	Sim
Sensibilidade (%)	67 – 93	31 – 59	92	95
Especificidade (%)	38 – 78	83 – 100	72	100

Tabela 1 - Comparação de técnicas utilizadas no diagnóstico de onicomicoses.

Fonte: LIPNER e SCHER (2015); GHANNOUM *et al.*, (2018).

Um estudo realizado em 2014 por TSUNEMI *et al.*, apresentou uma inovadora tecnologia para o pré-diagnóstico de onicomicoses, os autores desenvolveram tiras de teste de dermatófitos por imunocromatografia em que é possível visualizar a presença de antígenos micóticos a partir de amostras ungueais, proporcionando uma rápida e fácil detecção da presença da doença, sendo eficaz em sua triagem.

#### 4 | TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA AS ONICOMICOSSES

Os tratamentos direcionados a onicomicoses, em sua maioria, envolvem alto custo, efeitos colaterais, tempo de tratamento prolongado e adesão da terapia medicamentosa pelo paciente. Além desses problemas, distúrbios circulatórios do hospedeiro, idade

avançada, hiperkeratose, biodisponibilidade de drogas e interações medicamentosas são fatores que podem dificultar o tratamento e até serem responsáveis pelas altas taxas de recorrência da doença (AZAMBUJA *et al.*, 2014). Para a escolha da terapia mais adequada no tratamento das onicomicoses deve-se levar em conta o tipo, a extensão e a gravidade do acometimento da unha, sintomas e condições pré-existentes do portador, visando erradicar o fungo, restaurar a unha e prevenir a reinfecção. Muitas vezes a infecção fúngica pode causar agravos permanentes à unidade ungueal (YAU *et al.*, 2018). Os tipos de intervenção terapêutica dividem-se em monoterapia, terapia combinada, suplementar, intermitente e intervenção mecânica. É possível observar através de estudos multicêntricos que terapia combinada apresenta maior efetividade nos casos em que a onicomicose está avançada (BARAN; NAKAMURA, 2011). Existem formulações com aplicação tópica e por via oral (absorção sistêmica) disponíveis para o manejo das onicomicoses, contudo, devido a placa ungueal ser uma estrutura que dificulta a penetração de fármacos, a terapia tópica fica restrita ao tratamento de onicomicose superficial, quando não envolvem a lúnula, acometem uma pequena extensão da unha e por fim, quando o tratamento sistêmico é contraindicado. Os fármacos destinados à via ungueal aplicados por via tópica normalmente estão em forma farmacêutica de esmalte, são os mais comuns, amorolfina, itraconazol, tioconazol e o ciclopiroxilamina, o tratamento varia de 6 a 12 meses (BARAN; NAKAMURA, 2011; YAU *et al.*, 2018). Para tratamentos de efeito sistêmico, os fármacos itraconazol, terbinafina e fluconazol são comumente utilizados, além deles, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou em 2002 três novos fármacos para o uso no manejo das infecções fúngicas, o voriconazol, posaconazol e o voriconazol, entretanto, eles ainda são pouco utilizados, inclusive no Brasil onde os mesmos também são aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) (BARAN; NAKAMURA, 2011; ANVISA, 2013; YAU *et al.*, 2018).

## 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

É evidenciado que unhas são estruturas sustentadas por tecidos que a circundam e pela falange óssea, localizadas nas falanges distais elas possuem relevantes funções como proteção e mobilidade aos dedos. Dessa forma sua integridade precisa ser preservada para que desempenhe suas funções no organismo. É possível salientar que as onicomicoses são causadas principalmente por fungos do gênero *Trychophyton* ssp, entretanto vários outros fungos podem causar a infecção ungueal. Para um diagnóstico adequado da patologia é necessária a avaliação da história clínica do paciente bem como de exame físico da unidade ungueal afetada. Além disso, a realização de exames laboratoriais como microscopia direta e cultura de fungos é indispensável para a confirmação do agente etiológico. É possível descrever também que, após classificada a onicomicose, é feita a identificação correta do agente etiológico, devendo-se iniciar o tratamento da doença, e a depender disso o paciente irá proceder utilizando formulações para aplicação local, formas farmacêuticas de

administração via oral, ou ainda aderir a uma combinação de medicamentos via tópica e sistêmica, sendo que o prescritor irá avaliar o melhor tratamento. Ainda assim, é necessária a revisão periódica dos métodos de diagnóstico e tratamentos das onicomicoses, uma vez que a ciência está em constante avanço e o surgimento de novas terapias contribui com a restauração da saúde de aparelhos ungueais afetados por fungos, principalmente os já resistentes as terapias usuais.

## REFERÊNCIAS

ARAUJO, A.; BASTOS, O.M.P.; SOUZA, M.A.J.; OLIVEIRA, J.C. Ocorrência de onicomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, vol. 78, pag. 299- 308, 2003. Disponível em: (Acessado em 03 de junho de 2003 às 14h19min).

BARAN, Robert; NAKAMURA, Robertha. **Doenças da unha: do diagnóstico ao tratamento**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

BASWAN, Sudhir; KASTING, Gerald; LI, S. Kevin; WICKETT, Randy; ADAMS, Brian; EURICH, Sean; SCHAMPER, Ryan. Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. **Mycoses**, v. 60, n. 5, p. 284-295, 2017. Disponível em: (Acessado em 05 de abril de 2019 às 20h00min).

BODMAN, Myron; KRISHNAMURTHY, Karthik. **Onychomycosis**. StatPearls Publishing, 2019. Disponível em: (Acessado em 09 de abril de 2019 às 01h49min).

CAMBUIM, Idalina. et al. Avaliação clínica e micológica de onicomicose em pacientes brasileiros com HIV/AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 40-42, 2011. Disponível em: (Acessado em 19 de março de 2019 às 14h27min).

CANESCHI, César; ALMEIDA, Angelina; MARTINS, Franscislene; HYARIC, Mireille; OLIVEIRA, Manoel; MACEDO, Gilson; ALMEIDA, Mauro; RAPOSO, Nádia. In vitro antifungal activity of organic compounds derived from amino alcohols against onychomycosis. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 48, n. 3, p. 476-482, 2017. Disponível em: (Acessado em 09 de abril de 2019 às 02h31min).

FRANGE, Viviane Maciel Nassar; ARRUDA, Lúcia Helena Favaro; DALDON, Patrícia Érica Christofoletti. Dermatoscopia: importância para a prática clínica. **Revista de Ciências Médicas**, v. 18, n. 4, p. 209–215, 2012. Disponível em: (Acessado em 10 de novembro de 2019 às 13h28min).

GHANNOUM, Mahmoud, et al. Examining the importance of laboratory and diagnostic testing when treating and diagnosing onychomycosis. **International journal of dermatology**, v. 57, n. 2, p. 131-138, 2018. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.13690>> (Acessado em 04 de julho de 2019).

GROVER, Chander; KHURANA, Ananta. Onychomycosis: Newer insights in pathogenesis and diagnosis. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 78, n. 3, p. 263, 2012. Disponível em: (Acessado em 09 de abril de 2019 às 14h19min).

HAY, Roderick J.; BARAN, Robert. Onychomycosis: a proposed revision of the clinical classification. *American Journal of the Academy of Dermatology*, v. 65, n. 6, p. 1219-1227, 2011. Disponível em: Acessado em 09 de abril de 2019 às 18h27min).

JACINTO, Arine. **Desenvolvimento e avaliação da atividade antifúngica de formulação microemulsionada para o tratamento de onicomicoses contendo óleos essenciais de *Melissa officinalis* L. E *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.** 2018. 148 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2018. Disponível em: (Acessado em 09 de abril às 19h15min).

LANA, Daiane; BATISTA, Bruna; ALVES, Sydney; FUENTEFRIA, Alexandre. Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. **Clinical & Biomedical Research**, v. 36, n. 4, 2016. Disponível em: (Acessado em 01 de maio de 2019 às 19h07min).

LIPNER, Shari R.; SCHER, Richard K. Onychomycosis: diagnosis and therapy. **Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects**, 2015. Disponível em: (Acessado em 05 de junho de 2019).

LIPNER, Shari R.; SCHER, Richard K. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 4, p. 835- 851, 2019. Disponível em: (Acessado em 15 de outubro de 2019 às 14h09min).

MAIFREDE, Simone Bravim. **Fungos associados às onicomicoses: Prevalência e suscetibilidade a drogas antifúngicas.** 2009. 120 f. Dissertação (Mestrado em Patologia das Doenças Infecciosas) – Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2009. Disponível em: (Acessado em 04 de outubro de 2019 às 15h00min).

MONOD, Michel; MÉHUL, Bruno. Recent Findings in Onychomycosis and Their Application for Appropriate Treatment. **Journal of fungi**, v. 5, n. 1, p. 20, 2019. Disponível em: (Acessado em 02 de maio de 2019 às 6h42min).

MORGADO, Luciano Ferreira. **Terapia fotodinâmica com nanoemulsão de AlumínioCloroFtalocianina para tratamento de onicomicose – estudo clínico.** 2016. 86 f. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) – Instituto de Biologia, Universidade de Brasília, Brasília, 2016. Disponível em: (Acessado em 07 de abril de 2019 às 08h05min).

PEREIRA, Carolina de Queiroz Moreira. **Identificação de espécies de fungos causadores de onicomicoses em idosos institucionalizados no município de São Bernardo do Campo.** 2012. 87 f. Dissertação (Mestrado em Dermatologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: (Acessado em 12 de outubro de 2019 às 07h01min).

PIRACCINI, Bianca; ALESSANDRINI, Aurora. Onychomycosis: a review. *Journal of Fungi*, v. 1, n. 1, p. 30-43, 2015. Disponível em: (Acessado em: 16 de setembro de 2019 às 12h46min).

QADIR, Muhammad; BATOOL, Salma. Perspective of Postgraduate Biology Students About Onychomycosis. **Current Trends On Biotechnology & Microbiology**, v. 1, n. 2, p. 22-25, 2019. Disponível em: (Acessado em: 15 de outubro de 2019 às 09h39min).

SALIBA, Ana Flávia. et al. O uso da onicoablação como método de auxílio na obtenção de amostras para o diagnóstico da onicomicose. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 57-63, 2014. Disponível em: (Acessado em 20 de maio de 2019 às 12h24min).

SERRA, David. et al. Onicomicoses. **Trabalhos da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, Lisboa, v. 66, n. 2, p. 185-207, 2008.

SILVA, Ana Paula da. **Novas estratégias para o diagnóstico de onicomicose e tratamento por terapia fotodinâmica**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. Disponível em: (Acessado em 20 de outubro de 2019 às 21h49min).

SOLTANI, M., KHROSRABI, A., SHOKRI, H., SHARIFZADEH, A., BALA, A. A study of onychomycosis in patients attending a dermatology center in Tehran, Iran. **Journal de mycologie medicale**, v. 25, n. 2, p. 81-87, 2015. Disponível em: (Acessado em 15 de abril de 2019 às 17h20min).

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. 10 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TSUNEMI, Y. et al. Screening for tinea unguium by Dermatophyte Test Strip. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 2, p. 328-331, 2014. Disponível em: < [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.12660?casa\\_token=UrhYpT9OXyYAAAAA%3AFcjjEjIN3L\\_saqMsMTRjXuxU1bFdUYfz27QerhAIVDv4BuCiRnVblVb3DzjjTtLsjwkd6ZcXf70m0](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.12660?casa_token=UrhYpT9OXyYAAAAA%3AFcjjEjIN3L_saqMsMTRjXuxU1bFdUYfz27QerhAIVDv4BuCiRnVblVb3DzjjTtLsjwkd6ZcXf70m0) > (Acessado em 15 de agosto de 2019 às 05h34min).

YAU, Marion; SONI, Anisha; SIU, Win. How to treat fungal nail effectively. **The Pharmaceutical Journal**, v. 301, n. 7919, 2018. Disponível em: (Acessado em 14 de abril de 2019 às 19h09min).

YURI. Trichophyton mentagrophytes Complex. Fun With Microbiology (What's Buggin' You?), 2013. Disponível em: (Acessado em 20 de outubro de 2019 às 10h47min).

ZANARDI, Daniela. et al. Avaliação dos métodos diagnósticos para onicomicose Evaluation of the diagnostic methods of onychomycosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 2, p. 119-24, 2008. Disponível em: (Acessado em 14 de abril de 2019 às 02h01min).

## PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS NO BRASIL – UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de aceite: 23/07/2021*

*Data de submissão: 16/06/2021*

**Bárbara Barbosa da Silva Oliveira**

UNIFAVIP | WYDEN

Caruaru – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/6949057111015197>

**Lucas Salvador da Silva**

UNIFAVIP | WYDEN

Panelas – Pernambuco

<http://lattes.cnpq.br/1955655097020288>

**Lidiany da Paixão Siqueira**

UNIFAVIP | WYDEN

Caruaru – Pernambuco

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

**RESUMO:** Os benzodiazepínicos (BZDs) são os psicotrópicos mais prescritos e dispensados no Brasil, apesar dos riscos associados ao seu uso prolongado. Este estudo teve como objetivo investigar a prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos na população brasileira. Trata-se de uma revisão de literatura, com busca nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Como critérios de exclusão, não foram selecionados os estudos que analisaram outras classes de medicamentos psicotrópicos, artigos de revisão de literatura e pesquisas realizadas em período anterior ao ano de 2010. Os resultados da pesquisa apontam que a prevalência de benzodiazepínicos foi observada entre idosos com idade avançada, do sexo feminino, com multimorbidades e que

fazem uso de outros psicofármacos, entre eles os antidepressivos. Além disso, como fatores associados ao uso desses medicamentos, a maioria dos estudos relatou que esses indivíduos não eram acompanhados por psicólogos e faziam uso prolongado e inadequado dos benzodiazepínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Assistência farmacêutica; Psicotrópicos; Uso de medicamentos.

### PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED TO THE USE OF BENZODIAZEPINE IN BRAZIL – A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Benzodiazepines (BZDs) are the most prescribed and dispensed psychotropic drugs in Brazil, despite the risks associated with their prolonged use. This study aimed to investigate the prevalence and factors associated with the use of benzodiazepines in the Brazilian population. This is an integrative literature review, searching the Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed databases. As exclusion criteria, studies that analyzed other classes of psychotropic medications, literature review articles and research carried out prior to 2010 were not selected. The survey results showed that the prevalence of benzodiazepines was observed among older adults advanced, female, with multimorbidities and who use other psychotropic drugs, including antidepressants. In addition, as factors associated with the use of these medications, most studies reported that these individuals were not monitored by psychologists and made prolonged and inadequate use of benzodiazepines.

**KEYWORDS:** Pharmaceutical care; Psychotropics; Use of medications.

## 1 | INTRODUÇÃO

Os Benzodiazepínicos (BZDs) representam os fármacos sedativos-hipnóticos mais amplamente utilizados, pois apresentam propriedades sedativas (ansiolíticos), reduzindo a ansiedade, produzindo efeito calmante, além de estimular o sono (hipnóticos). Na década de 1950, os barbitúricos já eram bem utilizados para tratar esses problemas. Entretanto, foi percebido a sua capacidade de gerar tolerância e provocar a dependência. Diante disso, como alternativa terapêutica, em 1957, o primeiro BZD foi sintetizado, o *Clordiazepóxido*, no qual posteriormente foram realizadas alterações moleculares que originaram mais de 1000 compostos benzodiazepínicos, como o diazepam, clonazepam, dentre outros (PERUCH, 2018).

Com o passar do tempo, essa classe de medicamento conquistou espaço e começou a substituir ansiolíticos e hipnóticos mais antigos. A prescrição de BZD atingiu um pico entre os anos de 1978 e 1979, nos EUA, onde foram consumidos cerca de 2,3 bilhões de comprimidos de Diazepam. Já no Brasil, de acordo com o Boletim de Farmacoepidemiologia do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), de 2011, os benzodiazepínicos estavam entre os 5 medicamentos psicotrópicos mais consumidos no período de 2007 a 2010 (PERUCH, 2018).

O uso exacerbado de benzodiazepínicos é uma prática que vem sendo observada há décadas no Brasil e no mundo. Essa classe corresponde aos 5 medicamentos controlados mais procurados pelos brasileiros, principalmente nas regiões com maior densidade demográfica. O elevado consumo desses medicamentos são o resultado do processo de medicalização da sociedade, no qual as pessoas consideram os processos naturais da vida e da convivência em sociedade como problemas médicos tratáveis.

Nesse contexto, pode-se dizer que as pessoas buscam, muitas vezes, resolver através de medicamentos os sentimentos naturais do percurso da vida do ser humano, como o nervosismo, mascarar o sofrimento e até mesmo encarar o envelhecimento (FEGADOLLI; VARELA; CARLINI, 2019). Entretanto, as consequências do uso prolongado dos psicofármacos vão além das reações adversas e efeitos colaterais já esperados quando utilizados dentro dos limites preconizados. O seu uso exacerbado pode gerar sérios danos à saúde do usuário, como déficits cognitivos, sedação, tolerância, dependência química, dentre outros.

No Brasil, a maior parte das prescrições ocorre nos serviços de atenção primária à saúde. Devido à alta demanda, os médicos alegam ter pouco tempo para realizar uma consulta mais específica e desenvolverem estratégias terapêuticas para o tratamento de insônia e ansiedade, que são as principais queixas dos pacientes. Todavia, mesmo esse problema sendo bastante conhecido, ainda há um déficit no que diz respeito às medidas

que visam a melhoria no consumo desses medicamentos pela população, gerando a necessidade de uma maior análise nos aspectos assistenciais da saúde (FEGADOLLI, VARELA, CARLINI, 2019).

Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar a prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos na população brasileira, por meio de uma revisão da literatura. Os benefícios da pesquisa se concentram na possibilidade de colaborar com o conhecimento construído pela comunidade científica acerca dessa classe de medicamentos, trazendo dados atualizados sobre o seu uso e prevalência nas populações estudadas.

## 2 | DESENVOLVIMENTO

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, uma abordagem metodológica que visa construir uma síntese do que tem sido publicado na literatura científica acerca de um determinado assunto, favorecendo a análise crítica dos resultados alcançados (SOUZA, SILVA e CARVALHO, 2010).

Como critérios de elegibilidade, foram determinados os seguintes itens: estudos clínicos e experimentais; estudos publicados entre os anos 2010 a 2021; estudos que investiguem a prevalência e fatores associados ao uso de medicamentos benzodiazepínicos em populações brasileiras. As pesquisas que não se encaixaram nesse perfil foram automaticamente excluídas.

A coleta de dados foi feita através de bancos de artigos científicos indexados, tendo sido elegidas as seguintes plataformas: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed. Para a delimitação da pesquisa, foram utilizados como descritores: assistência farmacêutica; psicotrópicos; uso de medicamentos. Esses termos foram conferidos no site dos Descritores de Ciências da Saúde (DECS).

Nesse viés, foram incluídos estudos que pudessem auxiliar na compreensão dos seguintes questionamentos: a) Qual o perfil do público que faz uso de medicamentos benzodiazepínicos? b) Quais medicamentos referentes a essa classe são mais adquiridos pela população brasileira? c) Que fatores estão associados ao seu uso?

Após ter sido concluída a etapa mais ampla da revisão, que consiste em selecionar as pesquisas conforme a proximidade com a temática do referido estudo, foi realizada a pré-análise do material selecionado, partindo de um total de 28 artigos científicos. Nesse momento, realizou-se a leitura do resumo e objetivos dos estudos, o que permitiu excluir aqueles que não se adequavam ao objetivo da pesquisa.

Assim, de 28 pesquisas pré-selecionadas, 11 (onze) foram excluídas pelos seguintes critérios: 4 (quatro) não eram artigos originais, ou seja, se tratavam de revisões de literatura/ bibliográficas; 4 (quatro) eram repetidos e 3 (três) não correspondiam à delimitação do período de realização da pesquisa ou objeto de estudo.

Portanto, restaram 17 (dezessete) trabalhos científicos originais, sendo a maioria

(dez trabalhos) encontrada na SciELO e os demais (sete trabalhos) na PubMed.

O uso de medicamentos psicotrópicos vem crescendo de maneira considerável no Brasil e no mundo. Um dos fatores que tem contribuindo para isso é o estilo de vida da sociedade atual que, na maioria das vezes, por vivenciar uma rotina estressante, tem buscado a terapia medicamentosa como meio alternativo e rápido para aliviar os sintomas do estresse e ansiedade.

Associado a esses fatores, cresce também o consumo indiscriminado dos benzodiazepínicos, visto que muitas pessoas desconhecem os riscos anexados a essa classe de medicamentos. Esse panorama, associado a prescrição demasiada de médicos generalistas e a facilidade de acesso a receitas e compra desses fármacos, é motivo de preocupação para a área da saúde, já que esses psicofármacos têm um grande potencial de causar dependência.

Nessa perspectiva, a presente revisão demonstrou o crescente aumento de estudos nacionais na literatura em saúde, os quais buscam caracterizar o consumo de benzodiazepínicos pela população brasileira, investigando os fatores associados ao seu uso. As pesquisas selecionadas para análise foram realizadas em diversos estados do Brasil (Minas Gerais, São Paulo, Bahia, Rio Grande do Sul, Goiás e Mato Grosso do Sul) e, em sua maioria (82,3%), investigaram o uso de benzodiazepínicos entre idosos, de ambos os sexos.

Os demais estudos, realizados nos serviços municipais de saúde, tiveram como público-alvo pessoas adultas e jovens maiores de 16 anos. Ainda, foi identificado 1 (um) estudo voltado à investigação do consumo de benzodiazepínicos por acadêmicos de enfermagem e farmácia de uma faculdade particular do Sudoeste da Bahia (RIBEIRO; RODRIGUES; DUARTE, 2017). Esses estudos também evidenciaram a prevalência do uso de benzodiazepínicos entre esses grupos, ampliando a discussão dessa temática e reforçando a necessidade do uso racional desses medicamentos.

De acordo com os estudos de Ribeiro, Rodrigues e Duarte (2017), foi verificado em estudo transversal que os acadêmicos de ambos os cursos de graduação afirmaram ter feito uso de benzodiazepínicos ao menos uma vez, motivados pela ansiedade e falta de sono. Em contrapartida, o foco da amostragem em populações de idosos é justificado pelo grande aumento, já relatado em outras pesquisas, do uso de benzodiazepínicos por esse grupo, ainda que essa classe de psicotrópicos seja contraindicada para esses indivíduos.

Os resultados da pesquisa possibilitam um recorte de gênero entre os principais usuários de benzodiazepínicos que participaram dos estudos, tendo sido observado que o número de mulheres adultas e idosas que faziam uso de benzodiazepínicos foi maior em relação ao número de homens - adultos e idosos - que também utilizavam essas medicações.

Essa diferenciação é destacada por Rodrigues et al. (2020, p. 7), que explicam que o consumo de benzodiazepínicos é geralmente superior entre o público feminino

porque, “tradicionalmente, mulheres buscam mais ajuda para o autocuidado e usam com mais frequência os serviços de saúde”. Além disso, é preciso considerar também que as mulheres estão mais expostas a vulnerabilidades e sofrimentos, os quais podem acarretar a necessidade de tratamentos com medicamentos psicotrópicos.

Outro aspecto que caracteriza o uso de benzodiazepínicos na população estudada é a prevalência de idosos mais velhos, ou seja, aqueles que possuem 75 anos ou mais, como o subgrupo que mais faz uso desses psicofármacos. Alvarenga et al. (2014) explicam que a dificuldade desses sujeitos em lidar com a consciência da finitude e da fragilidade humanas, questões que geralmente se tornam mais presentes na velhice, é um dos principais motivos que levam ao largo consumo de benzodiazepínicos por esse grupo. Outros fatores associados ao uso desses fármacos por idosos se referem a transtornos mentais e comportamentais, insônia e preocupações decorrentes de questões cotidianas (problemas familiares, financeiros).

Para compreender melhor essa questão, Alvarenga et al. (2015, p. 249) analisaram a percepção e os significados que os idosos atribuem às suas experiências relacionadas ao uso de benzodiazepínicos. Como respostas ao estudo proposto, os autores relataram que “os idosos entrevistados justificam o uso crônico de benzodiazepínicos como um paliativo para lidar com dificuldades existenciais decorrentes de situações culturais, sociais e familiares”. Nesse sentido, pode-se inferir que o uso desses medicamentos tem servido para tamponar o sofrimento desses sujeitos, impedindo-os de enfrentar o que ele representa.

Desse modo, a prevalência do uso de benzodiazepínicos foi mais observada em indivíduos idosos (com 75 anos ou mais), do sexo feminino e que faziam uso desses medicamentos para conseguir lidar com problemas da vida cotidiana. Além disso, como descrito nos estudos, a maior parte das mulheres idosas investigadas era casada ou viúva, de cor branca, com filhos e de baixa renda, o que denota aspectos sociodemográficos ligados à questão. Acerca disso, Rodrigues et al. (2020) observaram que a prevalência no consumo de benzodiazepínicos na população brasileira varia de acordo com aspectos demográficos.

A região Norte apresentou a menor prevalência no uso referido desses medicamentos em relação as demais regiões. Na região Sul, a prevalência encontrada foi cerca de 4 vezes maior do que a observada no Norte. Essa diferença evidencia a profunda desigualdade no acesso aos serviços de saúde, diagnóstico e tratamento da população brasileira, já que a prescrição do psicotrópico é realizada a partir de diagnóstico preliminar e conta com regulamentação específica para obtenção (RODRIGUES et al., 2020, p. 8).

Segundo os autores, essas diferenças se traduzem em iniquidades sociais que definem o acesso aos serviços de saúde e tratamento de doenças exclusivamente com produtos medicamentosos, como os benzodiazepínicos. Prado, Francisco e Barros (2017) também observaram desigualdades de sexo e de raça/cor da pele no uso de

benzodiazepínicos em populações brasileiras. Esses elementos possibilitam construir o perfil dos usuários de benzodiazepínicos no Brasil, dando margens para outras pesquisas que também venham a fornecer elementos para essa representação.

Nesse contexto, Naloto et al. (2016) compararam as prescrições de benzodiazepínicos (bzd) em adultos e idosos e descobriram que a maioria dos usuários dessas medicações não realizava acompanhamento com psicólogo, além de fazer uso de outros psicotrópicos e polifarmácia. Outro aspecto de suma importância se refere ao uso prolongado de benzodiazepínicos pela população investigada, de modo que em todas as amostras foi verificado um período de tratamento superior a 6 (seis) meses.

Acerca disso, Alvim et al. (2017) identificaram em estudo transversal que 85,5% dos usuários de benzodiazepínicos de meia-vida longa, fazia uso prolongado dessa medicação. Segundo os autores, outro problema aliado a esse panorama consistiu na dificuldade de retirar o benzodiazepínico em idosos que se tornaram dependentes devido ao uso prolongado da medicação. Assim, “a dependência psicológica e a subestimação ou negação de potenciais efeitos colaterais dos benzodiazepínicos, contribui para a grande resistência, especialmente dos mais velhos, em suspender a medicação” (ALVIM et al., 2017).

Neto et al. (2019) também citaram a resistência de usuários de benzodiazepínicos quanto ao desmame desses psicofármacos. Somado a esse fato, os autores destacam também a facilidade com que os usuários dessas medicações conseguem acesso a elas, muitas vezes, “através da afinidade com farmacêuticos, assistentes e profissionais de saúde que acabam por facilitar o acesso, desconhecendo os efeitos colaterais e os malefícios advindos com o uso crônico” (NETO et al., 2019, p. 61). Esses fatores colaboraram para o uso contínuo de benzodiazepínicos nas populações investigadas.

Entretanto, conforme Firmino et al. (2011), o uso prolongado de benzodiazepínicos é contraindicado na maioria dos casos, pois há o risco de causar danos aos seus usuários, sobretudo a dependência, além de acarretar em gastos desnecessários para o Estado. Esses riscos são maiores quando se trata de indivíduos idosos, visto que os benzodiazepínicos produzem sedação prolongada, aumentando o risco de quedas, e podem provocar alterações fisiológicas, como reações adversas e interações medicamentosas (NETTO; FREITAS; PEREIRA, 2012).

No que tange à prevalência dos benzodiazepínicos mais utilizados pelos grupos estudados, foi identificado que o Clonazepam e o Diazepam estiveram entre os medicamentos mais prescritos e consumidos em todas as amostras analisadas. Em contrapartida, os estudos de Brunoni et al. (2013) e Lorenzet, Chatkin e Nogueira (2015) concluíram que a prevalência do uso de benzodiazepínicos entre idosos, no Brasil, foi 12,2%, menor do que o observado em estudos conduzidos em países de alta renda, como os EUA. Por outro lado, conforme Noia et al. (2012), o uso de antidepressivos tem crescido entre a população nacional.

Não obstante, os demais estudos apresentaram o aumento do uso de benzodiazepínicos entre a população brasileira, sobretudo em idosos mais velhos, os quais também fazem uso de medicamentos antidepressivos (OLIVEIRA et al., 2020; ABI-ACKEL et al., 2017). Nesse sentido, pode-se afirmar que a prevalência de benzodiazepínicos foi significativa entre as amostras analisadas, variando entre 5,7% a 37,5% entre as populações investigadas, com apenas alguns estudos que demonstraram uma tendência decrescente do uso desses medicamentos.

Os fatores associados ao seu uso se referem a idosos com idade avançada, sexo feminino, baixa renda, multimorbidades e que praticam polifarmácia. Não houve uma delimitação dos estudos acerca das indicações clínicas entre ansiolíticos e hipnóticos, mas foi observado em alguns estudos, como o realizado por Naloto et al. (2016), que apenas uma minoria das prescrições de benzodiazepínicos foi apropriada e realizada pelo tempo apropriado.

### 3 | CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar a prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos na população brasileira. Nesse sentido, os seus achados indicam a prevalência de benzodiazepínicos entre idosos com idade avançada e do sexo feminino, com multimorbidades e que fazem uso de outros psicofármacos, entre eles os antidepressivos. Além disso, como fatores associados ao uso desses medicamentos, a maioria dos estudos relatou que esses indivíduos não eram acompanhados por psicólogos e faziam uso prolongado e inadequado dos benzodiazepínicos. Os resultados apresentados nos estudos revelam um importante aumento no uso de benzodiazepínicos entre a população idosa, um aspecto que demanda atenção dos profissionais de saúde, que devem trabalhar de forma coordenada para amenizar esse problema.

### REFERÊNCIAS

ABI-ACKEL, M. M.; LIMA-COSTA, M. F.; CASTRO-COSTA, E.; LOYOLA FILHO, A. I. Uso de psicofármacos entre idosos residentes em comunidade: prevalência e fatores associados. **Rev BRas epidemiol**, v. 20, n. 1, p. 57-69, jan.-mar. 2017.

ALVARENGA, J. M.; LOYOLA FILHO, A. I.; GIACOMIN, K. C.; UCHOA, E.; FIRMO, J. O. A. Uso de benzodiazepínicos entre idosos: o alívio de "jogar água no fogo", não pensar e dormir. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 249-258, 2015.

ALVARENGA, J. M.; GIACOMIN, K. C.; LOYOLA FILHO, A. I.; UCHOA, E.; FIRMO, J. O. A. Uso crônico de benzodiazepínicos entre idosos. **Rev Saúde Pública**, v. 48, n. 6, p. 866-872, 2014.

ALVIM, M. M.; CRUZ, D. T.; VIEIRA, M. T.; BASTOS, R. R.; LEITE, I. C. G. Prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em idosos da comunidade. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 4, p. 463-474, 2017.

BRUNONI, A. R.; NUNES, M. A.; FIGUEIREDO, R.; BARRETO, S. M.; FONSECA, M. J. M.; LOTUFO, P. A.; BENSEÑOR, I. M. Padrões de uso de benzodiazepínicos e antidepressivos entre adultos de meia-idade. o estudo longitudinal brasileiro da saúde do adulto (ELSA-Brasil). **J Affect Disord.** v. 151, n. 1, p. 71-77, junho de 2013.

CUNHA, C. D. A.; SOUZA, M. A. C.; CATTANIO, G. A. A.; LAHN, S. R.; LIMA, R. L. Uso de benzodiazepínicos e fatores associados em idosos na cidade de Dourados, MS, Brasil. **J. bras. psiquiatr.** v. 64, n. 3, jul-set. 2015.

FIRMINO, K. F.; ABREU, M. H. N. G.; PERINI, E. MAGALHÃES, S. M. S. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, v. 27, n. 6, p. 1223-1232, jun., 2011.

GATTO, C. M.; JORGE, M. S. G.; WIBELINGER, L. M.; BERTOLIN, T. E.; PORTELLA, M. R.; DORING, M. Prevalência de polifarmácia, benzodiazepínicos e fatores associados em idosos institucionalizados. **RBCEH,** Passo Fundo, v. 16, n. 3, p. 47-58, set./dez. 2019.

LORENZET, I. C.; CHATKIN, M. N.; NOGUEIRA, L. M. Baixa prevalência do uso de benzodiazepínicos por idosos atendidos em pelotas (RS). **Geriatr Gerontol Aging,** v. 9, n. 3, p. 100-5.

MADRUGA, C. S.; PAIM, T. L.; PALHARES, H. N.; MIGUEL, A. C.; MASSARO, L. T. S.; CAETANO, R.; LARANJEIRA, R. R. Prevalência e vias de uso de benzodiazepínicos no Brasil: o papel da depressão, do sono e do sedentarismo. **Braz. J. Psychiatry,** v. 41, n. 1, jan-fev. 2019.

NALOTO, D. C. C.; LOPES, F. C.; BARBERATO-FILHO, S.; LOPES, L. C.; DEL FIOLO, F. S.; BERGAMASCHI, C. C. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva,** v. 21, n. 4, p. 1267-1276, 2016.

NETO, A. G. X.; BORGES, A. O.; NEVES, D. S. K.; BORBA, L. A. J.; LEITE, R. C.; ALVES, C. G.; CARVALHO, F. A. Prevalência do uso de benzodiazepínicos em idosos no hospital do idoso em Anápolis-GO. **Revista Educação em Saúde,** v. 7, n. 2, p. 55-62, 2019.

NETTO, M. U. Q.; FREITAS, O.; PEREIRA, L. R. L. Antidepressivos e Benzodiazepínicos: estudo sobre o uso racional entre usuários do SUS em Ribeirão Preto-SP. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.,** v. 33, n. 1, p. 77-81, 2012.

NOIA, A. S.; SECOLI, S. R.; DUARTE, Y. A. O.; LEBRÃO, M. L.; LIEBER, N. S. R. Fatores associados ao uso de psicotrópicos por idosos residentes no Município de São Paulo. **Rev Esc Enferm USP,** v. 46 (Esp), p. 38-43, 2012.

OLIVEIRA, J. R. F.; VARALLO, F. R.; JIRÓN, M.; FERREIRA, I. M. L.; SIANI-MORELLO, M. R.; LOPES, V. D.; PEREIRA, L. R. L. Descrição do consumo de psicofármacos na atenção primária à saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública,** v. 37, n. 1, 2021.

OLIVEIRA, A. L. M. L.; NASCIMENTO, M. M. G.; CASTRO-COSTA, E.; FIRMO, J. O. A.; LIMA-COSTA, M. F.; LOYOLA FILHO, A. I. Aumento da utilização de benzodiazepínicos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **Rev Bras Epidemiol,** v. 23, 2020.

PRADO, M. A. M. B.; FRANCISCO, P. M. S. B.; BARROS, M. B. A. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos e idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. **Epidemiol. Serv. Saúde,** Brasília, v. 26, n. 4, p. 747-758, out-dez, 2017.

RIBEIRO, B. S.; RODRIGUES, R. L. A.; DUARTE, S. F. P. Prevalência e Fatores Associados com o Consumo de Benzodiazepínicos por Acadêmicos de Enfermagem e Farmácia de uma Faculdade Particular do Sudoeste da Bahia. **Id on Line Rev. Mult. Psic.** v.11, n. 38, 2017.

RODRIGUES, P. S.; FRANCISCO, P. A. S. B.; FONTANELLA, A. T.; BORGES, R. B.; COSTA, K. S. Uso e fontes de obtenção de psicotrópicos em adultos e idosos brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 11, p. 4601-4614, 2020.

## FARMACOLOGIA DO CÂNCER E ORDEM DE INFUSÃO DE QUIMIOTERÁPICOS

Data de aceite: 23/07/2021

### Ademar Martins da Silva

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/9305033393316361>

### Diego da Silva Sousa

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/0662116185121592>

### Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

**RESUMO:** O câncer está sendo considerada a segunda maior causa de morte por doenças no Brasil, diante desse aumento, com objetivo de aumentar a segurança e a efetividade dessas terapias tem se intensificado a fim de desenvolver medicamentos mais seletivos e eficazes, medicamentos esses popularmente conhecidos como quimioterápicos que constitui uma classe de medicamentos com características ímpares, pois devem agir nas células cancerígenas levando-as a morte e ao mesmo tempo causando o mínimo de lesão nas demais células do nosso corpo. Neste sentido, embora a ordem de infusão desses medicamentos constitui um papel importante, muito debatido e com muitas teorias, porém são poucas evidências científicas, acredita que grande parte das interações medicamentosas possam ser evitadas pela ordem de infusão correta dos fármacos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer, Medicamentos, Quimioterápicos.

### ORDER OF INFUSION OF PHARMACOLOGY AND CHEMOTHERAPY OF CANCER

**ABSTRACT:** Cancer is being considered as the second leading cause of death by disease in Brazil, in view of this increase, with the objective of increasing the safety and effectiveness of these therapies has been intensified in order to develop more selective and effective drugs, drugs that are popularly known as chemotherapy which constitutes a class of drugs with unique characteristics, as they must act on cancer cells leading to death and at the same time causing minimal damage to other cells in our body. In this sense, although the order of infusion of drug formulations constitutes an important role, much debated and with many theories, but it is not scientific evidence, it believes that a large part of drug interactions can be avoided by the order of correct infusion of drugs.

**KEYWORDS:** Cancer, Medicines, Chemotherapy.

### 1 | INTRODUÇÃO

Câncer é o conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos podendo se espalhar para outras regiões do corpo, segundo dados do IBGE os brasileiros estão vivendo além da expectativa de vida e com isso está ocorrendo o envelhecimento populacional, conseqüentemente aumentado as doenças crônicas, dentre essas doenças as neoplasias vêm recebendo um grande destaque

sendo a segunda causa de mortes no país (IBGE, 2015).

Cuidar de pacientes oncológicos tem sido um desafio constante e uma lição de vida, pois o câncer é uma doença complexa multifatorial, em seu tratamento envolve a administração de vários medicamentos ao mesmo tempo ou em horários diferentes e isso caracteriza a polifarmácia (ALMEIDA, 2018).

Temos em nossa literatura diversos relatos que corroboram com a premissa de que quanto mais drogas são utilizadas por um paciente, maior a probabilidade de aparecimento de reações adversas, mesmo não havendo evidências científicas que comprovem essa teoria. Acredita-se que boa parte dessas reações possam ser evitadas ou amenizadas pelo correto planejamento da ordem de infusão, o qual traz melhora na qualidade de vida dos pacientes e como consequência, maior adesão ao tratamento (MOTA, 2009).

## 2 | MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão literária em artigos, livros e sites na internet sobre o tema tratamento do câncer e a avaliação da ordem de infusão dos medicamentos antineoplásicos que estão presente nos protocolos terapêuticos utilizados no tratamento do câncer. Nessa análise, foram encontradas muitas fundamentações teóricas, porém poucos dados científicos palpáveis. Portanto, se pode concluir que no momento das infusões, cada protocolo deve ser analisado de forma individual, se avaliando as teorias farmacocinéticas/farmacodinâmicas, a fase do ciclo celular em que os fármacos atuam, as incompatibilidades físico-químicas entre os medicamentos e as características de irritabilidade entre eles. Dessa forma, podemos garantir a eficácia do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

## 3 | DESENVOLVIMENTO

Atualmente nosso país passa por uma grande mudança populacional com o aumento da expectativa de vida e redução das taxas de natalidade, resultando no envelhecimento da população. Nos últimos anos, se tem visto uma queda no número de mortes por doenças infecciosas e um aumento pelas doenças crônicas que, quando diagnosticadas em fase avançada, apresentam chance reduzida de cura. Segundo INCA, o câncer se tornou um problema de saúde pública, sendo a segunda causa de morte no país, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (OMS, 2016).

Receber um diagnóstico de câncer não é fácil, pois além das dúvidas e inseguranças, o paciente também sofre com o preconceito, os tabus e a falta de conhecimento sobre a doença, os quais provocam muito medo, principalmente quando o assunto é o uso de quimioterapia. Essa terapia tem como a função a utilização de medicamentos que agem desestabilizando ou levando a morte as células cancerígenas, e por não serem seletivos, atingem também as células saudáveis ocasionando diversas reações. Tal tratamento ainda é causa de muito medo pelos pacientes devido aos severos efeitos colaterais, mas aos

poucos, esse sentimento terrível é substituído pela confiança ao sentirem o benefício da cura e quando é somado ao apoio da família, amigos e profissionais. (GOMES; OTHERO, 2016).

Nos dias atuais, com as novas tecnologias e com a crescente necessidade por novas terapias, tivemos grandes avanços e descobertas no que diz respeito aos protocolos de tratamento oncológico, as quais são modelos mais efetivos e com menor grau de reações adversas e toxicidade, diferentemente do passado, quando um paciente era diagnosticado com câncer, a preocupação dos médicos era em relação a sua sobrevivência e qualidade de vida (Tratamento paliativo) (FURTADO; LEITE,2017).

Os protocolos quimioterápicos são termos empregados para definir a proposta que combina diferentes drogas, com doses e datas de administrações programadas. Nesse caso, eles estabelecem os medicamentos a serem utilizados, determinam suas doses em função do peso ou da superfície corpórea do paciente (calculada com base no peso e na altura). Essa associação de dois ou mais fármacos antineoplásicos com diferentes mecanismos de ação podem retardar as mutações celulares ou retardar o processo de adaptação do câncer (RODRIGUES, 2016).

Para a manipulação desses fármacos antineoplásicos, que compõem a quimioterapia, é exigido local apropriado e exclusivo, denominado cabine de Segurança Biológica Vertical Classe II B2 e tal execução é privativa do profissional farmacêutico habilitado e nosso acompanhamento clínico assegura com êxito o tratamento farmacológico preconizado e as doses discutidas pela equipe multidisciplinar com objetivo de obter o êxito nos tratamentos e diminuir o sofrimento dos pacientes, garantindo o uso racional e seguro dos medicamentos, bem como o alerta quanto aos possíveis erros de medicação (SOBRAFO,2014).

As finalidades da quimioterapia podem ser curativas, quando se pretende erradicar o câncer, neoadjuvante para reduzir o tumor visando a cirurgia ou radioterapia, adjuvante quando administrada após a cirurgia curativa com objetivo de esterilizar células residuais diminuindo incidência de metástases e a paliativa que não tem finalidade curativa, mas tem o intuito de melhorar a qualidade e sobrevida dos pacientes. As vias de administração das terapias oncológicas podem ser: oral, subcutânea, intramuscular, tópica, intra-arterial, intratecal, endovenosa e intravesical, podendo ainda ser combinada à cirurgia, radioterapia, imunoterapia e hormonioterapia (ADAMS E DEREMER, 2005).

#### **4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O medo do paciente ao descobrir que tem um câncer, e saber que será submetido a uma quimioterapia o leva a pensar que não irá sobreviver, mas com a tecnologia atualmente disponível e a doença diagnosticada de maneira precoce, eleva muito a sobrevida frente ao procedimento e a doença. Contextualizando para os dias mais recentes da pandemia, o câncer teve mais um problema em seu combate, pois o risco de circulação das pessoas,

bem como a aglomeração, fizera com que muitos pacientes ficassem com medo e não retornassem aos seus tratamentos. Dessa forma, estratégias diversas, como campanhas e educativas, foram adotadas para que os tratamentos acontecessem e os pacientes não deixassem de concluir seu tratamento.

Em se tratando de administração destes medicamentos, temos um assunto bem relevante que é a ordem de infusão na terapia oncológica, porém ainda há poucos dados palpáveis na literatura sobre a sequência correta das drogas atrelado a protocolos. A sistematização das rotinas e o monitoramento de eventos adversos com debate dentro das equipes multidisciplinares sobre as teorias mais discutidas e usadas da farmacocinética e farmacodinâmica, fase do ciclo celular que os medicamentos atuam, incompatibilidade físico-química entre as drogas, características de irritabilidade (vesicante e irritante) e a ordem dos medicamentos de acordo com artigo original podem nos guiar rumo ao caminho certo.

Com base nos artigos analisados nesta pesquisa, se chega à conclusão que este tema é pouco discutido entre as equipes e constitui um papel muito importante nas terapias oncológicas, principalmente no que diz respeito ao paciente, porém o que há são estudos escassos e pouca fonte de consulta, mostrando a real necessidade de se ampliar tais discussões a fim de se obter uma teoria padronizada com análise de protocolo terapêutico de forma individual e debates com a equipe multidisciplinar.

## REFERÊNCIAS

1. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
2. ADAMS, V R. & DEREMER, D. **Regimes de tratamento quimioterápico do câncer**. São Paulo: Editora de Publicações Científicas Ltda, 2005. 284 p.
3. ANDRADE, M.& SILVA, S.R **Administração de quimioterápicos: uma proposta do protocolo de enfermagem**. Revista Brasileira de Enfermagem. 60, 2007.
4. BRASIL. **Ministério da Saúde**. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 602 p.
5. FERNANDÉZ M.J.H. et al., 2006. Apud OLIBONI, L.S & CAMARGO, A.L. **Validação da prescrição oncológica: O papel do farmacêutico na prevenção de erros de medicação**. Revista do Hospital de clínicas de Porto Alegre. 29(2): 147- 152, 2009.
6. INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Como se comportam as células cancerosas?** 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-se-comportam-celulas-cancerosas>>. Acesso em: 25 de maio. 2021.
7. CORADAZZI, Ana Lucia; SANTANA, Marcella Tardeli EA; CAPONERO, Ricardo. **Cuidados paliativos: Diretrizes para melhores práticas**. MG Editores, 2019.

8. EDUARDO, Anna Maly de Leão e Neves et al. Atenção farmacêutica no tratamento oncológico em uma instituição pública de Montes Claros-MG. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 3, n. 1, 2012.
9. MEDEIROS, Jacqueline Aragão; DE MELO, Aline Patrícia Fonseca Macêdo; TORRES, Vivian Mariano. Atuação do farmacêutico clínico hospitalar em pacientes oncológicos frente ao avanço na legislação brasileira. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 9, n. 3, p. 56-65, 2019.
10. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Tratamento do câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento/quimioterapia>>. Acesso em: 25 de maio. 2021.
11. OMS. Organização Mundial de Saúde. **Dados atualizados de 2016**. Disponível em:< <https://www.who.int/health-topics/cancer>>. Acesso em: 25 de maio. 2021.
12. OMS. Organização Mundial de Saúde. **Palliative Care**. 2020. Disponível em:< <https://www.who.int/health-topics/cancer>>. Acesso em: 25 de maio. 2021.
13. SOBRAFO. SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA. **I Consenso Brasileiro para Boas Práticas de Preparo da Terapia Antineoplásica / Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – Sobrafo**. – São Paulo: Segmento Farma, 2014.
14. FURTADO, Maria Edilania Matos Ferreira; LEITE, Darla Moreira Carneiro. Cuidados paliativos sob a ótica de familiares de pacientes com neoplasia de pulmão. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v.21, n.63, p.969-80, 2017.
15. FONSECA, Ilva Santana Santos et al. Qualidade de vida do paciente quimioterápico: uma revisão de literatura entre 2002 a 2012. **Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente**, v. 3, n. 3, p. 25-38, 2015.
16. RINCK JR, Dr. José Augusto. **Mitos & verdades sobre Quimioterapia**. 2015. Disponível em: <<https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/mitos-verdades-sobre-quimioterapia>> Acesso em: 19 de maio. 2021.
17. SAS/MS, INCA, DAE, DRAC, CGSI, Secretaria de atenção à saúde, Instituto Nacional de Câncer, Departamento de Atenção Especializada, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle, Coordenação geral de Sistemas de Informação. **Oncologia Manual De Bases Técnicas**. 2013. Disponível em: <[http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual\\_oncologia\\_14edicao.pdf](http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_oncologia_14edicao.pdf)> Acesso em: 10 de maio. 2021.
18. THOMPSON, Judith E.; DAVIDOW, Lawrence W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Artmed Editora, 2016
19. Mota MLS. **Dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos: para planejamento e otimização de resposta terapêutica em quimioterapia antineoplásica**. São Paulo: Segmento Farma Editores Ltda, 2009.
20. UFMG. **Protocolo Administração De Quimioterápicos Antineoplásicos**. 2021. Disponível em:<<http://www.ebserh.gov.br/documents/147715/148046/AVIhe070927085357.pdf>>. Acesso em: 25 de maio. 2021.

21. PIRES, SILVA, Vera, Andrea. **Elaboração De Um Protocolo De Quimioterapia**. 2018. Disponível em: <[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/andrea\\_silva\\_19270373965a9d742b558fe.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/andrea_silva_19270373965a9d742b558fe.pdf)> Acesso em: 20 de maio. 2021.
22. RODRIGUES R. **Ordem de infusão de medicamentos Antineoplásicos**: sistematização de informação para auxiliar a discursão e criação de protocolos assistenciais/editor Renner Rodrigues— São Paulo: Atheneu Editora, 2015.
23. ALMEIDA, J. R. C **Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade** / Jose Ricardo Chamhum de Almeida –3ª ed Rio de Janeiro: Atheneu, 2018
24. GOMES, Ana Luisa Zaniboni; OTHERO, Marília Bense. **Cuidados paliativos. Estudos avançados**, v. 30, n. 88, p. 155-166, 2016.

## ANÁLISE DA COMPLETUDE DE PRESCRIÇÕES MÉDICAS EM DIVERSAS CIDADES DO TERRITÓRIO BRASILEIRO: UMA REVISÃO RETROSPECTIVA

*Data de aceite: 23/07/2021*

*Data de submissão: 09/06/2021*

### **Raquel Albuquerque da Silva**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)

Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/5447368548958682>

### **Tony Clery José da Silva Espíndola**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)

Caruaru-PE

<http://lattes.cnpq.br/1054965166293520>

### **Lidiany da Paixão Siqueira**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)

Caruaru-PE

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

**RESUMO:** A prescrição médica é o principal instrumento de comunicação entre prescritor e o usuário, a qual tem por finalidade propor o melhor tratamento farmacoterapêutico. Entretanto, pode ser classificada como fonte de risco à saúde do paciente, devido a ilegibilidade e incompletude presente na mesma. Diante disto, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento de artigos que tratem dos principais erros presentes em receitas, bem como as principais consequências e riscos à vida que essa incompletude pode surtir. Foram realizadas pesquisas de artigos científicos nas bases de dados do SCIELO, EBSCO e LILACS,

compreendendo o período de 2011 a 2019. Os resultados mostraram-se incoerentes com a legislação, pois apresentaram uma alta taxa de ausência das variáveis, como a identificação do paciente, do prescritor, do medicamento e a presença de ilegibilidade. Mediante disto, surge a necessidade da sensibilização dos profissionais no ato de prescrever, a importância da análise da prescrição e fornecimento de informações ao paciente pelo profissional farmacêutico no ato da aviação, como também a implantação de sistemas para receitas digitalizadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Prescrição médica. Completude. Pacientes. Ilegibilidade.

### ANALYSIS OF COMPLETENESS OF DOCTOR PRESCRIPTIONS IN SEVERAL CITIES OF THE BRAZILIAN TERRITORY: A RETROSPECTIVE REVIEW

**ABSTRACT:** The medical prescription is the main communication tool between the prescriber and the user, which aims to propose the best pharmacotherapeutic treatment. However, it can be classified as a source of risk to the patient's health, due to the illegibility and incompleteness present in the same. In view of this, the aim of this study was to carry out a survey of articles that deal with the main errors present in recipes, as well as the main consequences and risks to life that this incompleteness can bring. Were realized searches for scientific articles in the databases of the SCIELO, EBSCO and LILACS, covering the period from 2011 to 2019. The results were inconsistent with the legislation, because they presented a high rate of absence of the variables, like patient identification, of the prescriber, of

the medicine and the presence of illegibility. For this reason, there is a need to sensitize professionals in the act of prescribing, the importance of prescription analysis and provision of information to the patient by the pharmacist in the act of aviation, as well as the implementation of systems for digitized recipes.

**KEYWORDS:** Medical prescriptions. Completeness. Patients. Illegibility.

## 1 | INTRODUÇÃO

A prescrição médica é um dos principais instrumentos de comunicação entre o profissional habilitado por sua emissão (médico), o responsável por sua dispensação (farmacêutico) e o usuário. Sendo assim definida como uma ordem escrita medicamentosa que determinará como o paciente fará uso da farmacoterapia descrita. Toda e qualquer prescrição é regida no Brasil por meio de Leis Federais, pela resolução do Conselho Federal de Farmácia, além de serem observados e respeitados os códigos de ética das profissões que abrangem a área de saúde (ALVES; SANTOS; LEMOS, 2017).

Segundo os estudos de Santos et al. (2018), a prescrição médica é uma ferramenta fundamental na prevenção de erros de medicação, visto que em muitas circunstâncias é a fonte de muitos danos à saúde do paciente, devido a ilegibilidade, ambiguidade e incompletude presentes na mesma. Esse documento ainda possui a autoridade de promover o uso racional de medicamentos, quando prescrita de forma correta, pois garante a dispensação correta dos medicamentos, determina a forma farmacêutica, dose e via de administração que devem ser administrados nos intervalos de tempo adequados (BANDEIRA et al., 2015).

Para garantir a promoção da eficácia de uma terapia medicamentosa, as etapas de prescrição, dispensação e administração devem ser realizadas com atenção por meio dos profissionais responsáveis. Sendo a fase da prescrição a que mais apresenta erros observados, é importante que o responsável habilitado compreenda o tipo de receita que está em vigor em sua área de atuação, tornando possível tomar estratégias que irão garantir a qualidade da prescrição e como consequência a efetividade terapêutica (BANDEIRA et al., 2015).

Os erros advindos de prescrições médicas são considerados como evitáveis, pois em várias circunstâncias esses desvios decorrem da falta de comunicação e má preparo de profissionais. Independentemente do nível da gravidade, esses equívocos podem causar danos e prejuízos aos pacientes, podendo comprometer a saúde e a qualidade de vida dos mesmos (MOURA; FILHA; RIBEIRO, 2018). Outro ponto a ser observado como incoerente nas receitas médicas é a presença da polifarmácia, quando há a presença de quatro ou mais medicamentos descritos na prescrição, que poderá comprometer ainda mais a saúde do paciente (SANTOS et al., 2018).

Com o passar dos anos e os avanços tecnológicos, a demanda e a diversidade de medicamentos só aumentaram, e com esse crescimento, houve o aumento da preocupação

junto a sociedade também, pois esse alargamento deve-se a utilização da automedicação de forma irracional por parte da população. Contudo, surge então a importância de instigar os profissionais a promover a saúde por meio do uso racional de medicamentos, sendo as prescrições médicas fundamentais para a sua ascensão (OLIVEIRA; SANTOS; LEITE, 2015).

Considerando a importância da completude de prescrições médicas para pacientes, o presente trabalho tem por objetivo realizar um levantamento de artigos que tratem dos principais erros observados em receitas, bem como as principais consequências e riscos à vida que essa incompletude pode surtir.

## 2 | METODOLOGIA

O presente estudo teve como base uma revisão bibliográfica de dados de prescrições médicas dispensadas em algumas cidades do território brasileiro, acerca dos principais erros encontrados nas mesmas, englobando os danos mais predominantes que esses equívocos podem ocasionar.

Deste modo, foi realizada uma busca de artigos científicos que abordassem conceitos sobre a completude de prescrições, a partir da busca em banco de dados virtuais nas plataformas do Scielo, Ebsco, Lilacs e alguns documentos publicados pelo Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Para os critérios de inclusão foram adotados os artigos publicados que compreendiam o período de 2011 a 2019, como também por artigos que continham relevância para o tema do trabalho. Foram adotados para critérios de exclusão os artigos que não atendiam o período contemplado, como também os que não possuíam proeminência para o tema em questão.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÕES

No Sistema Único de Saúde (SUS) a população possui acesso aos medicamentos por meio da prescrição médica, fazendo-se o farmacêutico o responsável por sua aviação no ato da dispensação (BANDEIRA et al., 2015). Entretanto, a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973 preconiza algumas exigências antes da efetivação da sua dispensa, como a obrigatoriedade do nome e endereço do paciente, dose e posologia da medicação, forma farmacêutica, via de administração, duração de tratamento e data de emissão da receita. Outros critérios estão relacionados ao prescritor, como o nome, o número de inscrição do Conselho Regional de Medicina (CRM), carimbo e assinatura (BRASIL, 1973).

### 3.1 Principais erros de medicação

Os erros de medicação podem acontecer em qualquer etapa do tratamento, estando no domínio de profissionais de saúde (médicos, enfermeiros e farmacêuticos) ou pacientes,

porém, são considerados evitáveis e devem ser impedidos para que não haja riscos à saúde do consumidor. Dentre os principais pontos que compreendem este tema, estão: erro de prescrição, erro de dispensação e erro de administração (JACOBSEN; MUSSI; SILVEIRA, 2015).

De acordo com Belela et al. (2011), os erros de prescrição envolvem a escolha incorreta da medicação, a ausência de dose e forma farmacêutica, assim como uma prescrição incompleta e ilegível. Já a dispensação errônea, origina a distribuição incorreta de medicamentos, enquanto que uma administração equivocada, acarreta na troca de via medicamentosa, infusão de medicamentos incorretos e não prescritos. Existem alguns fatores associados a estes erros, como a falta de atenção, comunicação, conhecimento e negligência por parte dos profissionais (JACOBSEN; MUSSI; SILVEIRA, 2015).

### **3.2 Legibilidade da prescrição médica**

A Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973 ainda preconiza acerca da legibilidade das prescrições médicas, tendo em vista que quando houver hesitação devido a ilegitimidade, deve-se contatar o profissional que a prescreveu para que ocorra a aviação. Muitos são os problemas relacionados a ilegitimidade de receitas, dos quais comprometem a comunicação do prescritor com os pacientes e profissionais de saúde, podendo ocasionar graves problemas relacionados a medicamentos ou até fatais. Logo, recomenda-se o uso de receitas digitadas para a melhoria da legibilidade das mesmas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Toda prescrição médica deve ser escrita de forma clara e nítida, afim de que todo o conteúdo presente na mesma seja compreendido. Quando escrita de forma ilegível, esta pode comprometer o sucesso da eficácia do tratamento. Quanto a classificação da legibilidade de receitas estão: legível (lidas normalmente com todos os padrões inclusos), pouco legível (quando geram dúvidas e pouco mais de 50% do conteúdo é entendido) e ilegível (com difícil interpretação e pelo menos 50% da descrição é incompreensível), sendo estas classificações usadas como padrões de interpretação (OLIVEIRA; SANTOS; LEITE, 2015).

A partir da Tabela 1 é possível observar que os municípios de Belém (46,8%) e Bacabal (22,0%) descrevem um percentual inferior a cinquenta por cento no que diz respeito a variável da legibilidade. Quanto a ilegitimidade, os municípios que apresentaram valores mais discrepantes foram Belém (28,92%), Recife (22,0%), Portal do Araguaia (16,5%) e Juiz de Fora (14,63%). Esses resultados podem ser considerados críticos, pois a falta de legibilidade de prescrições médicas é capaz de ocasionar sérios problemas, como interpretações equivocadas, que pode influenciar na troca de medicamentos ou via de administração, de modo que essa comutação poderá originar consequências graves ou letais à vida do paciente (OLIVEIRA et al., 2015).

CIDADE (ESTADO)	RECEITA LEGÍVEL	RECEITA POUCO LEGÍVEL	RECEITA ILEGÍVEL	REFERÊNCIA
Portal do Araguaia-MT	83,5%	-	16,5%	FERRARI et al. (2013)
Belém-PA	46,8%	25,00%	28,92%	LOPES et al. (2014)
Catalão-GO	63,2%	32,6%	4,2%	OLIVEIRA et al. (2015)
Ijuí-RS	94,3%	-	5,7%	BANDEIRA et al. (2015)
Poções-BA	94,0%	-	6,0%	DEBASTIANINI e COQUEIRO (2017)
Juiz de Fora-MG	-	-	14,63%	MOURA et al. (2018)
Brasília-DF	64,5%	33,2%	2,3%	SANTOS et al. (2018)
Bacabal-MA	22,0%	68,0%	10,0%	SILVA et al. (2019)
Recife-PE	-	-	22,0%	AMARAL et al. (2019)

Tabela 1: Porcentagem observada sobre a da legibilidade em prescrições médicas manuais dispensadas em alguns municípios brasileiros.

Fonte: Dados da pesquisa.

Segundo Amaral (2019), mesmo que o Art. nº 11 do Código de Ética Médica vede a possibilidade de receitar e atestar de forma secreta ou ilegível, ainda assim, a ilegibilidade de prescrição é um dos erros mais frequentes nas redes de dispensação de medicamentos (postos, farmácias e drogarias), sendo observada uma elevada falta de conscientização e falta do cumprimento do código de ética por partes dos prescritores.

### 3.3 Informações sobre o paciente

De acordo com Santos et al. (2018), a prescrição é dita como parte da documentação pessoal de um paciente, logo, esta deve ser prescrita de forma individualizada e intrasferível, contendo a identificação do usuário, isto é, nome e endereço. A falta dessas informações na prescrição poderá dificultar a localização dos pacientes, quando estas dispensadas em drogarias e farmácias, como também originar a troca de medicamentos entre pacientes nas redes hospitalares (SILVA et al., 2019).

Conforme a Tabela 2, o resultado apresentado pelo município de Juiz de Fora na variável de nome (42,27%), pode ser considerado elevado ao ser comparado com os valores descritos pelos outros municípios. Quanto ao endereço, os municípios de Portal do Araguaia (90,0%), Jequié (100%) e Bacabal (100%) mostraram-se bastante elevados. Esses resultados vão de encontro com a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, a qual decreta que somente será aviada a receita que contenha a identificação completa do paciente (BRASIL, 1973).

<b>CIDADE (ESTADO)</b>	<b>NOME %</b>	<b>ENDEREÇO %</b>	<b>REFERÊNCIA</b>
<b>Portal do Araguaia-MT</b>	0,8	90,0	FERRARI et al. (2013)
<b>Catalão -GO</b>	0	-	OLIVEIRA et al. (2015)
<b>Ijuí- RS</b>	0,2	-	BANDEIRA et al. (2015)
<b>Jequié-BA</b>	0,4	100	ALVES et al. (2017)
<b>Juiz de Fora-MG</b>	42,27	-	MOURA et al. (2018)
<b>Brasília-DF</b>	0	-	SANTOS et al. (2018)
<b>Bacabal-MA</b>	0	100	SILVA et al. (2019)

Tabela 2: Porcentagem observada sobre a ausência de informações dos pacientes nas prescrições médicas dispensadas em alguns municípios brasileiros.

Fonte: Dados da pesquisa.

### 3.4 Informações sobre o prescritor

Conforme a Resolução nº 80, de 11 de maio de 2006, toda e qualquer prescrição deverá apresentar a identificação completa do emitente, sendo uma das condições essenciais no fracionamento de medicamentos. Dos principais dados exigidos para sua identificação, estão: nome, número de registro do respectivo conselho profissional, endereço completo do consultório ou da instituição de saúde que faz parte, carimbo e assinatura (ANVISA, 2006).

A ausência de informações do prescritor deve ser evitada, pois o não cumprimento dessa exigência, dificulta a comunicação entre o profissional responsável pela dispensação e o prescritor na necessidade de sanar dúvidas relacionadas a medicação, como também poderá incentivar a ocorrência de fraudes e falsificações, suscitando no uso irracional e abusivo de medicamentos (MOURA; FILHA; RIBEIRO, 2018).

Os municípios de Portal do Araguaia e Poções na Tabela 3 não apresentaram ausência de informações em nenhuma das variáveis, indo ao encontro dos requisitos estabelecidos pela Portaria 344/98, por se tratarem de substâncias sujeitas a controle especial (ANVISA, 1988).

CIDADE (ESTADO)	NOME	ASSINATURA	CARIMBO	CRM	REFERÊNCIA
Portal do Araguaia-MT	0%	0%	0%	0%	FERRARI et al. (2013)
Catalão -GO	12,1%	12,1%	12,1%	12,1%	OLIVEIRA et al. (2015)
Ijuí- RS	-	0,7%	11,1%	11,1%	BANDEIRA et al. (2015)
Jequié-BA	0,33%	0,67%	1,33%	0,5%	ALVES et al. (2017)
Poções-BA	0%	0%	0%	0%	DEBASTIANINI e COQUEIRO (2017)
Brasília-DF	0,6%	-	-	-	SANTOS et al. (2018)
Juiz de Fora-MG	-	11,62%	9,57%	9,57%	MOURA et al. (2018)
Bacabal-MA	0,23%	-	-	0%	SILVA et al. (2019)

Tabela 3: Porcentagem observada sobre a ausência de informações do prescritor nas prescrições médicas dispensadas em alguns municípios brasileiros.

Fonte: Dados da pesquisa.

Na variável do nome, a cidade de Catalão (12,1%) mostrou um percentual maior comparado aos outros municípios. Nas variáveis correspondentes a assinatura, CRM e carimbo, as localidades de Juiz de Fora, Ijuí e Catalão, expressaram resultados mais elevados. Logo, é possível observar que os resultados apresentados são preocupantes e descumprem os critérios exigidos pela RDC 357/2001 no ato da aviação.

### 3.5 Informações sobre o medicamento

Conforme a Resolução de nº 357, de 20 de abril de 2001, o farmacêutico responsável só poderá realizar a dispensação da receita, se a mesma conter as informações completas acerca do medicamento, isto é, a posologia, a forma farmacêutica, o método de administração, apresentação e duração do tratamento (BRASIL, 2001). A prescrição ainda deve respeitar outras exigências relacionadas a DCB (denominação comum brasileira), DCI (denominação comum internacional), nome comercial do medicamento, como também evitar a abreviação do nome dos medicamentos.

De acordo com a RDC 51/2007, o medicamento genérico deve ser dispensado conforme a DCB, e em segundo caso, pela DCI, enquanto que o medicamento de referência ou similar, poderão ser dispensados pelos seus respectivos nomes de marca, pela DCB e em sua falta pela DCI. Entretanto, em qualquer unidade no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos similares deverão ser prescritos obrigatoriamente pela denominação comum brasileira ou em sua ausência pela denominação comum internacional (ANVISA, 2007).

Estudos realizados por Silva et al. (2019) em uma farmácia de unidade básica no estado do Maranhão, mostraram que 98% das prescrições pesquisadas foram emitidas conforme a DCB e apenas 2% pela DCI. Esses dados colidem com os estudos realizados

por Santos et al. (2018) numa unidade de atenção primária no Distrito Federal, que apresentaram conforme a DCB apenas 64,1% em prescrições eletrônicas e 81,8% em prescrições manuais, sendo esses valores considerados não ideais, já que a obrigatoriedade de estarem prescritos conforme a DCB é de 100%.

Na variável relacionada a ausência de dose do medicamento na Tabela 4, os municípios de Ijuí (16,8%) Jequié (5,83%) e Juiz de Fora (11,01%) apresentaram um maior crescimento. De acordo com os estudos de Santos et al. (2018), a falta dessa informação na prescrição, ocasiona a vários eventos indesejáveis, como a diminuição da qualidade do atendimento do prescritor, a dispensação incorreta, uma difícil adesão ao tratamento e o insucesso na terapia.

CIDADE (ESTADO)	DOSE	POSOLOGIA	CONCENTRAÇÃO	F. F	VIA ADM	REFERÊNCIA
Portal do Araguaia-MT	1,2%	15,5%	-	0,4%	-	FERRARI et. (2013)
Belém-PA	-	10,59%	-	-	8,9%	LOPES et al. (2014)
Ijuí- RS	16,8%	16,7%	-	10,2%	12,1%	BANDEIRA et al. (2015)
Jequié-BA	5,83%	4,5%	44,0%	22,67%	23,5%	ALVES et al. (2017)
Poções-BA	0,38%	15,83%	0,33%	0%	-	DEBASTIANINI e COQUEIRO (2017)
Brasília-DF	0,5%	0,4%	32,4%	57,6%	38,4%	SANTOS et al. (2018)
Juiz de Fora-MG	11,01%	22,64%	-	-	5,39%	MOURA et al. (2018)
Bacabal-MA	-	32,9%	34,4%	32,2%	50,9%	SILVA et al. (2019)

Tabela 4: Porcentagem observada sobre a ausência de informações do medicamento nas prescrições médicas dispensadas em alguns municípios brasileiros.

Fonte: Dados da pesquisa.

Acerca da posologia, é possível observar que a maioria das localidades apresentaram valores estatisticamente discrepantes. É importante montar um esquema posológico para manter a constância da janela terapêutica, e assim alcançar a eficácia do medicamento, pois a ausência desta variável ou prescrição indevida, irá originar problemas sérios aos usuários, como as reações adversas ou até mesmo a morte (AMARAL et al., 2019).

No quesito relacionado a ausência de concentração, as cidades de Jequié (44,0%), Brasília (32,4%) e Bacabal (34,4%) superaram os resultados da cidade de Poções (0,33%). A variável da forma farmacêutica apresentou valor consideravelmente alto no município de Brasília (57,6%), com mais de metade das prescrições sem a presença deste indicador, como também em Bacabal (50,9%), com mais de cinquenta por cento de ausência da via de administração. Os resultados expressos na Tabela 4, mostram que as exigências não estão

sendo cumpridas, e mais uma vez foram de encontro com a RDC 357/2001.

A falta de informações essenciais sobre medicamentos nas prescrições médicas, afeta tanto o paciente que tem seu tratamento prejudicado por diversos fatores, quanto a gestão, que tem desperdícios de recursos financeiros (SANTOS et al., 2018). Estudos informam que o farmacêutico deve avaliar as prescrições e que as mesmas só serão aviadas, desde que sejam claras assegurando a certeza do tratamento, caso haja dúvidas, deve-se contatar o prescritor para que as mesmas sejam sanadas (BANDEIRA et al., 2015).

### 3.6 Importância do farmacêutico

A importância do profissional farmacêutico vai além do ato dispensar medicamentos, pois não se trata de uma entrega de mercadorias, mas sim do fornecimento de informações e análise precisa da prescrição, que irão garantir a eficácia terapêutica, a melhoria da qualidade de vida e a segurança do paciente. A dispensação ideal é aquela constituída por várias etapas, das quais incluem: orientação correta acerca do uso de medicamentos, possíveis interações entre medicamentos e alimentos, acompanhamento da adesão ao tratamento, efeitos colaterais e armazenamento adequado dos produtos (ZANELLA; AGUIAR; STORPIRTIS, 2014).

## 4 | CONCLUSÃO

Mediante os resultados obtidos por meio da revisão dos artigos já publicados, é possível identificar que a escassez de informações e a presença de ilegibilidade ainda são constantes nas prescrições, descumprindo de forma direta as Leis e Resoluções em vigor. É necessário instigar a sensibilidade e a reponsabilidade dos prescritores, como também a importância da análise da receita pelo profissional farmacêutico no ato da aviação. Enfatiza-se também a necessidade da migração total de receitas manuais para receitas digitalizadas, evitando assim danos ao paciente e como consequência a garantia de sua segurança.

## REFERÊNCIAS

ALVES, CARLOS DANIEL SILVA et al. **Análise da completude das prescrições médicas de antimicrobianos dispensadas em farmácia comunitária de Jequié, Bahia.** Revista Baiana de Saúde Pública, v. 41, n. 1, p. 29-44 jan./mar. 2017. Disponível em: <http://rbps.sesab.ba.gov.br/index.php/rbsp/article/view/1307/2174>. Acesso em: 10 de outubro de 2020.

AMARAL, ANTÔNIO GUSTAVO DE SIQUEIRA et al. **Análise de prescrições irregulares em uma rede de farmácias do Recife.** Rev. APS. 2019; abr./jun.; 22 (2): 251 –263. Disponível em: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/16487/20785>. Acesso em: 22 de maio de 2021.

BANDEIRA, ADELINA CASALI et al. **Análise das prescrições dispensadas em uma unidade básica de saúde do município de Ijuí – RS.** Saúde (Santa Maria), Vol. 41, n. 1, jan./jul., p.229-238, 2015. Disponível em: [file:///C:/Users/raquel/Downloads/15553-85086-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/raquel/Downloads/15553-85086-1-PB%20(1).pdf). Acesso em: 31 de outubro de 2020.

BRASIL, Presidente da República. Lei n. 5.991, de 17 de dezembro de 1973. **Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Brasília, 19 dez 1973. Disponível em: URL <https://www.cff.org.br/userfiles/file/leis/5991.pdf>. Acesso em: 01 de novembro de 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo coordenado pelo Ministério da Saúde e ANVISA em parceria com FIOCRUZ e FHEMIG. **Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos.** D.O.U. 25/09/2013 Pág.113 Seção 1. Disponível em: [https://www.sbahq.org/resources/pdf/defesaprofissional/artigos/protocolos\\_seguranca\\_prescricao\\_uso\\_e\\_adm\\_medicamentos.pdf](https://www.sbahq.org/resources/pdf/defesaprofissional/artigos/protocolos_seguranca_prescricao_uso_e_adm_medicamentos.pdf). Acesso em: 06 de novembro de 2020.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Estabelece os requisitos de Boas Práticas para Fracionamento de Medicamentos.** Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 12 de maio de 2006. Disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/judicializacao/pdfs/332.pdf>. Acesso em: 24 de maio de 2021.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.** Diário Oficial da União, de 19 de maio de 1998. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344\\_12\\_05\\_1998\\_rep.html](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html). Acesso em: 26 de maio de 2021.

BRASIL, Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 357, de 20 de abril de 2001. **Aprova o Regulamento Técnico das Boas Práticas de Farmácia.** Disponível em: [https://www.google.com/search?q=como+fazer+citar+c3%A7%C3%A3o+de+uma+RDC&source=Imns&bih=625&biw=1366&hl=ptBR&sa=X&ved=2ahUKEwjH7rPDnOjwAhXKNbkGHStzB\\_MQ\\_AUoAHoECAEQAA](https://www.google.com/search?q=como+fazer+citar+c3%A7%C3%A3o+de+uma+RDC&source=Imns&bih=625&biw=1366&hl=ptBR&sa=X&ved=2ahUKEwjH7rPDnOjwAhXKNbkGHStzB_MQ_AUoAHoECAEQAA). Acesso em: 26 de maio de 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. Resolução - RDC nº 51, de 15 de agosto de 2007. **Altera o item 2.3, VI, do Anexo I, da Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007 e o Anexo da Resolução RDC nº 17, de 2 de março de 2007.** Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0051\\_15\\_08\\_2007.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0051_15_08_2007.html). Acesso em: 26 de maio de 2021.

BELELA, ALINE SANTA CRUZ. **Manual de Erros de Medicação Definições e Estratégias de Prevenção.** Conselho Regional de enfermagem do estado de São Paulo – COREN-SP. São Paulo, 2011. Disponível em: [file:///C:/Users/raquel/Downloads/1340135691erros\\_de\\_medicaodefinicoes\\_e\\_estrategias\\_de\\_prevencao.pdf](file:///C:/Users/raquel/Downloads/1340135691erros_de_medicaodefinicoes_e_estrategias_de_prevencao.pdf). Acesso em: 31 de maio de 2021.

DEBASTIANI, ANA KATHERINE DE SOUZA e COQUEIRO, JAQUELINE FERRAZ RODRIGUES. **Análise de Prescrições Médicas de medicamentos regulados pela Portaria federal 344/1998, dispensados em uma drogaria no interior da Bahia.** Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/983/1408>. Acesso em: 25 de maio de 2021.

FERRARI, CARLOS KUSANO BUCALÉN et al. **Falhas na Prescrição e Dispensação de Medicamentos Psicotrópicos: Um problema de Saúde Pública.** Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2013;34(1):109-116. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/244/242>. Acesso em: 22 de maio de 2021.

JACOBSEN, THIELY FERNANDES et al. **Análise de erros de prescrição em um hospital da região sul do Brasil.** Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo v.6 n.3 23-26 jul./set. 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/raquel/Downloads/erros%20de%20prescri%C3%A7%C3%A3o%202015.pdf>. Acesso em: 31 de maio de 2021.

LOPES, LETÍCIA NOBRE et al. **Qualidade das prescrições médicas em um Centro de Saúde Escola da Amazônia Brasileira**. Rev Soc Bras Clin Med. 2014 abr-jun;12(2):xx-xx. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n2/a4184.pdf>. Acesso em: 26 de maio de 2021.

MOURA SNC. **Análise de erros nas prescrições médicas em uma unidade de pronto atendimento do município de Juiz de Fora – MG**. Recmvr Ahead of print; 2:27-35. Disponível em: <file:///C:/Users/raquel/Downloads/2464-9546-1-PB.pdf>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

OLIVEIRA, CRISTINA SANTOS et al. **Avaliação da qualidade das prescrições médicas da farmácia municipal de Catalão – Goiás**. Rev. Med. [online] Minas Gerais, 2015; 25(4): 556-561. Disponível em: [file:///C:/Users/raquel/Downloads/v25n4a14%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/raquel/Downloads/v25n4a14%20(2).pdf). Acesso em: 31 de outubro de 2020.

SANTOS, ANNA CECÍLIA SOARES et al. **Erros de prescrição em uma farmácia básica do Distrito Federal**. Cienc. enferm. [online]. 2018, vol.25, 3. Disponível em: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/cienf/v25/0717-9553-cienf-25-3.pdf>. Acesso em: 10 de outubro de 2020.

SILVA, ANTONIA FERNANDA LOPES et al. **Análise de erros nas prescrições dispensadas em uma Unidade Básica de Saúde**. Research, Society and Development, v. 9, n.2, e171922248, 2019. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/2248/1812>. Acesso em: 23 de maio de 2021.

ZANELLA C.G. et al. **Atuação do farmacêutico na dispensação de medicamentos em Centros de Atenção Psicossocial Adulto no município de São Paulo, SP, Brasil**. Ciência & Saúde Coletiva, 20(2):325-332, 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/raquel/Downloads/farmacaceutico.pdf>. Acesso em: 31 de maio de 2021.

## ESTUDO SOBRE ÓLEO DE JOJOBA NA CICATRIZAÇÃO DE PELE: REVISÃO DE LITERATURA

*Data de aceite: 23/07/2021*

*Data de submissão: 04/06/2021*

### **Nadêgela Oliveira Silva**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)  
Caruaru- PE  
<http://lattes.cnpq.br/4797865441268238>

### **Maria Vitória Gomes da Silva**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)  
Caruaru- PE  
<http://lattes.cnpq.br/5068513306634538>

### **Tibério Cesar Lima de Vasconcelos**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)  
Caruaru- PE  
<http://lattes.cnpq.br/5935237427393091>

**RESUMO:** Há muito tempo os óleos vegetais são usados na pele para fins cosméticos e em fitoterapia pelo fato de demonstrar muitos benefícios fisiológicos positivos. A aplicação de óleo vegetal na pele pode atuar como uma barreira protetora, permitindo que a pele retenha a umidade. Além disso, os produtos tópicos entre os seus benefícios, tem a maior biodisponibilidade na pele havendo um efeito localizado e não sistêmico. Em algumas pesquisas sobre óleos vegetais foi demonstrado que o óleo de jojoba quando aplicada topicamente vai influenciar na barreira cutânea, no estado inflamatório e na resposta antioxidante da pele. As propriedades

físicas da jojoba são de alta viscosidade, alta constante dielétrica, alta estabilidade oxidativa e baixa volatilidade. Em alguns estudos mostrou que a jojoba acelera o fechamento da ferida agindo tanto em fibroblastos e queratinócitos, também mostrou a capacidade de induzir a síntese de colágeno I em fibroblastos. Podendo ser classificada como substância não tóxica, e usada com segurança, não apenas para aplicações externas em pele sadia, mas também como curativo para feridas. Assim, o objetivo deste trabalho foi o de fazer uma revisão da literatura acerca das análises do efeito do óleo de jojoba na regeneração cutânea. Esta pesquisa envolve um modelo descritivo, onde os métodos utilizados foram por meio de análise, pesquisas bibliográficas por meio de material já analisado sobre a utilização do óleo da jojoba na cicatrização da pele. Foi possível concluir, a partir desta pesquisa, que o óleo da jojoba pode ter implementação farmacêutica como um adjuvante em terapias de cicatrização em feridas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Jojoba; Óleos vegetais; Cicatrização, Pele; Propriedades Físicas.

### STUDY ON JOJOBA OIL IN SKIN HEALING: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Since a long time ago, vegetables oils have been used on the skin for cosmetic purposes and in herbal medicine because they demonstrate many positive physiological benefits. The vegetable oil can be applied to the skin and can act as a protective barrier, allowing the skin to retain moisture. In addition, topical products among their benefits, have the greatest bioavailability on the skin with a localized and

non-systemic effect. In some research on vegetable oils it has been shown that jojoba oil when applied topically will influence the skin barrier, the inflammatory state and the antioxidant response of the skin. The physical properties of jojoba are high viscosity, high dielectric constant, high oxidative stability and low volatility. In some studies, it has shown that jojoba accelerates wound closure by acting on both fibroblasts and keratinocytes, it has also shown the ability to induce collagen I synthesis in fibroblasts. It can be classified as a non-toxic substance, and used safely, not only for external applications on healthy skin, but it would be also used as a wound dressing. Thus, the aim of this work was to review the literature about the analysis of the effect of jojoba oil on skin regeneration. This research involves a descriptive model, where the methods used were by means of analysis, bibliographic researches by means of material already analyzed on the use of jojoba oil in the healing of the skin. It was possible to conclude, from this research, that jojoba oil may have pharmaceutical implementation as an adjuvant in wound healing therapies.

**KEYWORDS:** Jojoba; Vegetable oils; Healing, Skin; Physical properties.

## 1 | INTRODUÇÃO

O Brasil possui a maior flora mundial, onde existem várias espécies que podem ser usadas farmacologicamente. Cientificamente é comprovado que inúmeros fármacos de origem vegetal possuem efeito terapêutico, mas ainda é necessário o aumento da quantidade de novos fármacos com propriedades terapêuticas, em especial as de origem vegetal, que apresentam pouco efeito colateral, maior disponibilidade e são recomendados pela Organização Mundial de Saúde por ser considerada uma prática da medicina tradicional (SIMON, 2001).

A humanidade sempre busca a preferência de remédios naturais, pelo fato de uma melhoria na qualidade de vida e assim oferecendo outra forma de tratamento além dos medicamentos alopáticos. Os óleos de origem vegetais são extraídos de diversas partes das plantas, raízes, polpa, flores, caules, sementes e folha, e por meio de aplicações fitoterápicas e cosméticas, hidratam cabelo e a pele, tratam alergias, feridas e fornecem vitaminas. O tratamento de feridas com óleos vegetais vem se tonando uma opção fitoterápica, mas especificamente os óleos com componentes de ácidos linoleico e oleico (ALMEIDA, 2012).

A Jojoba (*Simmondsia chinensis*) é uma planta cujo ciclo de vida é longo, resistente à seca, tem um valor econômico bastante interessante, pois é processada para a produção de cera líquida. O óleo da planta de jojoba é a principal fonte de ésteres naturais de origem biológica de cera e tem uma infinidade de aplicações potenciais. A planta de jojoba produz ácidos graxos que irá reservar energia de lipídios da semente e ésteres de álcoois de cadeia longa. Com base na sua composição química e a peculiaridade das propriedades físicas, o óleo é um produto versátil tendo várias finalidades e inclui usos industriais, culinários e medicinais (PAZYAR, et al.2013).

A semente da jojoba compõe 50% de óleo e sua configuração molecular é muito

diferente de outros vegetais. Os óleos encontrados em outros vegetais são combinações esteroídes de glicerol e ácidos gordurosos, mas, no óleo de jojoba, o glicerol, é substituído por uma molécula linear muito maior, com apenas um grupo de álcool. Por causa das características peculiares da semente da jojoba isso favorece a sua difusão e perenidade na aspereza do deserto. A jojoba sobrevive em ambientes adversos e também tem um tempo de vida que pode exceder os 100 anos. Esta grande resistência, porém, levou à ilusão de que poderia crescer em qualquer lugar. Mas, há a necessidade de uma combinação específica de condições ambientais para o seu cultivo (MIWA, 1984).

Nos dias atuais a principal finalidade da cera líquida de jojoba está concentrada na indústria de cosmético, por causa da sua propriedade emoliente, não havendo uma sensação de oleosidade. A absorção do óleo de jojoba nas formulações de cuidados com a pele é um processo simples, pelo fato da jojoba ter um equilíbrio lipofílico e hidrofílico de aproximadamente 6; dessa forma pode ser compatível com a maioria dos ingredientes polares, anfotéricos e lipofílicos (SHAATH, 2012)

O óleo da jojoba é um produto não comedogênico e não irritante que atualmente é usado em uma série de produtos para a pele. Em pesquisas dermatológicas mostram que o óleo de jojoba pode ajudar a reduzir inflamação e é eficaz no tratamento de acne e psoríase, feridas graves e úlceras crônicas que são uma grande preocupação no campo médico. As feridas crônicas afetam grande parte da população cerca de 6 milhões deste tipo de distúrbios e com a ajuda dos óleos essenciais pode aumentar o processo de cura, e com comprovação em estudos clínicos com eficácia terapêutica (HABASHY et al, 2005).

O objetivo deste estudo é revisar a literatura sobre os benefícios do óleo da jojoba no reparo cutâneo, levando em consideração que o óleo da jojoba pode ser implementado em formulações farmacêuticas como um adjuvante nos cuidados da cicatrização de feridas.

## 2 | METODOLOGIA

O presente estudo foi baseado em uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura integrativa sobre o óleo da jojoba na cicatrização de pele.

O estudo foi realizado no Centro Universitário do Vale do Ipojuca – UNIFAVIP/WYDEN, localizado na Av. Adjar da Silva Casé, nº 800 – Indianópolis 55.024-740, Caruaru – PE.

A coleta de dados foi realizada em artigos de bases científica e publicações de material disponibilizado na internet e livros. Foram incluídos artigos, livros e documentos e outros com os seguintes descritores: as maravilhas da jojoba, propriedades da jojoba, jojoba em dermatologia, efeitos anti-inflamatórios, Cicatrização da pele. O período de livros, artigos, documentos e outros que foram buscados para o embasamento dessa revisão de literatura estão entre o ano 1984 a 2019.

A análise e interpretação dos resultados foram do tipo integrativa com a finalidade

de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema, de maneira envolvente. Fornecendo informações mais amplas sobre o problema sendo direcionada para a definição de conceitos, revisão de teorias e análises metodológicas dos estudos pesquisados. As pesquisas utilizadas neste projeto estão referenciadas conforme as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), respeitando a norma brasileira regulamentadora (NBR) 6023. Também estão sendo respeitados os direitos autorais e de propriedade intelectual do material pesquisado.

## **3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Jojoba: conceito**

Os componentes do óleo da jojoba são importantes na inibição da degeneração e cura dos tecidos. Entre esses componentes, são relatados os tocoferóis que são agentes cicatrizantes, têm propriedades anti-inflamatórias, antidegenerativas, qualidades antialérgicas e também são conhecidos por facilitar a nutrição celular. Na jojoba existem propriedades que hidratam a pele corrigindo o ressecamento e assim melhorando a elasticidade da pele. Também são emolientes comprovados com a vantagem de serem rapidamente absorvidos pela pele e por isso são excelentes para a aplicação tópica (SHAATH, 2012).

A composição química do óleo de jojoba é única porque contém pouco ou nenhuma glicerina, e a maioria de seus componentes tem um comprimento de cadeia na faixa de 40 a 42 carbonos. As moléculas que constituem o óleo de jojoba possuem cadeias insaturadas, além de que muitas destas são unidas por ligações formando ésteres (RANZATOIA, et al 2010).

Os estudos sobre o óleo de jojoba demonstram afetar positivamente na cicatrização de feridas e mostrou suas propriedades antissépticas, antifúngicas e antienvhecimento e anti-inflamatória. Vistos as excepcionais qualidades antioxidantes fotoprotetoras e emolientes dos elementos do óleo da jojoba e a capacidade de absorção transcutânea desses componentes, o óleo da jojoba é um ótimo aditivo, como fotoprotetor, carreador, hidratante e cosmético em geral. Em comparação aos outros óleos vegetais, o óleo da jojoba é de extrema estabilidade ao calor e resistência a oxidação, em de seus componentes tem antirradicais livres (SHAATH, 2012).

### **3.2 Análises da atuação do óleo da jojoba na cicatrização**

No estudo realizado por Zague (2004), foram utilizados 16 ratos da raça Wistar pesando aproximadamente 250g, em seguida foram anestesiados e a região anterior do dorso foi feita uma remoção de 1 cm<sup>2</sup> de pele. Logo após dois grupos foram montados: Grupo A (controle) Grupo B (uma vez ao dia são submetidos ao óleo da jojoba. Nos dois grupos foram avaliados os processos de reparo cutâneo durante 14 dias. Nos dias após

os sacrifícios dos ratos, as lesões estavam limpas apresentando a pele intacta em seu contorno. Na análise histopatológicas os autores relatam 3 imagens aleatórias de cada corte. As áreas foram, duas próximas aos bordos laterais da ferida e a terceira área na região central. Em ambos os grupos experimentais o 7º dia do grupo A observaram a presença de grande número de células como leucócitos e fibroblastos e no Grupo B observaram a diminuição destas células, porém com maior organização tecidual e presença de fibras colágenas (ZAGUE, et al 2004).

No 14º dia de avaliação os grupos A e B eles observaram a diminuição do tecido de granulação e o aumento de colágeno, que define a fase de remodelação, nos dois grupos estudados, quando comparados às avaliações do 7º dia. A presença de fibroblastos posicionados de forma orientada paralelamente e também uma organização maior das fibras colágenas é evidente no grupo B (ZAGUE, et al 2004).

Desta forma, neste estudo os autores sugeriram que o óleo de jojoba acelera a reparação do tecido, substituindo o tecido de granulação em 7 dias. Embora o modelo experimental tenha se mostrado eficaz no 7º dia de reparo, não se sabe exatamente qual período iniciou o efeito do óleo de jojoba. Então os autores sugerem ainda que haja um estudo que aborde a reparação no 3º dia após a lesão, permitindo um bom acompanhamento de um estágio mais precoce no reparo cutâneo (ZAGUE, et al 2004).

A capacidade anti-inflamatória de cera líquida de jojoba foi avaliada em vários experimentos. A aplicação tópica de cera líquida da jojoba reduziu o edema de orelha em ratos induzido por óleo de cróton. Os resultados mostraram que a cera líquida da jojoba causou redução do edema na pata de rato induzido por carragenina, além de diminuir o nível de prostaglandina nos exsudatos inflamatórios (HABASHY, et al 2005).

No estudo realizado por HABASHY e colaboradores, (2005) foi verificado a inflamação provocada por lipopolissacarídeo em bolsa de ar em ratos, a cera líquida da jojoba reduziu a liberação de fator de necrose tumoral alfa e o nível de óxido nítrico. Com base neste estudo que demonstrou a eficácia de cera líquida da jojoba no combate à inflamação em vários modelos experimentais. Outras investigações são necessárias para identificar os constituintes ativos responsáveis pela propriedade anti-inflamatória de cera líquida da jojoba (HABASHY, et al 2005).

A pesquisa da Universidade de Michign sobre a absorção transdérmica dos ingredientes do óleo de jojoba mostra que o óleo de jojoba pode ser rapidamente absorvido pela pele (principalmente pelos poros e folículos capilares). Cinco análises mostraram que a elasticidade da pele aumentou apenas 37% em 30 minutos após aplicação. Esses dados indicam que para o efeito hidratante e calmante da pele do óleo de jojoba é exercido pela formulação de uma camada lipídica de superfície protetora semipermeável. O sucesso de longo prazo da produção comercial de óleo de jojoba depende de uma melhor produção e de um mercado forte. O valor do óleo de jojoba foi comprovado como um ingrediente cosmeceútico, um fluido industrial alternativo com múltiplos usos, podendo substituir a

gasolina não renovável. (SHAATH, 2012).

Há poucos estudos na literatura científica que relatam sobre a eficiência do óleo de jojoba no processo de cicatrização da pele e também sobre os componentes presentes no óleo que estariam relacionados com os processos de regeneração tecidual, mas os resultados encontrados em alguns artigos estimulam novas pesquisas já que o óleo de jojoba mostra ser eficaz no reparo cutâneo. Assim consideramos estudos desta ordem de extrema importância uma vez que o óleo de jojoba tem sido empregado de forma crescente em produtos cosméticos com tal finalidade (ZAGUE, et al 2004).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos resultados pôde-se concluir que o óleo de jojoba parece ter a melhor eficácia na cicatrização de feridas se combinado com outras substâncias ativa para feridas. Óleo de jojoba é um dos melhores ingredientes cosméticos em franca ascensão. Sua excelente estabilidade a oxidação o torna uma das melhores matérias primas cosméticas usadas atualmente.

Comparado com os outros óleos vegetais, o óleo de jojoba é relativamente estável. É um óleo de alta qualidade sua extração é muito fácil e não requer nenhum tipo de maquinário de precisão de alto custo. Devido à sua proximidade química com o sebo humano, ele pode apoiar o equilíbrio natural da pele, formar uma película não oleosa e reter a umidade enquanto controla o fluxo do sebo.

Em conclusão, os resultados em artigos fornecem uma caracterização científica das propriedades do óleo de jojoba nas células da pele e sugerem que poderia ser usado no tratamento de feridas em ambientes clínicos. Mais investigações são necessárias para identificar os constituintes ativos responsáveis pela propriedade anti-inflamatória do óleo da jojoba.

## REFERÊNCIAS

ALOTAIBI, Saqer S. et al. Transcriptome Analysis of Jojoba (*Simmondsia chinensis*) during Seed Development and Liquid Wax Ester Biosynthesis. **Plants**, v.9, n. 5, p. 588, 2020.

CARE, Air et al. **The Wonders of Jojoba**.

HABASHY, Ramy R. et al. Anti-inflammatory effects of jojoba liquid wax in experimental models. **Pharmacological research**, v. 51, n. 2, p. 95-105, 2005.

LIN, Tzu-Kai; ZHONG, Lily; SANTIAGO, Juan Luis. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 1, p. 70, 2018.

MIWA, Thomas K. Structural determination and uses of jojoba oil. **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 61, n. 2, p. 407-410, 1984.

PAZYAR, N. et al. Jojoba in dermatology: a succinct review. **Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia**, v. 148, n. 6, p. 687-691, 2013.

PAZYAR, Nader et al. Skin wound healing and phytomedicine: a review. **Skin pharmacology and physiology**, v. 27, n. 6, p. 303-310, 2014.

RANZATO, Elia; MARTINOTTI, Simona; BURLANDO, Bruno. Wound healing properties of jojoba liquid wax: an in vitro study. **Journal of ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 443-449, 2011.

SANDHA, G. K.; SWAMI, V. K. Jojoba oil as an organic, shelf stable standard oilphase base for cosmetic industry. **Rasayan J Chem**, v. 2, n. 2, p. 300-306, 2009.

SANTOS, Ravelly L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011.

ZAGUE, Vivian et al. Avaliação do Efeito do Óleo de Jojoba na Regeneração Cutânea. **Acta Farm. Bonaerense**, v. 24, n. 1, p. 85-8, 2005.

# CAPÍTULO 12

## AUTOMEDICAÇÃO EM ADULTO

*Data de aceite: 23/07/2021*

### **Carla Carolina dos Santos Barros**

<http://lattes.cnpq.br/0375185419913262>  
Faculdade LS  
Brasília, DF

### **Thatyele de Oliveira dos Santos**

<http://lattes.cnpq.br/0793576708933054>  
Faculdade LS  
Brasília, DF

### **Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>  
Faculdade LS  
Brasília, DF

**RESUMO:** A automedicação vem crescendo a cada dia que passa, fazendo com que as pessoas se automediquem podendo ocorrer sintomas mais graves, interações medicamentosas ou até mesmo provocar uma intoxicação medicamentosa causando alguns danos mais graves na saúde do paciente. A prática da automedicação tem preocupado pelo fácil acesso aos produtos terapêuticos. O mau uso inadequado de substâncias e até mesmo drogas consideradas simples pela população, como os medicamentos de venda livre, tais como analgésicos, podem causar diversas consequências, como: reações de hipersensibilidade; resistência bacteriana; estímulo para a produção de anticorpos quando não for necessário; dependência do medicamento sem a precisão real; sangramentos gastrointestinais; dentre eles. Além disso, o alívio temporário dos sintomas pode paliar a doença de

base, que pode ser agravada. O farmacêutico tem um papel fundamental na orientação à população sobre o uso de medicamento. Além do mais é um profissional especializado para atuar em várias áreas, como na farmacologia, laboratório de análises clínica, em farmácias e drogarias é responsável por dispensar e orientar o uso correto. O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica baseadas nas plataformas de dados: Scielo, Pubmed e Google acadêmico, manuais e publicações federais como leis e resoluções.

**PALAVRAS-CHAVE:** Automedicação, venda indiscriminada de medicamentos, atenção farmacêutica, consequências da automedicação.

### ADULT SELF-MEDICATION

**ABSTRACT:** Self-medication is growing with each passing day, causing people to self-medicate and more serious symptoms, drug interactions or even causing drug intoxication may occur causing some more serious damage to the patient's health. The practice of self-medication has been concerned with easy access to therapeutic products. The improper misuse of substances and even drugs considered simple by the population, such as over-the-counter medications, such as pain relievers, can cause several consequences, such as: hypersensitivity reactions; Bacterial resistance; stimulating the production of antibodies when not needed; drug dependence without real precision; gastrointestinal bleeding; among them. In addition, temporary symptom relief can alleviate the underlying disease, which can be aggravated. The pharmacist has a fundamental role in guiding

the population on the use of medication. In addition, he is a professional specialized in various areas, such as pharmacology, clinical analysis laboratory, pharmacies and drugstores, he is responsible for dispensing and guiding the correct use. The present work is a bibliographic review based on the data platforms: Scielo, Pubmed and Google academic, manuals, and federal publications such as laws and resolutions.

**KEYWORDS:** Self-medication, indiscriminate sale of medications, pharmaceutical care, consequences of self-medication.

## 1 | INTRODUÇÃO

A automedicação é um procedimento caracterizado fundamentalmente pela iniciativa de um doente, ou de seu responsável, em obter ou produzir e utilizar um produto que acredita que lhe trará benefícios no tratamento de doenças ou alívio de sintomas. A automedicação inadequada, tal qual a prescrição errada, pode ter como consequência efeitos indesejáveis, enfermidades iatrogênicas e mascaramento de doenças evolutivas, mostrando um, problema a ser prevenido. É visível que o risco dessa prática está junto com o grau de instrução e informação dos usuários sobre medicamentos, bem como com a acessibilidade dos mesmos ao sistema de saúde (GONÇALVES et al., 2009).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define automedicação como o uso de produtos terapêuticos para obtenção da cura ou alívio sintomático de uma doença autolimitada, sem que estes tenham sido indicados por profissional prescrito (WHO 1998, APUD CORRÊA et al.,2012).

De acordo com Andrade e colaboradores (2044), o indivíduo idoso, quando sente dor ou mal-estar, resolve tomar medicamento por conta própria ou indicação de alguém, ao invés de procurar um atendimento especializado. Alguns fatores contribuem para essa atitude dos idosos, entre eles, a dificuldade que encontram em ter acesso a serviços médicos com facilidade. As propagandas de medicamentos na mídia são também grandes promotoras da automedicação, uma vez que passam a ideia de que não é necessário buscar auxílio para tomar um medicamento para os sintomas cotidianos, como dores.

Sá et al (2007) alega que as categorias terapêuticas mais utilizadas por aqueles que recorrem a uma receita médica antiga foram os anti-hipertensivos (55,3%), antidiabéticos (8,1%), antipiréticos (5,0%), anti-inflamatórios (3,5%) e ansiolíticos (3,7%). Dos participantes, 90,2% explicam o uso de medicamentos sem receita médica pelo fato de já o “conhecerem”. Entre aqueles que fazem uso de medicamentos sem receita médica houve predomínio dos analgésicos (30,0%), seguidos dos antipiréticos (29%).

A falta de profissionais de saúde capacitados, tanto por falta de iniciativas governamentais ou por uma política de saúde irregular, falha e inconstante, acaba prejudicando a orientação adequada sobre o uso correto dos medicamentos, porém com a falta de tais profissionais ocorrem índices elevados de intoxicações. Técnicas de marketing atraem usuários e favorecem a atualização inadequada de medicamentos por uma parcela

importante da população (MARGONATO et al., 2008).

De acordo com os dados divulgados pelo (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas) SINITOX do ano de 2013 informam que 28% das intoxicações registradas no Brasil foram através dos medicamentos, contra apenas 5,52% por agrotóxico agrícola e 2,42% por algum agrotóxico doméstico. Em relação aos óbitos os medicamentos estão em segundo lugar com 16,59% atrás apenas dos agrotóxicos agrícolas com 44,32% algo que deve ser olhado com mais atenção (SINITOX, 2013).

No Brasil, onde o acesso à saúde é difícil e grande parte da população não apresenta condições financeiras para custear um plano particular de saúde, o ato de se automedicar se torna comum, tornando-se uma questão até mesmo cultural (OLIVEIRA et al., 2011).

Outros aspectos podem ser apontados como indutores da automedicação no Brasil, como o não cumprimento da obrigatoriedade da prescrição no ato da dispensação, favorecendo a automedicação de fármacos que, legalmente, necessitam da apresentação da prescrição para a venda (SOUZA et al., 2008).

A atuação farmacêutica é vital para a adesão do paciente ao tratamento e a diminuição dos possíveis riscos que a automedicação pode levar, já que embora existam medicamentos isentos da obrigatoriedade de prescrição médica faz-se necessária de alguma forma, correta orientação, por profissional habilitado (SILVA et al., 2013), visto que o farmacêutico é o profissional capacitado para orientar, educar e instruir o paciente sobre todos os aspectos relacionados ao medicamento e que na maioria das vezes ele é o último profissional a ter contato direto com o paciente.

Os medicamentos são importantes no tratamento das doenças, sendo responsáveis pela melhora da qualidade de vida da população. Entretanto, sabe-se que seu uso indiscriminado pode acarretar riscos à saúde. A prática da automedicação tem preocupado pelo fácil acesso aos produtos terapêuticos e os potenciais danos dessa prática para a saúde (SCHWEIM H, ULLMANN et al., 2015).

A automedicação vem crescendo a cada dia que passa, fazendo com que as pessoas se automediquem podendo ocorrer sintomas mais graves, interações medicamentosas ou até mesmo provocar uma intoxicação medicamentosa causando alguns danos mais graves na saúde dos pacientes. A prática da automedicação tem preocupado pelo fácil acesso aos produtos terapêuticos (SCHWEIM H, ULLMANN et al., 2015).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a automedicação é a seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas e doenças autor referidos sem o aconselhamento do profissional de saúde qualificado para determinada função, compreendendo etapa do autocuidado (WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 1998).

A prática da automedicação muitas ocorre por ter difícil acesso à saúde pública custos de plano de saúde alto e até mesmo uma consulta médica. A automedicação pode levar a graves consequências em vez de melhor o que se está sentindo como intoxicação medicamentosa, overdose de fármacos, resistência bacteriana, podendo também dificulta

ou até mesmo atrasa o diagnóstico e a terapia correta caso o sintoma é causado por algo mais sério (WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 2000).

No Brasil, não obstante os casos de intoxicações envolvendo medicamentos e o elevado número de pessoas que os utilizam, poucos são os estudos que estimam a prevalência da automedicação e que investigam seus fatores associados (LEITE SN, VIEIRA M et al., 2008).

É importante aumentar a conscientização sobre os riscos do uso de medicamentos, esses produtos devem ser usados razoavelmente para reduzir riscos, efeitos adversos e possibilidade de envenenamentos. No Brasil, embora a Agência Nacional de Inspeção Sanitária (ANVISA) possua regulamentos sobre a compra e venda de medicamentos sem receita médica, não existem regulamentos ou diretrizes para as pessoas que usam esses medicamentos (DOMINGUES PHF, GALVÃO TF et al., 2015).

O fato de os medicamentos poderem ser comprados sem receita médica não permite que um indivíduo abuse do medicamento, ou seja, use a dosagem que mais lhe convém, de acordo com suas próprias instruções, e use-o quando achar conveniente. Dados europeus mostram que, em média, 5,6 pessoas por farmácia abusam de um determinado medicamento toda semana (LEITE SN, VIEIRA M et al., 2008).

Outro fator importante para minimizar a automedicação seria promover educação para saúde, com a finalidade de informar a população sobre os riscos de se automedicar e propiciar uma maior conscientização sobre o uso correto de medicamentos. Essas iniciativas são extremamente importantes, visto que o aumento dos riscos de intoxicação por automedicação, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, resulta em um grave problema de Saúde Pública. Podendo ser feito uma conscientização através de palestras e até mesmo panfletos informando os riscos que a população corre ao se automedicar, com isso pode ocorrer à diminuição de intoxicação por automedicação (CHEHUEN NETO et al., 2006).

O farmacêutico tem um papel fundamental na orientação à população sobre o uso de medicamento. Além do mais é um profissional especializado para atuar em várias áreas, como na farmacologia, laboratório de análises clínicas, em farmácias e drogarias é responsável por dispensar e orientar o uso correto. A atuação farmacêutica com relação à população no momento da dispensação do medicamento é significativa isso que os pacientes receberão sobre o uso da medicação, dosagem correta, duração do tratamento, riscos ou benefícios dependendo da situação será orientada a encontrar uma unidade de saúde (CHEHUEN NETO et al., 2006).

## **2 | MATERIAL (IS) E MÉTODOS**

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica baseadas nas plataformas de dados: Scielo, Pubmed e Google acadêmico, manuais e publicações federais como leis

e resoluções. Nesse estudo foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Automedicação, venda indiscriminada de medicamentos, atenção farmacêutica, consequências da automedicação.

É uma pesquisa descritiva com o estudo transversal utilizando o método de trabalho hipotético dedutivo, de abordagem qualitativa com procedimentos bibliográficos, sendo usada metodologia básica que busca gerar conhecimentos novos e investiga fatores associados à automedicação, com suas datas de publicação entre: 2013 e 2020.

### **3 | DESENVOLVIMENTO**

Este capítulo é destinado a apresentar uma visão geral sobre a automedicação e seus riscos. Inicialmente foi falado sobre a automedicação e em seguida foram abordadas sobre as consequências da automedicação e o papel do farmacêutico na garantia do combate contra a automedicação.

#### **3.1 Automedicação**

A automedicação é conceituada como o consumo de medicamentos de venda livre sem prescrição para aliviar sintomas ou tratar doenças e são reconhecidos como práticas de autocuidado. Este tópico está sendo muito discutido atualmente, no entanto, essa prática foi vivenciada por diferentes gerações. Desarmonia entre farmácia e clínica os acontecimentos em meados do século XX desencadearam uma luta pelo poder entre médicos e farmacêuticos.

Farmacêuticos relacionados às indicações de medicamentos podem-se dizer que este fenômeno a favor do uso indiscriminado de medicamentos de venda livre, e separando os sujeitos em dois aspectos: automedicação responsável pelas indicações de um profissional da saúde e a automedicação irresponsável (JESUS; YOSHIDA; FREITAS, 2013).

Para Schmid, Bernal e Silva (2010), o comportamento de automedicação inclui escolha e uso de medicamentos para tratar doenças ou sintomas autodiagnosticados e deve ser entendido como um dos elementos do autocuidado. Na verdade, é sobre adquirir ou produzir e consumir um produto que se acredita ser uma forma de curar a doença.

Para garantir a segurança, a eficácia e qualidade dos medicamentos, o uso racional e o acesso da população aos medicamentos essenciais, a Secretaria de Política de saúde do Ministério da Saúde, aprovou através da Portaria n 3.916 de 30 de outubro de 1998, a Política Nacional de Medicamentos.

Esta política reforça as diretrizes e os princípios que explicam legalmente quais são as responsabilidades dentro do sistema unificado de saúde, gestores das três esferas de governo, que atuam em parceria para a implementação e política que garantem o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo (POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS, 2000).

No Brasil, 79% das pessoas com mais de 16 anos admitem tomar medicamentos sem prescrição médica ou farmacêutica. O percentual é o maior desde que a pesquisa começou a ser feita pelo Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ). Em 2014, 76,2% diziam automedicar-se e em 2016, 72%.

### 3.2 Consequências da automedicação

Paracelso, que viveu de 1493 a 1541, afirmava que “a diferença do remédio para o veneno é a dosagem prescrita”. Portanto uma dose superior a do uso prescrito, ou não específico pode transformar um simples medicamento em um medicamento tóxico e perigoso (BRASIL, 2007). “Embora não seja um fenômeno único da modernidade, o consumo de medicamentos sem receita tornou-se uma prática comum na população brasileira de todas as idades” (ARRAIS, 1997; Apud BORTOLON; KARNIKOWSKI; ASSIS, 2007)

Quando ocorre a automedicação, existem riscos potenciais de reações adversas. Estas se constituem em importante embaraço para a área de saúde, determinando sofrimento e piora da qualidade de vida, ausência da confiança nos médicos, necessidade de exames diagnósticos e tratamentos adicionais e dificuldades no manejo de diferentes condições clínicas, além de aumento de custos, número de hospitalização, etapa de permanência no hospital e talvez mortalidade. Ainda, seu surgimento pode representar uso de medicamentos, não só durante ao tratamento de reação adversa em si, como também na sequência de um diagnóstico equivocado de nova patologia (FUCHS et al., 2006).

A automedicação é um fenômeno potencialmente prejudicial à saúde individual e coletiva, pois nenhum medicamento é inofensivo à saúde. O mau uso inadequado de substâncias e até mesmo drogas consideradas simples pela população, como os medicamentos de venda livre, tais como analgésicos, podem causar diversas consequências, como: reações de hipersensibilidade; resistência bacteriana; estímulo para a produção de anticorpos quando não for necessário; dependência do medicamento sem a precisão real; sangramentos gastrointestinais; dentre eles. Além disso, o alívio temporário dos sintomas pode paliar a doença de base, que pode ser agravada (MUSIAL et al. 2007).

Um exemplo de automedicação que tem preocupado os profissionais da saúde em todo âmbito é o uso indiscriminado de antibióticos. Antibióticos são fármacos que contém substâncias específicas que eliminam ou prevenir o crescimento de bactérias capazes de causar doenças ou sérios danos ao ser ao organismo (BRASIL, 2010).

Em muitos países, mais de 50% das prescrições são inapropriadas, 2/3 dos antibióticos usado sem receita, 50% das pessoas compram o medicamento para uso de um dia de tratamento e 90% das pessoas compram o medicamento para uso de três dias. O uso excessivo de antibióticos sem a devida atenção de suas indicações adequadas pode estender ao crescimento de cepas resistentes, ou seja, causar uma resistência ao antibiótico (HOLLOWAY, 2003 apud NICOLINI et. al, 2008).

### 3.3 O papel do farmacêutico no combate a automedicação

O profissional farmacêutico deve ser visto como um trabalhador da saúde, responsável por fornecer orientações técnicas confiáveis sobre medicamentos, baseadas no vasto conhecimento dessa classe profissional (SERAFIM et al., 2007).

As diretrizes curriculares nacionais para cursos de farmácia destacam os múltiplos conhecimentos que devem ser adquiridos pelo farmacêutico, envolvendo não apenas um caráter técnico, mas também habilidades em outros campos, como humanização (POSSAMAI; DECOREGGIO, et al., 2008).

A farmácia é atualmente a principal porta de entrada da saúde em nosso país, e o farmacêutico muitas vezes se encontra diante de um serviço hospitalar.

Assim, o farmacêutico, dentro dos limites de suas competências e de suas possibilidades, deve estar pronto para atuar adequadamente, realizando a assistência farmacêutica sempre a favor do paciente (GALATO et al., 2008)

De tal maneira, o farmacêutico, dentro de suas habilitações e possibilidades, deve estar preparado para atuar de maneira adequada, executando a atenção farmacêutica sempre a favor do paciente. A atenção farmacêutica é a ferramenta utilizada pelo profissional farmacêutico, com o objetivo de promover o uso racional de medicamentos e conscientizar a população sobre a importância dessa prática, justificando a necessidade da presença desse profissional em todas as farmácias e drogarias do país (SILVA et al., 2016).

Boa parte das farmácias brasileiras a partir de 2014 tem intensificado a prática dos serviços farmacêuticos dentro do estabelecimento e passaram a ter um espaço destinado ao atendimento personalizado do paciente pelo farmacêutico. A definição de consultório farmacêutico foi determinada por portarias do Conselho Federal de Farmácia (CFF), e publicadas no ano de 2013 (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2014).

O papel do farmacêutico é primordial no manejo dos microrganismos resistentes a antibióticos, é responsável pela orientação aos pacientes quanto ao uso correto do fármaco e sua função é contribuir para o Uso Racional de Antibióticos e combater a resistência bacteriana (PORTAL FARMACÊUTICO, 2010).

## 4 | CONCLUSÃO

Contudo, conclui-se que a automedicação é uma realidade mundial, e pode trazer riscos para a população. A procura de orientação do profissional farmacêutico e o uso adequado e racional dos medicamentos serão sempre melhores do que o uso indiscriminado de drogas. Sua assistência no esclarecimento das medicações para familiares e amigos e os esforços de farmácias, profissionais de saúde e agências governamentais podem reduzir nossas estatísticas de eventos adversos e tóxicos e melhorar a saúde de nossa população.

Este trabalho pretendeu também alertar a população dos riscos da automedicação

através da conscientização do uso de medicamentos de forma correta. O farmacêutico é o profissional habilitado como especialista em medicamentos, tem caráter essencial na promoção do seu uso racional e cabe a ele, atuar perante a população em diversas maneiras como: orientar, oferecer atenção farmacêutica a população, capacitar, prestar atenção primária à saúde e assistência farmacêutica de qualidade.

## REFERÊNCIAS

ANDRADE, M.A.; SILVA, S.V.M.; FREITAS, O. **Assistência farmacêutica como estratégia para o uso racional de medicamentos em idosos**. 2004.

ARRAIS, P. S. et al. **Perfil da automedicação no Brasil**, 1997.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. Lei 13.021/2014. Dispõe sobre o **exercício das atividades farmacêuticas garante o uso racional de medicamentos e combate com eficiência a automedicação**. Ministério da Saúde, Brasília, 2014

CHEHUEN NETO, José Antônio et al. **Automedicação entre Estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora**. Hurevista, Juiz de Fora, v.32, n.3, p.59-64, jul./set. 2006.

Domingues PHF, Galvão TF, Andrade KRC, Sá PTT, Silva MT, Pereira MG. **Prevalence of self-medication in the adult population of Brazil: a systematic review**. Rev Saude Publica. 2015;49:36.

FUCHS et al, 2006. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional** .3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GALATO, D. et al. **A dispensação de medicamentos: uma reflexão sobre o processo para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados a farmacoterapia**. Rev. bras. ciênc. farm., São Paulo, v. 44, p. 465-475, jul./set. 2008.

<https://www.ictq.com.br/pesquisa-do-ictq/871-pesquisa-automedicacao-no-brasil-2018>

[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302001000400001](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000400001)

JESUS, A. P. G. A. S.; YOSHIDA, N. C. P.; FREITAS J. C. A.. **Prevalência da Automedicação entre acadêmicos de farmácia, medicina, enfermagem e odontologia**. Revista Estudos, Goiânia, v. 40, n. 2, p. 151-164, jun, 2013.

Leite SN, Vieira M, Veber AP. **Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina**. Cien Saude Colet. 2008 abr;13 supl:793-802.

MARGONATO, F. B.; THOMSON, Z.; PAOLIELLO, M. M. B. **Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 24, n. 2, p. 333 - 341, 2008.

MUSIAL Castro, D.; Santos Dutra, J.; Alexandrino Becker, T.. **A automedicação entre os brasileiros**. SaBios-Revista de Saúde e Biologia, América do Norte, 229 12 2007.

NICOLINI, et. al. **Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo.** Ciênc. Saúde coletiva, v. 13, p. 689-696, 2008. Disponível em:<[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232008000700018](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000700018)>.

OLIVEIRA, A.L.M.; PELÓGIA, N.C.C. **Cefaleia como principal causa de automedicação entre os profissionais de saúde não prescritores.** Revista Dor, vol. 12, nº 2, p. 99-103, 2011.

**POLÍTICA NACIONAL DE MEDICAMENTOS, 2000.**

PORTAL FARMACÊUTICO: **Papel do Farmacêutico, 2010.** Disponível em:<<http://pfarma.com.br/noticia-setor-farmacaceutico/legislacao-farmacaceutica/387-rdc-44-2010-antibioticos.html>>.

POSSAMAI, F. P.; DACOREGGIO, M. S. **A habilidade de comunicação com o paciente no processo de atenção farmacêutica.** Trab. educ. saúde, Rio de Janeiro, v. 5, p. 473-490, 2008.

SÁ, M.B.; BARROS, J.A.C.; SÁ, M.P.B.O. **Automedicação em idosos na cidade de salgueiro-pe.** Rev. Bras. Epidemiol. 2007; 10(1): 75-85. Recife-PE.

SCHMID, B.; BERNAL, R.; SILVA, N. N. **A automedicação em adultos de baixa renda no município de São Paulo.** Revista Saúde Pública, São Paulo, v. 44, n. 6, 2010.

Schweim H, Ullmann M. **Media influence on risk competence in self-medication and self-treatment.** Ger Med Sci. 2015 Jul;13:1-14

SERAFIM, E. O. P. et al. **Qualidade dos medicamentos contendo dipirona encontrados nas residências de Araraquara e sua relação com a atenção farmacêutica.** Rev. Bras. Cienc. Farm., São Paulo, v. 43, p. 127-135, jan./mar. 2007.

SILVA, Maria Laura Maciel da; PINHEIRO, Paulo César. **A Educação Química e o Problema da Automedicação: Relato de Sala de Aula.** Química nova na escola, v. 35, n. 2, p. 92-99, 2013.

SILVA, N. H.; MARIANO, I. V.; BRUM, H. C. C.; CHAUD, L. C. S. **Atuação do farmacêutico quanto à prestação de serviços e à prescrição farmacêutica em farmácias de Pindamonhangaba – SP.** Revista Ciência e Saúde; v. 3, n. 1, p. 16-23, 2016.

SINITOX. **Sistema Nacional de Informação Tóxico Farmacológica.** Rio de Janeiro; 2013.

Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas. Tabela: **casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e sexo:** Brasil, 2011 [Internet]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2011.

World Health Organization. **The role of the pharmacist in self-care and self-medication [Internet].** Geneva: World Health Organization; 1998 [cited 2016 Dec 13]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip32e/whozip32e.pdf>.

<https://www.ufrgs.br/farmacologica/2018/06/24/um-pouco-sobre-a-automedicacao/>

<<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v31n1/2212.pdf>>>

# CAPÍTULO 13

## BIOTECNOLOGIA - DIAGNÓSTICO, CONTROLE E BIOFÁRMACOS

Data de aceite: 23/07/2021

### **Lustarllone Bento de Oliveira**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8523196791970508>

### **Letícia Sousa do Nascimento**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga Sul  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/5636241274384937>

### **Brenno Willians Hertel de Sousa**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga Sul  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/6850574524150132>

### **Axell Donelli Leopoldino Lima**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/8223765221726379>

### **Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

### **Melissa Cardoso Deuner**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/1858895763510462>

### **Henrique Didó Jacobina**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/5675561963622706>

### **Darlyane Viana de Oliveira**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga Sul  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/5071065471870661>

### **Laércia Cardoso Guimarães Axhcar**

Centro Universitário Projeção  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/4129610671023615>

### **Nara Rubia Souza**

Faculdade LS/Escola Técnica  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/5393031755510188>

### **Juliana Paiva Lins**

Faculdade Anhanguera de Brasília  
Unidade Taguatinga  
Taguatinga, DF  
<http://lattes.cnpq.br/0577086161279377>

### **Erica Carine Campos Caldas Rosa**

Centro Universitário ICESP  
Brasília, DF  
<http://lattes.cnpq.br/5179075026961554>

**RESUMO:** O artigo teve como objetivo apresentar a importância da Biotecnologia para a produção de medicamentos como antirretrovirais, vacinas tradicionais e de DNA, anticorpos monoclonais,

biofármacos, enzimas microbianas e outros produtos. De acordo com os resultados, pode-se dizer que o surgimento desta tecnologia contribuiu consideravelmente para facilitar a detecção de doenças de forma mais rápida e com maior exatidão, através do desenvolvimento de testes rápidos, por exemplo. Conclui-se que processos biotecnológicos são de grande valia para a contenção de doenças infectocontagiosas, tais como o HIV, a sífilis e o Covid-19, além de outras enfermidades não apenas de cunha viral, mas também bacterianas. Com o aperfeiçoamento das técnicas já existentes e o desenvolvimento de novas, podem contribuir até mesmo para a prevenção ou diminuição da mortalidade ocasionada por diversas patologias.

**PALAVRAS-CHAVE:** Biotecnologia, doenças infectocontagiosas, doenças virais, antiretrovirais, SARS-CoV-2.

## BIOTECHNOLOGY - DIAGNOSIS, CONTROL AND BIOPHARMACEUTICALS

**ABSTRACT:** The article aimed to present the importance of Biotechnology for the production of drugs such as antiretroviral drugs, traditional and DNA vaccines, monoclonal antibodies, biopharmaceuticals, microbial enzymes and other products. According to the results, it can be said that the emergence of this technology has contributed considerably to facilitate the detection of diseases more quickly and with greater accuracy, through the development of rapid tests, for example. It is concluded that biotechnological processes are of great value for the containment of infectious diseases, such as HIV, syphilis and Covid-19, in addition to other diseases not only of viral wedge, but also bacterial. With the improvement of existing techniques and the development of new ones, they can even contribute to the prevention or reduction of mortality caused by various pathologies.

**KEYWORDS:** Biotechnology, infectious diseases, viral diseases, antiretroviral, SARS-CoV-2.

## 1 | INTRODUÇÃO

O ano de 2020 decorreu de maneira bastante caótica a nível mundial. Uma doença infectocontagiosa – covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, principal protagonista deste cenário, modificou drasticamente a vida de toda a humanidade. Dentro desse contexto, o uso de processos biotecnológicos pode ser uma ferramenta bastante útil para revolucionar a ciência e alcançar o desenvolvimento de fármacos para a terapia desta e de outras patologias, e até mesmo para a criação de um método capaz de preveni-la. Porém, a biotecnologia não é algo novo. De acordo com o Ministério do Meio Ambiente, técnicas de biotecnologia vêm sendo utilizadas há mais de cinco mil anos na produção de vinhos e pães, além de outras práticas como extração e transformação de inúmeros produtos. Babilônios, romanos, chineses, gregos e egípcios contribuíram muito para o surgimento e desenvolvimento dessas tecnologias. Na antiguidade, antes do avanço da Ciência e das técnicas biotecnológicas, a biotecnologia era utilizada de forma empírica, visto que a importância de microrganismos em diversos métodos era desconhecida (LUMEN, SILVA, Y. Y, 2018). Por muito tempo os agentes responsáveis pela fermentação ficaram ocultos por não serem conhecidos, mas a Biotecnologia já era muito empregada por diversos povos,

mesmo sem entenderem esses mecanismos. O fenômeno do processo de fermentação foi desvendado através dos estudos de Louis Pasteur, além de diversas experiências realizadas. Além disso, a estrutura do DNA foi reconhecida em 1953, por James Watson e Francis Crick. Posteriormente, eles puderam isolar as enzimas de restrição, algo que foi essencial para o desenvolvimento da tecnologia de DNA recombinante. Após esse período de evolução e com a descoberta desta técnica, foi possível a produção de células artificiais capazes de gerar proteínas já existentes na natureza ou outras novas (REIS, Carla et al, 2009).

## **2 | BIOTECNOLOGIA E AS CIÊNCIAS ASSOCIADAS À SUA EVOLUÇÃO**

A Biotecnologia envolve conhecimentos atrelados às Ciências e Tecnologia, como Engenharia, Biologia e Química. É dividida em Biotecnologia Clássica ou Tradicional, e a Moderna. A primeira utiliza organismos vivos na forma em que são encontrados no meio ambiente. A segunda faz uso de organismos vivos que foram modificados através de técnicas de engenharia genética ou DNA recombinante. Manipulam agentes biológicos a partir de inúmeras tecnologias, gerando então produtos de bens e de serviços. Através delas, é possível modificar células, moléculas, organismos, plantas e animais. Possuem aplicações importantes em diversas áreas, tais como na saúde, na agricultura, na indústria alimentícia, no meio ambiente (produtos transgênicos), na pecuária, entre outras. Na saúde, envolvem Tecnologias de DNA recombinante, que permitem a manipulação do DNA para a obtenção de produtos terapêuticos, além de contribuir para a compreensão da causa de várias doenças (DIMASI, J. A. & GRABOWSKI, H. G., 2007).

### **2.1 Biotecnologia: as primeiras biomoléculas sintetizadas**

Anteriormente ao surgimento desta tecnologia, as proteínas eram produzidas a partir de fontes inalteradas ou naturais. As primeiras insulinas foram elaboradas utilizando-se pâncreas de porcos ou bois e apresentavam menor eficiência de ação. Os hormônios de crescimento eram fabricados por meio da glândula pituitária de corpos mortos. Com o aparecimento desta técnica, é possível isolar o DNA em laboratório para produzir a substância de interesse, inserindo-o em um microrganismo (como uma bactéria) e fazer uma espécie de clonagem molecular. A eritropoietina, o interferon, fatores de coagulação VIII e IX e vacinas são exemplos de produtos comerciais obtidos através do emprego de DNA recombinante. Por outro lado, existem os Anticorpos Monoclonais, que são produzidos por células sintéticas conhecidas como hibridomas. São construídas mediante a associação de cópias de linfócitos com células tumorais. Tais anticorpos podem ser produzidos em escala industrial. São usados no tratamento de diversas doenças, como determinados tipos de câncer e permitem ainda a realização de diagnósticos. Foram elaborados por Kohler e Milstein em 1975 (DIMASI, J. A. & GRABOWSKI, H. G., 2007).

## 2.2 Biotecnologia e PCR: avanço no campo de diagnóstico

Outro invento significativamente relevante da área Biotecnológica é a reação em cadeia da polimerase (PCR), técnica envolvendo conhecimentos em biologia molecular, que tem como característica a replicação do DNA. Foi desenvolvida por Kary Mullis em 1993. A partir dela, várias cópias de regiões específicas do DNA podem ser geradas, aumentando então o volume de material para que diversas análises possam ser feitas. O processo consiste em três etapas, que são: desnaturação do DNA genômico (sequência completa de material genético); anelamento ou hibridização e extensão para a duplicação e formação de uma nova fita (LUMEN, SILVA, Y. Y, 2018).

## 2.3 Biotecnologia e Clonagem: da polêmica aos estudos em biologia molecular

Clones são indivíduos geneticamente idênticos e que se originaram a partir de uma mesma célula. Essa técnica possui inúmeras aplicações em Biotecnologia, pois permite a construção de mapas genéticos e a formação de sequência de genomas, entre outras. Apesar de os testes terem sido iniciados na década de 1950, só se tornou largamente conhecida após a clonagem da ovelha Dolly, em 1997. Surpreendentemente, Dolly não foi produzida a partir de um embrião, e sim do material genético de uma célula já desenvolvida. Outra denominação para a técnica que foi responsável por originar a Dolly é transferência de núcleo, que inclusive foi utilizada para a clonagem de muitos outros animais após isso. O procedimento ocorre por meio da inserção do núcleo de uma célula somática em um óvulo, cujo núcleo foi removido anteriormente. É algo mais aprimorado e complexo. A forma mais acessível de se obter um clone é através da clonagem de embrião. É um processo que ocorre in vitro, gerando gêmeos univitelinos, ou seja, exatamente iguais. Dentro do contexto da área médica, a clonagem terapêutica é uma ferramenta bem mais significativa e serve para produzir células-tronco. Através dela é possível fabricar tecidos e órgãos. O processo é efetuado mediante a troca do núcleo de um óvulo pelo núcleo de uma célula adulta (ou somática), sem que haja implantação (REIS, Carla et al, 2009).

Células-tronco são células capazes de se diferenciar em diversos tipos de células, além de possuírem capacidade de autorrenovação. Devido à sua grande importância e possíveis aplicações, têm sido estudadas para que possam ser utilizadas de diversas formas terapêuticamente, como um auxílio no tratamento de doenças. Os principais tipos de células-tronco são provenientes da medula óssea ou do cordão umbilical (tecidos maduros), que dão origem a apenas determinados tecidos. Já as células-tronco embrionárias são pluripotentes, ou seja, possuem a capacidade de se diferenciar em praticamente qualquer tecido (GUIMARÃES, M, 2009).

## 2.4 Biotecnologia e a produção de Biofármacos

Os Biofármacos são proteínas produzidas por intermédio de anticorpos monoclonais ou tecnologia de DNA recombinante. Podem ser obtidos a partir de tecidos, órgãos, fluidos

ou microrganismos e são diferentes dos fármacos produzidos de forma convencional. Existem os biofármacos de primeira geração, cujas proteínas são muito similares aos naturais, e os de segunda geração que são mais recentes. Estes são caracterizados por apresentarem proteínas diferentes dos naturais, com propriedades terapêuticas distintas. Com isso, pode ser possível manter controle sobre o tempo de duração do efeito. Os biofármacos que são gerados a partir de anticorpos monoclonais possuem a vantagem de serem mais específicos e seletivos, de maneira a evitar efeitos não desejáveis em outros tecidos ou células. As versões iniciais de anticorpos monoclonais utilizadas para esse fim eram originadas através de células de ratos (murinos), mas ao serem introduzidas no organismo humano eram rejeitados, visto que eram reconhecidos como antígenos. Para amenizar essa resposta, a fabricação evoluiu para anticorpos mais semelhantes aos humanos. Anticorpos monoclonais são utilizados principalmente no diagnóstico de doenças infecciosas e para alcançar de forma seletiva as células cancerígenas. Além disso, podem ser úteis no tratamento de doenças autoimunes e rejeição de órgãos transplantados. Com relação a testes diagnósticos, a biotecnologia permitiu a redução nos custos, sendo possível utilizar uma pequena amostra de sangue, por exemplo. Existem também os testes rápidos, que são simples e fáceis de serem realizados e os testes portáteis, que apresentam rápida execução de maneira que não seja necessário enviar a laboratórios, auxiliando também no diagnóstico precoce. Logo, o tratamento pode ser decidido pelo médico de imediato. Os procedimentos atuais são de baixo custo e não invasivos (OLIVEIRA, V. K. S., 2006).

### **31 O PAPEL DA BIOTECNOLOGIA NO CONTROLE DE DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS**

Vários aspectos tornam necessário o desenvolvimento de técnicas novas e aprimoradas, que sirvam de suporte para o controle de doenças. Muitas das práticas existentes são ineficientes nesse sentido, como por exemplo, o uso irracional de antibióticos, resultando no surgimento de resistência do patógeno contra o fármaco. Dessa forma, é imprescindível a descoberta e produção de novos medicamentos que sejam eficientes contra cepas bacterianas que apresentem tal resistência a antibióticos já existentes. Um dos mecanismos de resistência a antibióticos é a transferência de genes entre bactérias. Nesse contexto, a Biotecnologia pode ser um instrumento potente para a elaboração de novos medicamentos, mais eficientes (UNINTER, FERREIRA, B., 2017).

Um exemplo atual é a Vancomicina, antibiótico que foi aperfeiçoado com o acréscimo de dois novos mecanismos de ação. Por outro lado, existem ainda os problemas relacionados ao desenvolvimento de tratamentos antivirais, devido à rápida propagação do vírus e enfraquecimento do sistema imune. Isso dificulta o estudo de fármacos que possam ser utilizados como uma cura para doenças virais, sendo preciso também o uso de terapias combinadas. Tanto as bactérias quanto os vírus são patógenos que possuem enormes taxas de mutações. (BLAIR, J. M. A. et al., 2014).

Os retrovírus são uma espécie viral que se caracteriza por possuir o RNA como material genético, junto com uma enzima denominada transcriptase reversa. Quando uma pessoa é infectada por retrovírus, ele associa seu material genético com o da célula humana. Isso ocorre através da enzima citada anteriormente, que permite a produção de DNA a partir de RNA. Primeiramente, o vírus entra na célula hospedeira e insere o material genético, para poder realizar a transcrição. Após esse processo, o DNA produzido através da transcrição é incorporado ao do hospedeiro, possibilitando a replicação do vírus. Doenças causadas por este patógeno podem ser transmitidas hereditariamente e aumentar ainda mais a propagação do mesmo.

O HIV (vírus da imunodeficiência humana) é o exemplo mais comum de enfermidade causada por retrovírus e apresenta alta taxa de mortalidade. Provoca uma diminuição acentuada na eficácia da atividade imunológica, enfraquecendo o sistema imune de forma crônica e contínua. Nos últimos anos, a qualidade de vida das pessoas infectadas por HIV melhorou bastante, por conta do uso de novos fármacos associado ao tratamento tradicional. Isso tornou possível a recuperação do sistema imune. A Terapia Antirretroviral ou ART é o tratamento habitual para HIV, em que fármacos convencionais são utilizados. É possível fazer uma combinação desse tratamento com no mínimo três medicamentos, que podem ser prescritos dependendo do quadro que o paciente apresenta. Essa combinação é chamada de Terapia Antirretroviral Altamente Ativa ou HAART (UNINTER, FERREIRA, B., 2017)

Os tratamentos existentes para HIV não são capazes de curar a doença e nem de exterminar o vírus, mas sim de retardar ou impedir sua multiplicação. Deste modo, as células imunes do indivíduo podem se recuperar, contribuindo ainda para o prolongamento do seu tempo de vida. Por essa razão, é indispensável o estudo e a produção de novas drogas ou o aperfeiçoamento daquelas já existentes. No decorrer deste artigo, serão apresentadas novas abordagens da terapia contra retrovírus, cujo desenvolvimento só foi possível graças à tecnologia biomolecular e bioquímica. Além disso, serão apontadas também as melhorias de fármacos tradicionais.

No que se refere à produção de antibióticos ou antibacterianos, as metodologias tradicionais não são muito eficientes, além de gastarem muito tempo. Sendo assim, as ferramentas biotecnológicas podem ser uma ótima alternativa. Existem diversas opções, como o cultivo em sistemas utilizando a fermentação, estímulo de cepas, fermentações mistas para induzir a produção de enzimas e a utilização de técnicas ômicas, visando compreender melhor o microrganismo (UNINTER, FERREIRA, B., 2017)

## **4 | A BIOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO E MELHORAMENTO DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRAIS**

A análise genética do indivíduo portador de HIV é essencial para auxiliar na

compreensão mais detalhada da doença, já que revela a vulnerabilidade e indica as possíveis etapas de desenvolvimento do vírus de acordo com o tipo de gene, ajudando ainda no entendimento dos resultados de testes de fármacos. De acordo com estudos realizados em relação ao genoma, os genes HLA-A, B e C apresentam funções que contribuem no reconhecimento do vírus por células que tenham contato com o antígeno e na defesa do organismo contra o mesmo. A capacidade dos linfócitos citotóxicos T de reconhecimento de antígenos pode ser influenciada pelos genes HLA de classe I. Outras variantes dos genes também exercem influência sobre o número de linfócitos CD4+ T. As distinções genéticas por conta da raça são outro fator que podem exercer influência sobre o nível de vulnerabilidade com relação à doença e à sua evolução no organismo do indivíduo. Considerando todos esses aspectos, é válido afirmar que o genoma apresenta elevada importância para que seja possível compreender as características da enfermidade causada por retrovírus em cada pessoa, visto que aponta quais são as predisposições e os alvos, sendo então essencial seu estudo por meio da área biotecnológica (DEAN, L., 2015).

A escolha adequada dos fármacos para o tratamento é realizada através da análise dos genes envolvidos, para que tais drogas possam ser aperfeiçoadas ou escolhidas para determinados pacientes. O medicamento Abacavir é um exemplo – interfere na funcionalidade do gene HLA-B, mas isso pode resultar em acentuados efeitos adversos. É um fármaco tradicional que comumente constitui o coquetel anti-HIV e é equivalente a um nucleosídeo, tendo como metabólito ativo o carbovir trifosfato. Este inibe competitivamente o substrato da transcriptase reversa, conhecido como deoxiguanosina. Logo, impossibilita sua ação e conseqüentemente, a transformação do RNA viral em DNA, sendo um auxílio ainda na fase inicial da enfermidade. Em testes realizados, foram citadas reações de hipersensibilidade ao medicamento, e a continuidade do uso nesses casos resultou em graves sintomas. Isso ocorreu devido à interação entre o Abacavir e o alelo HLA-B\*57:01, gerando uma resposta imune exacerbada por conta de uma alteração em biomoléculas de aminoácidos levadas a linfócitos T (DEAN, L., 2015).

Por conta disso, a Food and Drug Administration tornou o uso do medicamento restrito, de forma que a existência do alelo HLA-B\*57:01 deve ser investigada em cada indivíduo. O estudo deste gene é fundamental para que o risco de reações adversas nos pacientes seja diminuído e para que os tratamentos sejam eficientes e inerentes a cada um, dependendo da situação. Outros tipos de reações adversas podem ser mensuradas por proteínas que estejam envolvidas na metabolização e excreção dos medicamentos. Os estudos de tais proteínas também podem auxiliar no aperfeiçoamento do fármaco. Grande parte dos medicamentos têm as funções de biotransformação e eliminação aceleradas pelas CYPs (enzimas do citocromo P450), incluindo os antirretrovirais (KANDEL, S. E.; LAMPE, J. N., 2014).

O ramo da Biotecnologia apresenta um interesse característico no estudo de enzimas, nos aspectos relacionados ao seu funcionamento e produção, sendo as CYPs e

suas interações objetos importantes de estudo. Isso pode contribuir quanto à otimização dos antirretrovirais e redução dos efeitos não desejáveis. Um exemplo é o estudo da metabolização de outro medicamento convencionalmente administrado em Terapias Antirretrovirais Altamente Ativas (HAARTs) (ZULFIQAR, H. F.; JAVED, A.; SUMBAL. et al, 2017).

O Rilpivirina é um fármaco não nucleosídico que possui a função de inibir a transcriptase reversa não competitivamente. Sendo assim, seu objetivo é agir impedindo a replicação viral. Porém, não afeta a DNA polimerase mitocondrial e nem as DNA polimerases dos humanos, sendo mais eficaz no aspecto de genética do que os outros antirretrovirais não-nucleosídicos produzidos anteriormente, como o Nevirapine e o Efavirenz. Portanto, as mutações e possíveis modificações que o retrovírus apresente resultando na sua resistência, não poderão prejudicar a eficácia do fármaco. Entretanto, a Rilpivirina continua sendo estudada por meio de testes *in vitro* utilizando microssomos hepáticos e experimentos com o citocromo P450, para compreender melhor sua metabolização. São utilizadas ainda técnicas de espectrometria de massa e cromatografia. O estudo deste fármaco configura o princípio do processo de aperfeiçoamento, tendo como objetivo a redução das reações adversas. Além de estudar, a Biotecnologia é capaz de separar compostos e produzir inúmeras cópias para que novos medicamentos possam ser desenvolvidos. Um exemplo de bioproduto com potencial antirretroviral que vem sendo estudado é o Alternariol 5-O-metil éter, substância proveniente do fungo *Colletotrichum sp.* É um provável inibidor de uma enzima primordial para que o retrovírus sofra mutações e possa se replicar – a enzima integrase viral (IN). A IN é um alvo relevante para fármacos antirretrovirais (UNINTER, FERREIRA, B.,2017).

Outras drogas que apresentam este mesmo alvo já foram produzidas, de primeira e segunda geração. Porém, as de primeira geração ainda estão sendo otimizadas com relação a aspectos genéticos e o surgimento de resistência, e as de segunda geração, no que diz respeito ao desenvolvimento de resistência. Por outro lado, novos compostos que sejam capazes de inibir a IN estão sendo buscados. De acordo com testes e experimentos, o Alternariol 5-O-metil éter apresenta a capacidade de inibir a IN e modificações que medicamentos desenvolvidos anteriormente não apresentam. Por consequência, é válido afirmar que no futuro, tal fármaco e outras substâncias análogas poderão constituir uma classe nova de drogas anti-HIV (LUMEN, SILVA, Y. Y, 2018).

## 5 | VACINAS E TESTES RÁPIDOS

Vacinas são um meio de produzir imunidade e resistência contra doenças, visando estimular a produção de determinados anticorpos. Sua produção deve assegurar um nível bastante elevado de segurança, eficácia e estabilidade, já que serão aplicadas em um grupo amplo de pessoas (FORDE, Gareth, 2005).

As vacinas são classificadas em três gerações, sendo diferenciadas através da forma com que o antígeno vacinal é preparado. As de primeira geração apresentam o patógeno completo, porém atenuado (enfraquecido) ou inativado. Além disso, podem ser utilizados microrganismos de outros hospedeiros, que não são patogênicos. Pode ser citada como exemplo a vacina contra a tuberculose, que é baseada em bactérias isoladas de bovinos - *Mycobacterium bovis* (BCG), e a vacina contra varíola, cujo vírus é isolado também de bovinos. Ainda nesse grupo, podemos destacar as vacinas contra poliomielite, coqueluche, adenovírus, sarampo e rubéola (DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luís Carlos de Souza, 2010). A respeito das vacinas de segunda geração, são produzidas utilizando-se tecnologia de DNA recombinante, podendo ser mais eficazes e seguras. São feitas empregando-se um vetor (molécula transportadora) na qual o antígeno é inserido, como um vírus de virulência baixa (LUMEN, SILVA, Y. Y, 2018). Destacam-se as vacinas denominadas acelulares, produzidas a partir de toxinas inativadas e purificadas (toxoides) e também proteínas, como as vacinas contra hepatite B, antitetânica, antidiftérica, entre outras (DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luís Carlos de Souza, 2010). Por último, existe a terceira geração, que é a mais atual e apresenta uma particularidade que a diferencia – o DNA do patógeno é inserido de modo direto no músculo do indivíduo. Esse DNA é espalhado nas células musculares e ao ser absorvido, é expresso pelas células resultando na resposta imune (FORDE, Gareth, 2005). São conhecidas como vacinas gênicas ou de DNA e sua descoberta aconteceu de maneira empírica em 1990 (LUMEN, SILVA, Y. Y, 2018). Na tabela 1, encontra-se em destaque as vacinas produzidas pela biotecnologia.

Tipo vacinal	Biotecnologia/estratégia de ação	Vacinas
Vacinas de subunidades.	Produção de proteínas recombinantes em sistemas heterogêneos.	HPV, pertússis acelular e Hepatite B.
Patógenos atenuados bivalentes.	Manipulação genética para inserção de genes que codifiquem antígenos.	BCG, Dengue, <i>Salmonella typhi</i> , Adenovírus.
Vacinas de DNA	Imunização com <i>Plasmídeos</i> recombinado.	Vacina contra melanoma – disponível para cães.

Tabela 1 – Principais contribuições da biotecnologia no desenvolvimento de vacinas.

Fonte: DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luís Carlos de Souza. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. Estud. av., 2010.

Sobre testes rápidos, apresentam metodologia simplificada e facilitam o diagnóstico de doenças, além de possibilitarem o tratamento precoce. Dentre eles, podemos citar os testes rápidos para sífilis e HIV. O vírus da AIDS e a sífilis são fatores patogênicos que podem ser passados para o feto durante a gestação, sendo possível preveni-los através

desses métodos (LOPES, Ana Cristina Martins Uchoa et al., 2016).

## 6 | COVID-19 E TESTES SOROLÓGICOS

O teste RT-PCR é considerado padrão ouro para diagnosticar a COVID-19. Porém, na sua ausência e dependendo da situação, é possível utilizar os testes sorológicos. Tais testes são capazes de identificar a presença do vírus de duas formas: através da detecção dos antígenos virais ou de anticorpos. Entretanto, o RT-PCR apresenta maior eficácia (DIAS, V. M. C. H., 2020). Os métodos tradicionais que já existem no Brasil são os de busca de IgA e IgG por ELISA e busca de IgM e IgG através de quimioluminescência. As metodologias mais atuais permitem a detecção apenas de IgG ou de anticorpos totais por meio de eletroquimioluminescência. Os testes sorológicos são divididos em dois grupos: aqueles que utilizam métodos imunocromatográficos, chamados de testes rápidos e os testes sorológicos que empregam técnicas tradicionais, utilizando metodologias de quimioluminescência, ensaios imunoenzimáticos (ELISA) ou metodologias de eletroquimioluminescência (DIAS, V. M. C. H., 2020). Como já foi explanado anteriormente, os testes rápidos são mais práticos, fáceis e podem ser realizados no próprio local em que a coleta foi feita. Seu desempenho é melhor quando as amostras utilizadas são de plasma ou soro. Além disso, os resultados são recebidos em menor quantidade de tempo. Já os testes sorológicos tradicionais são efetuados somente em laboratórios e os resultados podem sair no período mínimo de 24 horas. Diferente dos testes rápidos, detectam não apenas a presença de anticorpos IgM e IgG, mas também de IgA (DIAS, V. M. C. H., 2020).

## 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Biotecnologia possui enorme importância para a produção de medicamentos como antirretrovirais, vacinas tradicionais e de DNA (que evitam significativamente infecções por diversos patógenos), eritropoietina, interferon, fatores de coagulação VIII e IX, anticorpos monoclonais, biofármacos, enzimas microbianas, testes rápidos, e outros produtos. Possibilitou ainda a descoberta de novas drogas e estudos relacionados a genes que podem influenciar no resultado da terapia com determinados fármacos. Por outro lado, tornou possível o estudo de diversos medicamentos como antibióticos e antirretrovirais, de forma a dar início à sua otimização. Desta forma, podemos afirmar que processos biotecnológicos são de grande valia para a contenção de doenças infectocontagiosas, tais como o HIV, a sífilis e o Covid-19, além de outras doenças não apenas de cunho viral, mas também bacterianas. Com o aperfeiçoamento das técnicas já existentes e o desenvolvimento de novas, permitem uma maior prontidão no diagnóstico e possibilitam a antecipação do tratamento, contribuindo até mesmo para a prevenção ou diminuição da mortalidade ocasionada por diversas patologias.

## REFERÊNCIAS

REIS, Carla et al. **Biotechnology para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, n. 29, p. 359-392, mar. 2009.

DIAS, V. M. C. H. **Testes Sorológicos para COVID-19: Interpretação e Aplicações Práticas. J. Infect. Control**, v. 9, n. 2, p. 01-12, 2020.

DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luís Carlos de Souza. **Biotechnology aplicada ao desenvolvimento de vacinas. Estud. av.**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 19-30, 2010.

LOPES, Ana Cristina Martins Uchoa et al. **Implantação dos testes rápidos para sífilis e HIV na rotina do pré-natal em Fortaleza - Ceará. Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 69, n. 1, p. 62-66, fev. 2016.

LUMEN, SILVA, Y. Y. **Biotechnology e vírus: avanços e aplicações na saúde humana. v. 27, n. 2, p. 119-126, 2018.**

OLIVEIRA, V. K. S. **Principais aplicações da biotecnologia na medicina. Rev. Eletrôn. De Farm.**, v. 3, n. 2, p. 1-2, 2006.

UNINTER, FERREIRA, B. **Antibióticos e antirretrovirais: uma abordagem biotecnológica. Rev. Saúde e Desenv.**, v. 11, n. 9, p. 1-13, 2017.

DIMASI, J. A. & GRABOWSKI, H. G. **"The cost of biopharmaceutical R&D: Is biotech different?". Managerial and Decision Economics**, n. 28, p. 469-479, 2007.

GUIMARÃES, M. **"Novas ramificações: brasileiros dominam técnica para transformar células adultas em embrionárias". Pesquisa Fapesp**, n. 156, fev. 2009.

FORDE, Gareth. **"Rapid response vaccines – does DNA offers a solution?". Nature Biotechnology**, v. 23, n. 9, set. 2005.

DEAN, L. **Abacavir Therapy and HLA-B\*57:01 Genotype**. 2015 Sep 1. In: Pratt V, MCLEOD, H.; DEAN, L. et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

BLAIR, J. M. A. et al. **Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2014.

ZULFIQAR, H. F.; JAVED, A.; SUMBAL. et al. **HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies. Frontiers in Public Health**, v. 5, p. 1-16, 2017.

KANDEL, S. E.; LAMPE, J. N. **Role of Protein-Protein Interactions in Cytochrome P450-Mediated Drug Metabolism and Toxicity. Chemical Research in Toxicology**, v. 27, n. 9, p. 1474-1486, 2014.

## PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICAS CONTRAINDICADOS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Data de aceite: 23/07/2021*

*Data de submissão: 26/05/2021*

**Kelly Ferreira Teixeira da Silva Neri**

Centro Universitário Do Vale Do Ipojuca,  
UNIFAVIP/Wyden  
Caruaru-Pe  
<http://lattes.cnpq.br/2237959504893822>

**Lidiany da Paixão Siqueira**

Centro Universitário Do Vale Do Ipojuca,  
UNIFAVIP/Wyden  
Caruaru-Pe  
<http://lattes.cnpq.br/5278145794151805>

**RESUMO:** O número de mulheres que fazem uso de plantas medicinais e fitoterápicas no período gestacional é elevado, e muitas delas, sem o conhecimento dos riscos que essas práticas podem trazer a sua saúde e a do feto, a depender da espécie, dosagem e período gestacional a qual se encontram. Plantas que não poderiam ser utilizadas devido a sua toxicidade, por exemplo, acabam sendo utilizadas por esse público, por diversos fatores; os mais relatados nas pesquisas bibliográficas foram: a falta de conhecimento prévio sobre toxicidade, acreditar que produto natural está isento de dano à saúde, costume cultural que vem passando de pessoa a pessoa, alto preço dos medicamentos alopáticos e falta de divulgação de informações a respeito de seus riscos. Há susceptibilidade frente ao uso destes produtos vegetais no período da embriogênese, pode levar desde os agravos

do tipo embriotóxicos até mesmo ao aborto. O conhecimento popular é de grande significado, porém é necessário embasamento científico para utilização do produto vegetal de forma segura, conhecendo quais plantas podem ser utilizadas ou não durante esse período. O profissional farmacêutico deve fornecer a população informações de confiança, principalmente, sobre o uso racional de plantas medicinais, explicando que o material vegetal deve ser comprando em local seguro, para evitar, por exemplo, a troca de espécies; conhecer as plantas abortivas, evitando assim situações indesejadas, entre outras ações que minimizem ou evitem possíveis danos decorrentes da prática do uso de plantas medicinais e/ou fitoterápicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fitoterápicos, Gestantes, Plantas medicinais.

### MEDICINAL AND PHYTOTHERAPIC PLANTS AGAINST PREGNANCY IN PREGNANCY: A LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** The number of women who use medicinal and herbal plants during pregnancy is high, and many of them are unaware of the risks that these practices can bring to their health and that of the fetus, depending on the species, dosage and gestational period. Which they meet. Plants that could not be used due to their toxicity, for example, end up being used by this public, due to several factors; the most reported in bibliographic research were: lack of prior knowledge about toxicity, believing that a natural product is free from harm to health, cultural custom that has been passing from person to person, high price

of allopathic medicines and lack of disclosure of information about it or your risks. There is susceptibility to the use of these plant products during the period of embryogenesis, it can lead from embryotoxic type problems to even abortion. Popular knowledge is of great significance, however it is necessary to have a scientific basis to use the plant product safely, knowing which plants can be used or not during this period. The pharmaceutical professional must provide the population with reliable information, mainly on the rational use of medicinal plants, explaining that the plant material must be purchased in a safe place, to avoid, for example, the exchange of species; to know the abortive plants, thus avoiding unwanted situations, among other actions that minimize or avoid possible damages resulting from the practice of using medicinal plants and / or phytotherapies.

**KEYWORDS:** Phytotherapies, Pregnant Women, Medicinal Plants.

## 1 | INTRODUÇÃO

Com a gestação o corpo da mulher passa por transformações em sua fisiologia, e essas mudanças em muitos casos vem acompanhada de azias, edemas, dores e outras alterações que são próprias do período gestacional. O costume de fazer uso do produto de origem vegetal sem indicação de um profissional habilitado, estando nas formas de chás, uso tópico entre outras, é uma prática comum na sociedade, tanto pela população em geral, como pelo público gestante. É necessário utilizar as plantas medicinais e fitoterápicas de forma racional, para que não traga dano à saúde da mãe nem do feto. A organização mundial da saúde (OMS) considera como planta medicinal qualquer planta, parte dela ou substância usada em benefício do organismo ou que possa da origem ao um fármaco sintético (CARNEIRO, 2019; RODRIGUES DE OLIVEIRA, 2011).

A fitoterapia estuda produtos de origem vegetal que não sejam substâncias isoladas, usadas para fim de prevenir, aliviar ou curar uma enfermidade. Desde que se tem entendimento da humanidade, as plantas servem como fonte de alimento, habitação, utilizadas também em manifestações artísticas, religiosas ou como ferramenta terapêutica para melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência. O conhecimento inicial a cerca das plantas é de base empírica, surgindo de observações do comportamento dos animais e como eles reagem depois de fazer uso do produto vegetal (ARAÚJO, 2014).

É antiga a tradição de se usar produtos de origem vegetal no Brasil. Índios, europeus colonizadores e escravos africanos fazem parte da base do conhecimento a cerca das plantas medicinais no país. Os pajés tratavam as enfermidades dos índios com plantas, europeus e africanos também faziam uso destes para tratamento de patologias em seu povo. O Brasil possui uma grande diversidade de plantas, acredita-se que ao menos a metade da flora brasileira possui alguma atividade terapêutica. A facilidade de acesso e à tradição do uso das plantas medicinais e em muitos casos a única fonte de tratamento possível pela população, devido ao baixo custo, são fatores que explicam a relevância de estudos sobre plantas medicinais e fitoterapia no País (BRAGA, 2011; MESSIAS, 2015).

Além da diversidade do país, gestantes optam por fazer uso de plantas medicinais

por diversos motivos, altos preços dos medicamentos alopáticos, dificuldade em conseguir acesso a serviços de saúde, e por não ter conhecimento adequado, acreditando assim, que plantas medicinais não fazem mal a saúde, por serem provenientes da natureza. Substâncias tóxicas presente nas plantas podem causar desde alergias na pele, como problemas no coração, pulmão e gastrointestinais. Essas substâncias potencialmente ativas podem levar a efeitos embriotóxicos, teratogênicos e abortivos (ABREU DA SILVA e BOTELHO DE SANTANA, 2018).

Efeitos embriotóxicos, teratogênicos e abortivos, foram observados em algumas gestantes que fizeram uso de produto vegetal. Os efeitos teratogênicos que são as anormalidades as quais o feto pode sofrer; são influenciadas por fatores: ambientais, químicos, físicos e biológicos, e sua ação teratogênica será de acordo com o período gestacional o qual a mulher se encontra, sendo sua ação maior no período de embriogênese (RODRIGUES et al., 2011).

A embriogênese corresponde à fase de desenvolvimento do embrião, uma perturbação nesse processo pode levar até ao aborto. É antiga a prática de abortar através do uso de chás e infusões esse processo pode ser desencadeado em uma gestante, por motivo que ela queira abortar, ou por falta de conhecimento a respeito da toxicidade das plantas medicinais. A dosagem presente na planta, período gestacional, tempo de exposição ao tóxico, quantidade absorvida pela mãe transferida ao feto junto a fatores genéticos, contribuem com fator toxicidade (RODRIGUES et al., 2011).

## **2 | METODOLOGIA**

Este estudo trata de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura sobre Plantas medicinais e Fitoterápicas que são utilizadas por mulheres em período gestacional e podem ocasionar algum dano para mãe ou o feto. A coleta de dados foi realizada em artigos, dissertações, documentos e textos que foram disponibilizados pela internet.

Como critério de inclusão os documentos voltados aos temas “Plantas medicinais e fitoterápicas utilizadas por gestantes”, “plantas contra indicadas para gestantes”, “plantas abortivas” foram aceitos, assimcomo os que relatam “a importância do farmacêutico no cuidado a gestação”, e excluídos os que não fazem parte desse tema”. Vale destacar que todas as pesquisas utilizadas para esta revisão de literatura, foram devidamente referenciadas.

## **3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Toxicidade de plantas medicinal e fitoterápica para gestantes**

A toxicidade das plantas, geralmente está associada a fatores já mencionados anteriormente, como a proteção para autodefesa desses vegetais. A segurança e eficácia

dos medicamentos fitoterápicos são garantidos no país através de normas, e elas são obrigatórias inclusive para o público gestante. Arruda (*Rutagraveolens*) e Canela (*Cinnamomum verum J. Presl*) são exemplos de plantas contraindicadas na gestação, pelos sintomas causados. Alcaloides, Flavonoides, Antraquinonas, são exemplo de metabólitos que devem ter atenção quando se é feita administração, devido a reações adversas e efeitos tóxicos (BORGES e OLIVEIRA, 2015).

Estas substâncias potencialmente ativas estão presentes em algumas espécies vegetais e são as responsáveis por seus efeitos, as ervas que geralmente são utilizadas por mulheres em período gestacional, devem ser observadas tanto o seu tipo, dosagem, maneira de preparo e período gestacional. Quando se deseja realizar aborto, utilizam-se doses elevadas das plantas, porém essas altas dosagens podem causar efeito tóxico em todo organismo. É importante ressaltar que há relação entre plantas medicinais, efeitos embriotóxicos e teratogênicos, porém essas são mais difíceis de ocorrer, o que se pode notar é a associação com seus efeitos abortivos (CLARKE, RATES e BRIDI, 2013; SILVA, 2016; SANTANA e Da SILVA, 2019).

## 3.2 Principais plantas medicinais e fitoterápicos contra indicados na gestação

### 3.2.1 Arruda

*Rutagraveolins L.*

Subarbusto com folhas de intenso aroma, a arruda é utilizada principalmente para tratar amenorréias, febres, cólicas intestinais, doenças parasitárias e estimular a menstruação. A contraindicação a gestante na utilização desse vegetal, se dá através de estudos; obtidos por testes laboratoriais em ratas, onde no período de pré-implantação ocorreu a redução no número das células do blastocisto e retardo embrionário.

Outro fator importante é que as cumarinas presentes em grande quantidade nesse vegetal influenciam na formação dos fatores de coagulação; com isso sua utilização pode aumentar o risco de hemorragias. Danos maiores podem ocorrer caso sejam utilizados no primeiro trimestre da gestação, podendo ocasionar aborto (ABREU DA SIVA e BOTELHO DE SANTANA, 2018; DE FARIA et. al 2021; DE MELO et al., 2016).

### 3.2.2 Boldo

*Peumusboldus Molina*

Planta de pequeno porte com folhas ovais de base arredonda, conhecida popularmente como Boldo do Chile, essa planta é bastante utilizada pelo país, sua principal forma de administração é na forma de chá, são várias as indicações terapêuticas do boldo, sendo as mais citadas na literatura sua ação diurética e utilização para tratar distúrbios gástricos e hepatobiliar.

O efeito relaxante que o boldo traz sobre a mobilidade tubária pode explicar a perda embrionária que pode vir a ocorrer no transporte do embrião até o útero, alterações anatômicas e nos blastócitos também podem ocorrer, assim como aborto, devido a esse relaxamento (DE OLIVEIRA, 2014; PONTES, 2012).

### 3.2.3 *Confrei*

*Symphytum officinales L.*

Suas partes aéreas são ricas em terpenos e alcalóides, possui ação analgésica e anti-inflamatória, o Confrei é contra indicado para gestantes, pois os alcaloides presentes são do tipo pirrolizidínicos e este composto se torna altamente tóxico quando é transformado pelo fígado, e podem se ligar ao DNA, podendo interferir na diferenciação celular, causar efeito teratogênico, afetando o desenvolvimento do feto.

Os terpenos presentes podem relaxar a musculatura uterina criando um obstáculo para o embrião, podendo assim vir a ocasionar o aborto (ABREU DA SILVA e BOTELHO DE SANTANA, 2018).

### 3.2.4 *Babosa*

*Aloe sp.*

Planta herbácea, que não exige grande quantidade de água no cultivo, possui folhas em formato tubular, verdes, grossas e suculentas que podem ser divididas em duas partes. Aloína é um composto antracênico que se encontra em alta quantidade nesse vegetal, por um longo período da história, a Babosa foi indicada devido a seus efeitos catárticos, porém essa recomendação não está em uso, devido aos efeitos colaterais causados, como náuseas e cólicas induzindo ao aborto (FREITAS, 2014).

A literatura relata várias formas de utilização para a Babosa, devido a sua atividade anti-inflamatória, cicatrizante, utilização no tratamento de dislipidemia, função laxativa, entre outras, quando administrado na forma oral, há uma grande quantidade de ingestão de antraquinonas, composto químico que pode interferir na replicação celular por ter efeito mutagênico, e provocar reflexos na musculatura uterina e induzir o aborto (FREITAS, 2014).

### 3.2.5 *Sene*

*Cassia angustifólica*

As folhas do Sene são ricas em flavonóides e antraquinonas e estes possuem ação anti-inflamatória e diminuem o peso corporal, não devem ser administrados principalmente no último trimestre da gestação, pois a inibição das prostaglandinas pode afetar o funcionamento do coração do bebê, o ducto arterioso que une a artéria pulmonar a aorta é dependente de prostaglandinas até o sétimo mês de gestação, o fechamento desse canal, pode levar a morte do bebê, sua ação laxativa promovida pelas antraquinonas, podem

aumentar o peristaltismo na região, e estas contrações, podem levar ao aborto (ABREU DA SILVA e BOTELHO DE SANTANA, 2018).

A resolução 1757/2002 da secretária estadual do Rio de Janeiro não indica plantas medicinais no primeiro trimestre da gestação. Há intenção em difundir o uso da fitoterapia na atenção básica por parte da OMS, sem desprezar o conhecimento popular que é de grande relevância, porém este uso deve ter base em estudos com comprovações. Diversas culturas descrevem o uso de produtos vegetal em gestantes, profissionais da saúde são pouco procurados pelas pessoas que fazem uso do produto vegetal, geralmente a indicação desse material vem de amigos, familiares, profissionais de outras racionalidades como benzedeiras e de informações provenientes da internet. Essa falta de informação técnica aumenta o risco de intercorrências provenientes da automedicação (ARAÚJO et al. 2016; RIO DE JANEIRO, 2002).

### **3.3 Importância do farmacêutico no uso racional de plantas medicinais na gestação**

O farmacêutico é o profissional que tem habilidades técnicas para promover o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Orientar sobre a compra dessas substâncias, que deve ser feito em locais e produtos, que tenham selo e autorização da ANVISA, buscar minimizar problemas relacionados ao medicamento, questionar o paciente a cerca da utilização de alopáticos ou outros fitoterápicos com intuito de entender possíveis interações, realizar ações que visam promover, proteger e recuperar a saúde, são umas das ações que mostram a relevância do profissional farmacêutico na assistência farmacêutica a gestantes (RIBEIRO, 2013).

O principal beneficiário das ações do farmacêutico é o paciente, pois, estas não se resumem apenas ao uso do medicamento alopático, fitoterápico ou planta medicinal, mais sim a educação em saúde. Ouvir o paciente e entender suas necessidades é de extrema importância para evitar o uso plantas medicinais contraindicadas em mulheres em estado gestacional, evitando situações como toxicidade, teratogênias e abortos ocorram, obtendo assim um resultado desejável pelo farmacêutico na assistência farmacêutica (CAMARGO, 2015; PIRES e ARAÚJO, 2011).

A assistência farmacêutica tem o medicamento como insumo principal, e a saúde do paciente como grande objetivo. As habilidades do farmacêutico são utilizadas para educação em saúde a cerca de plantas medicinais, fitoterápicos e alopáticos. Cada produto vegetal deve ser abordado de forma específica. Assim, como é feito com medicamento alopático, onde estudos e ensaios científicos garantam sua eficácia e segurança. Aos profissionais da saúde em geral, que trabalham com público gestante, mesmo que não prescrevam plantas medicinais e fitoterápicas, é necessário o conhecimento das principais plantas que possam vir a causar complicações para a mãe e para o feto (CAMARGO, 2015).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que plantas medicinais e fitoterápicas são utilizadas no Brasil por diversos fatores que foram tratados nesse trabalho de encerramento de curso. Em específico o público gestante, que a depender do produto vegetal a qual fez utilização e de sua forma de preparo, podem ter consequências desde incômodos como pequenas cólicas ou culminar até mesmo com aborto.

A informação técnica e segura a cerca da utilização desses materiais, que podem ser desde aliados a vilões, é de responsabilidade do profissional de saúde, educação em saúde divulgação de informações com embasamento científico é sempre o caminho mais seguro a seguir, quando se trata de modelos de prevenção. Assim, com o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicas erros a cerca da utilização nas contraindicações, poderão ser evitados.

## REFERÊNCIAS

ABREU DA SILVA, Ana C.; BOTELHO DE SANTANA, Lourenço L. **Os riscos do uso de plantas medicinais durante o período gestacional: uma revisão bibliográfica.** Acta toxicol. argent, p. 118-123, 2018.

ARAÚJO, Cristina Ruan Ferreira de et al. **Use of Medicinal Plants with Teratogenic and Abortive Effects by Pregnant Women in a City in Northeastern Brazil.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 38, n. 3, p. 127-131, 2016.

ARAÚJO, Danielle Dayse. **Utilização de plantas medicinais e fitoterapia na estratégia saúde da família no município de Recife: impacto de ações implementadas sobre a prescrição e recomendação.** 2014. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

BORGES, Rafaela Aparecida Martins; OLIVEIRA, Vinícius Bednarczuk. **Riscos associados ao uso de plantas medicinais durante o período da gestação: uma revisão.** Revista UNIANDRADE, v. 16, n. 2, p. 101-108, 2015.

BRAGA, Carla de Moraes. **Histórico da utilização de plantas medicinais.** 2011.

CAMARGO, Francisco Ribeiro. **Promoção da saúde Materno-Infantil: grupo reflexivo sobre o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos na gravidez e lactação.** 2015.

CARNEIRO, Arlan de Souza et al. **Uso de Plantas medicinais pela população do município de Araçagi-Paraíba.** 2019.

CLARKE, Julia Helena Rosauero; RATES, Stela Maris Kuze; BRIDI, Raquel. **Um alerta sobre o uso de produtos de origem vegetal na gravidez.** Infarma-Ciências Farmacêuticas, v. 19, n. 1/2, p. 41-48, 2013.D

DE FARIA, Pedro Henrique Almeida et al. **Fitoterápicos com potencial de ação antiparasitária presentes na baixada maranhense.** BrazilianJournalofDevelopment, v. 7, n. 3, p. 27361-27376, 2021.

DE MELO, Adriana et al. **USO DE PLANTAS MEDICINAIS NA GESTAÇÃO**. RETEC-Revista de Tecnologias, v. 9, n. 2, 2016.

DE OLIVEIRA, Kellen Cristina Santiago; BUDEL, Jane Manfron. **Avaliação da qualidade de amostras de Boldo do Chile (Peumusboldus molina), comercializadas em Curitiba PR, na forma de sachês**. Cadernos da Escola de Saúde, v. 1, n. 11, 2014.

FREITAS, V. S.; RODRIGUES, R. A. F.; GASPI, F. O. G. **Propriedades farmacológicas da Aloe vera (L.) Burm. f.** Revista brasileira de plantas medicinais, v. 16, n. 2, p. 299-307, 2014.

GORRIL, Letícia Englerth et al. **Risco das plantas medicinais na gestação: uma revisão dos dados de acesso livre em língua portuguesa**. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 20, n. 1, 2016.

MESSIAS, Maria Cristina Teixeira Braga et al. **Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil**. Revista brasileira de plantas medicinais, v. 17, n. 1, p. 76-104, 2015.

PIRES, Andrea Macêdo; ARAÚJO, Patrícia Sodrê. **Percepção de risco e conceitos sobre plantas medicinais, fitoterápicos e medicamentos alopáticos entre gestantes**. Revista baiana de saúde pública, v. 35, n. 2, p. 320-320, 2011.

PONTES, Sarah Medeiros et al. **Utilização de plantas medicinais potencialmente nocivas durante a gestação**. Comunicação em ciências da Saúde, v. 23, n. 4, p. 305-311, 2012.

RIBEIRO, Dayane Affonso et al. **Estudo exploratório sobre a formação do profissional farmacêutico na área de plantas medicinais e fitoterápicos em universidades públicas e privadas do Estado do Rio de Janeiro**. 2013.

RIO DE JANEIRO. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. Resolução SES/RJ n. 1757, de 18 de fevereiro de 2002. **Contraindica o uso de plantas medicinais no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e dá outras providências**. 2002

RODRIGUES DE OLIVEIRA, Jenifer. **Estudo etnofarmacológico de plantas medicinais utilizadas por usuárias gestantes do IV Distrito Sanitário do Recife PE**. 2011. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

RODRIGUES, H. G. et al. **Efeito embriotóxico, teratogênico e abortivo de plantas medicinais**. Revista brasileira de plantas medicinais, v. 13, n. 3, p. 359-366, 2011.

SANTANA, Lourenço Luis; DA SILVA, Ana Cláudia Abreu. **Os Riscos do Uso de Plantas Medicinais Durante o Período Gestacional**. Acta Toxicológica Argentina, v. 26, n. 3, 2019.

SILVA, L. S. **Utilização de plantas medicinais e seus riscos na gestação: Orientações do enfermeiro quanto ao uso indiscriminado**. Coletti, Gabriel Furlan. Gastronomia, história e tecnologia: a evolução dos métodos de cocção, 2016.

## ATENÇÃO FARMACÊUTICA: UM COMPROMISSO ÉTICO – PROFISSIONAL NO COTIDIANO DAS FARMÁCIAS EM CARUARU-PE

*Data de aceite: 23/07/2021*

*Data de submissão: 26/05/2021*

### **Adna Cristina da Silva Santos**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)  
Caruaru- PE  
<http://lattes.cnpq.br/9129440799423067>

### **Rayanne Marília Carvalho Monteiro**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)  
Caruaru- PE  
<http://lattes.cnpq.br/3256837607416969>

### **Lidiany da Paixão Siqueira**

Centro Universitário do Vale do Ipojuca  
(UNIFAVIPIWYDEN)  
Caruaru- PE  
<http://lattes.cnpq.br/5278145794151805>

**RESUMO:** A atenção farmacêutica está relacionada aos objetivos assumidos pelo profissional farmacêutico e o compromisso ético que o vincula ao processo de tratamento e qualidade de vida do paciente durante a sua farmacoterapia. Trata-se de uma relação pessoal direta do farmacêutico com o paciente que compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades e responsabilidades na prevenção de doenças e na recuperação da sua saúde de forma integrada à sua rede de tratamento. Mediante o acompanhamento do tratamento adequado e da prescrição medicamentosa o farmacêutico age como um

agente participativo no processo de recuperação do paciente. A Atenção Farmacêutica toma uma enorme relevância a partir das últimas décadas no Brasil, principalmente considerando o fácil acesso a fármacos que podem ser adquiridos livremente nas farmácias, notadamente nas mais populares. A farmacoterapia como essência da atividade profissional, coloca o farmacêutico como um agente de conexão entre as pessoas em geral e os medicamentos, agindo como um elo técnico na condução do processo de cura. A automedicação e a resistência a algumas bactérias devido ao uso indiscriminado de fármacos são um problema grave, não só na cidade de Caruaru, mas um problema de saúde pública internacional. Este estudo tem como objetivo analisar o compromisso ético e as práticas do profissional farmacêutico dentro do contexto de sua responsabilidade ética e dentro dos objetivos da Atenção Farmacêutica na condução do tratamento do paciente na cidade de Caruaru. Realizamos um levantamento bibliográfico baseado na temática proposta. Será desenvolvida uma pesquisa de campo, de caráter qualitativo e o tipo de estudo será de corte transversal, descritivo e exploratório.

**PALAVRAS-CHAVE:** Atenção Farmacêutica; Compromisso ético; Medicamentos.

### PHARMACEUTICAL CARE: AN ETHICAL - PROFISSIONAL COMMITMENT IN DAILY PHARMACIES FROM CARUARU – PE

**ABSTRACT:** Pharmaceutical care is related to the objectives assumed by the pharmaceutical professional and the ethical commitment that links

it to the treatment process and the patient's quality of life during his pharmacotherapy. It is a direct personal relationship between the pharmacist and the patient, which comprises attitudes, ethical values, behaviors, skills and responsibilities in preventing diseases and recovering their health in an integrated way with their treatment network. Through the monitoring of appropriate treatment and drug prescription, the pharmacist acts as a participatory agent in the patient's recovery process. Pharmaceutical Care has become extremely relevant since the last few decades in Brazil, especially considering the easy access to drugs that can be freely purchased in pharmacies, notably the most popular ones. Pharmacotherapy as the essence of professional activity, places the pharmacist as a connecting agent between people in general and medicines, acting as a technical link in conducting the healing process. Self-medication and resistance to some bacteria due to the indiscriminate use of drugs are a serious problem, not only in the city of Caruaru, but an international public health problem. This study aims to analyze the ethical commitment and practices of the pharmaceutical professional within the context of their ethical responsibility and within the objectives of Pharmaceutical Care in conducting patient treatment in the city of Caruaru. We carried out a bibliographical survey based on the proposed theme. A qualitative field research will be developed and the type of study will be cross-sectional, descriptive and exploratory.

**KEYWORDS:** Pharmaceutical Care; Ethical commitment; Medicines.

## 1 | INTRODUÇÃO

A evolução científica viabilizou processos químicos sofisticados que tem proporcionado longevidade e bem-estar à humanidade. Desde os tempos mais remotos os seres humanos recorriam à natureza para a solução de seus males, de suas dores. Primeiros os compostos naturais, os curandeiros, as magias. Hoje a ciência e as drogas fazem parte de um processo essencial na vida das pessoas, sem o qual fatalmente a humanidade ainda estaria padecendo das mais rudimentares mazelas. Desde a antiguidade tratar a doença tornou-se um dos marcos do processo civilizatório e o papel das drogas medicamentosas assumiu um papel amplo, que contemplava tanto o ato de curar quanto o de prevenir, sendo um divisor de águas para a ciência e para a evolução humana. (PEREIRA & NASCIMENTO, 2011)

A farmacologia surge como uma ciência no século XIX e ainda que se tenha conhecimento de práticas farmacológicas há milênios, foi nesse século que se projetou como ciência básica a ser estudada e difundida e também no momento em que as pesquisas farmacológicas passaram a ser divulgadas em artigos científicos e livros. Recentemente os pesquisadores passaram a enxergar a farmacologia como uma ciência inter-relacionada a outros saberes. Sua atuação tampouco pode ser dissociada da indústria farmacêutica, espaço social que interfere, com seus valores, na investigação científica e tecnológica (SCHEIDLIN, 2001, p.87)

As farmácias são instituições alvo das indústrias farmacêuticas, e pensar nessa instituição é pensar no profissional de farmácia. Um profissional que cumpre o seu papel

diante a sociedade, que faz parte do processo de promoção de saúde e prevenção de doenças, e buscando através da atenção farmacêutica, que o paciente não tenha sua qualidade de vida comprometida por determinados problemas que podem ser evitáveis, devido ao uso incorreto de uma terapia farmacológica. A atuação desse profissional nas farmácias é de extrema relevância, já que os efeitos adversos dos medicamentos são avaliados hoje como uma patologia emergente. (PEREIRA E FREITAS, 2008)

A proposta da prática da atenção farmacêutica realizada por estes profissionais deve estar direcionada a busca da educação em saúde, do oferecimento de orientação farmacêutica, de um atendimento e acompanhamento do paciente, de atividades e mensuração da população em que busca a medicação. (CIPOLLE, 2000)

Com o consumo cada vez mais de medicamentos, hoje, nos deparamos com um problema universal de saúde pública: a automedicação. A automedicação e seus efeitos ainda têm sido um tema constante de debates, que por sua vez, muitas vezes acabam gerando complicações de saúde para os indivíduos que insistem em sua prática. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a automedicação consiste na escolha e uso de medicamentos isentos de prescrição para tratar doenças autolimitadas ou seus sintomas, sendo incluso no processo de autocuidado (OMS, 1998). Deste modo, cita Arrays (2002) que a automedicação é definida como uma forma de autocuidado, onde os indivíduos acabam consumindo medicações com o intuito de tratar e suavizar sintomas, sem conhecimentos de suas origens.

A Atenção Farmacêutica, uma prática que foi integrada ao Brasil, baseada em estudos dos Estados Unidos e na Espanha, surge como uma alternativa de resgate das boas práticas de controle do uso de medicamentos. No Brasil, país com altos índices de automedicação entre sua população, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), OMS e Ministério da Saúde (MS) organizaram estudos e definiram parâmetros para definir o conceito de Atenção farmacêutica como uma prática que “compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e corresponsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde” (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002). Este conceito ainda continua a ser o mesmo anteriormente idealizado por Hepler e Strand (1999), no qual o tema da Atenção Farmacêutica é apresentado como a parte da prática farmacêutica, a qual permite que o profissional farmacêutico interatue com o paciente, com o objetivo de atender todas as necessidades relacionadas aos medicamentos.

A partir desse momento de definições que há um reconhecimento da importância do profissional farmacêutico, inclusive defendendo-se a presença desse profissional como essencial. Logo, este estudo tem como objetivo de pesquisa de identificar a rotina desses profissionais de farmácia na condução da orientação farmacoterapêutica nas farmácias de Caruaru-PE. De acordo com a Lei 13021/14, no âmbito da assistência farmacêutica, as farmácias de qualquer natureza, obrigatoriamente em seu funcionamento requerem a

responsabilidade e a assistência técnica de um farmacêutico habilitado, bem como, no que se refere ao medicamento, esse profissional deve realizar orientações e acompanhamento farmacoterapêutico. (MARQUES, VALE e NOGUEIRA, 2011).

## 2 | METODOLOGIA

O estudo baseou-se em uma estratégia quantitativa de pesquisa, corte transversal, descritivo e de caráter exploratório, por meio de um questionário estruturado com bases em informações sociodemográficos e referentes à atenção farmacêutica.

A pesquisa foi realizada entrevistando-se 20 participantes à cima de 18 anos de idade, com o objetivo de identificar a rotina dos profissionais de farmácia na condução da orientação farmacoterapêutica nas farmácias de Caruaru-PE.

A coleta de dados foi conseguida por meio de um questionário através da plataforma google Forms, via internet; referentes aos dados sociodemográficos, e dados do conhecimento sobre o assunto exposto. A coleta de dados teve início após a aprovação da pesquisa no Comitê de Ética (CAAE: 44477121.5.0000.5666).

O processo para análise dos dados foi feito no Excel, mediante uma planilha, no qual foram realizados os cálculos e as porcentagens segundo as perguntas atribuídas no questionário sendo apresentada na forma de gráficos.

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final foi composta por 20 farmacêuticos, em que identificou-se que 90,0% (n=18) eram do sexo feminino e 10,0% (n=2) eram do sexo masculino. No que diz respeito à idade, observou-se que 63,2% (n=12) dos participantes tinham entre 20 e 30 anos, enquanto que 36,8% (n=7) tinham mais de 30 anos de idade.

Quanto à atuação profissional dos participantes, verificou-se que 70,0% (n=14) dos farmacêuticos possuem até três anos de exercício profissional na área, enquanto que 15,0% (n=3) têm entre quatro e sete anos de atuação e outros 15,0% (n=3) possuem 8 anos ou mais de prática profissional. Além disso, identificou-se entre os participantes da pesquisa a prevalência da especialização em farmácia clínica (30,0%; n=6), seguido das seguintes especializações: Drogeria (25,0%; n=5); Atenção Farmacêutica (20,0%; n=4); Farmácia Hospitalar (10,0%; n=2); Responsável técnico (5,0%; n=1); MBA em Gestão de farmácia (5,0%; n=1) e uma especialização não especificada (5,0%; n=1).

Conforme apresentado no Gráfico 1, dos 20 farmacêuticos entrevistados, (30%; n=6) afirmam que dentro da farmácia possui um consultório restrito ao farmacêutico.

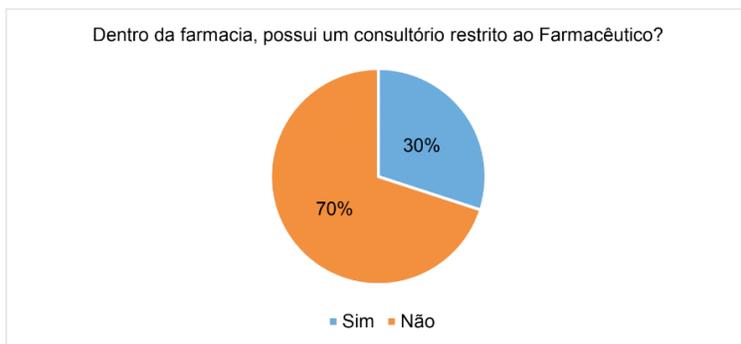


Gráfico 1. Dados relacionados aos entrevistados.

Um fato relevante verificado com a implementação da Lei 13.021/0/14, que dispõe sobre o exercício da atividade farmacêutica, onde a farmácia passa a ser classificada como um local para atendimento individualizado ao paciente e que presta um serviço de natureza pública. Isso trouxe maior visibilidade e relevância ao trabalho do farmacêutico. Outro ponto relevante possível de visualizar foi a obrigatoriedade da presença de um profissional farmacêutico em cada farmácia.

Segundo (75,0%; n=15) dos farmacêuticos, o seu contato com o paciente é avaliado como muito bom, enquanto que (20,0%; n=4) e (5,0%; n=1) avaliam seu contato com o paciente como bom e regular, respectivamente. Isto é importante pois estes estabelecimentos são ambientes de fácil acesso à população e permitem o contato direto entre o profissional farmacêutico e os pacientes, no qual este profissional atua com base em seus conhecimentos aprofundados sobre as características dos medicamentos (OLIVEIRA et al., 2017). Portanto, o farmacêutico deve aprimorar suas habilidades de comunicação a fim de atuar construindo uma boa relação com o paciente (SILVA et al., 2021).

Notou-se que (100%; n=20) dos profissionais farmacêuticos ao aplicar métodos de comunicação, irá beneficiar ainda mais o tratamento do paciente a fim de realizar um acompanhamento farmacológico, para obter um resultado satisfatório. No entanto, o desenvolvimento de um tratamento ideal para o paciente, o diálogo direto torna-se essencial, pois este contato atende todos os critérios de comunicação necessária para gerar tal protocolo, no qual, as informações obtidas iram trazer ótimos benefícios, auxiliando o processo de armazenamento de dados dos pacientes (HAMMOND et al., 2003).

Com isso, ressalta-se a importância dos pacientes buscarem pelo farmacêutico durante sua ida às farmácias para receberem tais orientações de cuidado. No entanto, conforme observado nos resultados do Gráfico 2, uma grande parcela da amostra afirmou que os pacientes não procuram por este profissional.

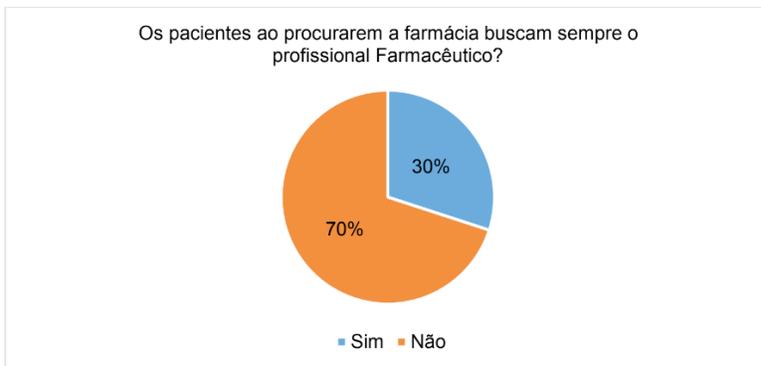


Gráfico 2. Dados relacionados aos entrevistados.

FONTE: Elaboração própria com base no questionário aplicado pela pesquisa a campo.

A atuação do farmacêutico é bastante relevante quando se trata do uso de medicamentos no geral. Entre diversas funções desse profissional destaca-se reconhecer o uso de medicamentos inapropriados, potencializar a adesão ao tratamento, realizar a manutenção na terapia usual, diminuir riscos de interações medicamentosas, orientar sobre reações adversas, ou seja, promovendo o uso racional de medicamentos (MELO; CASTRO, 2017).

De acordo com o Gráfico 3, verifica-se que a maioria dos farmacêuticos não realiza acompanhamento da terapia medicamentosa dos pacientes. Somado a isso, foi identificado que apenas (5,0%; n= 1) das drogarias possuem programas de farmacoterapia nas drogarias, enquanto que (95,0%; n=19) dos estabelecimentos não dispõem de tais programas.

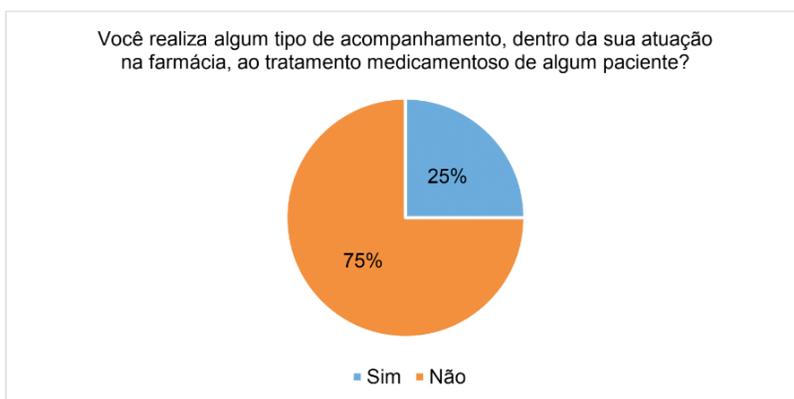


Gráfico 3. Dados relacionados aos entrevistados.

FONTE: Elaboração própria com base no questionário aplicado pela pesquisa a campo.

Ainda de acordo com os resultados, todos os participantes (100,0%; n=20) consideram que o conhecimento dos farmacêuticos sobre a farmacoterapia como importante para o sucesso da terapia medicamentosa, diminuindo os riscos do uso dos medicamentos. Somado a isto, verificou-se que (95,0%; n=19) dos profissionais observam os dados de validade e posologia das receitas dos pacientes.

Desse modo, evidencia-se a importância que este profissional possui no serviço de farmácia, em que a partir da utilização dos conhecimentos adquiridos durante sua formação no que tange o uso adequado de fármacos, de doses e alternativas farmacológicas compatíveis com a necessidade do paciente, garantem acesso racional e seguro de medicamentos (MACIEL; BORGES; PORTELA, 2019).

O Gráfico 4 apresenta o percentual de profissionais que desenvolvem ações de prevenção a patologias crônicas na farmácia. O acompanhamento do farmacêutico nesse contexto tem o potencial de influenciar positivamente a resposta dos pacientes ao tratamento farmacológico, com orientações e adequações do medicamento às necessidades do paciente (MACIEL; BORGES; PORTELA, 2019). Além disso, (75,0%; n=15) dos participantes afirmaram não acompanhar e registrar a dispensação de medicamentos estratégicos para pacientes com doenças crônicas, sendo este acompanhamento realizado apenas por (25,0%; n=5) da amostra.

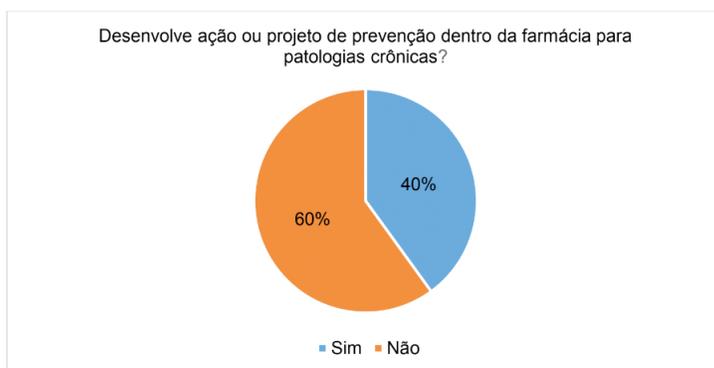


Gráfico 4. Dados relacionados aos entrevistados.

FONTE: Elaboração própria com base no questionário aplicado pela pesquisa a campo.

A análise dos dados também permitiu identificar que o tipo de receita mais recebida pelas drogarias de acordo com (95,0%; n=19) dos participantes foram as de Cor Branca, correspondente aos medicamentos de controle Especial ou comum, C1, C5, A1, A2, B1 e Antimicrobianos. No entanto, (5,0%; n=1) da amostra relatou que as receitas de cor azul (B e B1) eram as mais frequentes.

As receitas mais notificadas nas drogarias foram as de cor branca, que incluem medicamentos de controle especial ou comuns (anabolizantes, anti-retrovirais, adenos

das listas, anticonvulsivantes e anti parkinsonismo) e antimicrobianos. Os principais campos das receitas pelos quais o farmacêutico é responsável são: lote do medicamento, assinatura, prazo para a realização da dispensa do medicamento, bem como a quantidade que é dispensada (DEBASTIANI; COQUEIRO, 2018).

Lago e Argolo (2019) identificaram em seu estudo que os farmacêuticos possuem fragilidades quanto à dispensação de medicamentos ao desempenhar atividades como acolhimento, análise da prescrição médica e orientações sobre a terapia medicamentosa. Nesse sentido, ressalta-se que a dispensação de receitas demanda a atenção do farmacêutico, especialmente ao se tratar de antimicrobianos, visto que esses medicamentos podem conferir resistência bacteriana aos microrganismos quando utilizados sem orientação do farmacêutico, de maneira irracional (SOARES et al., 2020).

De acordo com Santos e colaboradores (2020), a falta de informações obrigatórias segundo a RDC 20/2011 pode atrapalhar a análise da prescrição em drogarias e, conseqüentemente, resultar na antibioticoterapia incompleta e sobra de medicamentos, que por sua vez leva a prática da automedicação em domicílio.

Por isso, ações de prevenção de automedicação devem ser levadas em consideração. De acordo com os resultados apresentados no Gráfico 5, quase metade dos participantes da pesquisa afirmaram não realizar ações educativas voltadas à automedicação. Segundo Silva e Santos (2020), as práticas de automedicação ocorrem sob influência de propagandas na tv e/ou rede sociais, amigos e familiares, falta de informações efetivas e campanhas de promoção e prevenção.

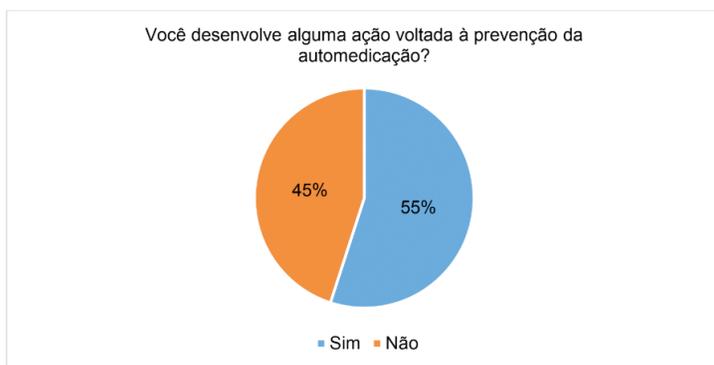


Gráfico 5. Dados relacionados aos entrevistados.

FONTE: Elaboração própria com base no questionário aplicado pela pesquisa a campo.

Nesse contexto, o farmacêutico pode amenizar este problema fornecendo orientações e alertando sobre os riscos do uso do medicamento em questão de maneira a assumir o seu papel na dispensação de medicamentos e nos cuidados prestados ao paciente como um todo (SILVA; SANTOS, 2020), melhorando, desta forma, a assistência

farmacêutica.

Conforme apresentado no Gráfico 6, os dados apontaram que pouco mais da metade dos farmacêuticos da pesquisa não participaram de treinamento ou capacitação, a nível local, para os farmacêuticos relacionados à Assistência Farmacêutica. Os dados apontaram que (75,0%; n=15) dos participantes acreditam que o número de profissionais farmacêuticos é suficiente para prestar a atenção farmacêutica, embora (25,0%; n=5) discordem disso.

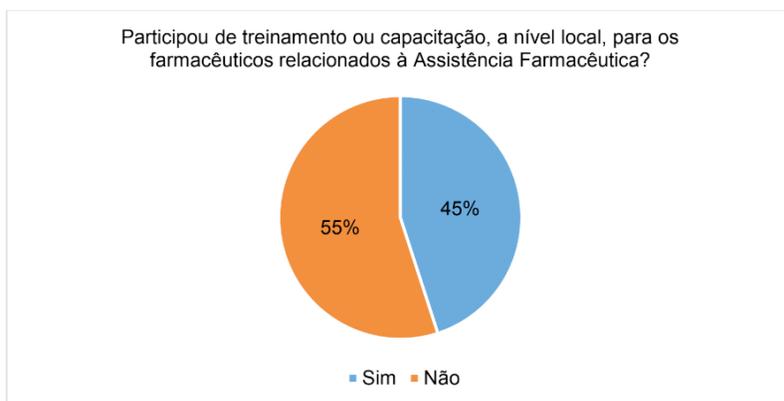


Gráfico 6. Dados relacionados aos entrevistados.

FONTE: Elaboração própria com base no questionário aplicado pela pesquisa a campo.

Segundo Ivama (2002), os macroelementos que caracterizam a atenção farmacêutica prestada pelo profissional incluem: educação em saúde, dispensação de medicamentos, orientação e atendimento farmacêutico, assim como realização de um registro sistemático de atividades e avaliação dos resultados.

No contexto das drogarias no Brasil, observa-se que estes estabelecimentos possuem uma posição importante no que diz respeito à aquisição e dispensação de medicamentos, de modo que a assistência farmacêutica prestada deve considerar seu potencial de realizar atividades que incentive o uso racional e seguro de medicamentos, com base na assistência humanizada e atendimento respeitoso, ético e acolhedor com o cliente (OLIVEIRA et al., 2017). Dessa maneira, destaca-se que as práticas de cuidado farmacêutico com foco nos usuários beneficiam não somente os clientes, mas também otimizando e melhorando a qualidade prestada nos serviços, proporcionando mais valorização e reconhecimento do profissional farmacêutico para a sociedade (MIRANDA FILHO; JÚNIOR; MONTENEGRO, 2021).

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, conclui-se que a atenção farmacêutica nas farmácias é essencial, uma vez que o profissional farmacêutico atua realizando orientações, detectando e solucionando problemas relacionados a medicamentos, bem como previne o uso irracional e não seguro de medicamentos. Desse modo, o farmacêutico assegura que o tratamento farmacológico seja realizado adequadamente, proporcionando melhor qualidade de vida e recuperação para o paciente.

Por isso, ressalta-se a importância da atuação deste profissional nos serviços de aquisição e distribuição de fármacos, especialmente os de fácil acesso pela população, como é o caso das farmácias/drogarias, devido sua *expertise* técnica sobre medicamentos.

## REFERÊNCIAS

AMERSON, A. B. **Introduction to the concept of drug information.** In: MALONE, P. M. et al. (Eds.) *Drug Information: a guide for pharmacists.* Stanford: Appleton & Lange, 1996.

ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 1478-1479, 2002.

ARRAYS, Paulo Sérgio Dourado. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 1478-1479, 2002.

CORRER, Cassyano. **Farmácia, Serviços Farmacêuticos: Serviços farmacêuticos: 7 tipos que podem ajudar sua farmácia,** Curitiba, v. 1, n. 1, p.1-5, mar. 2019.

CIPOLLE, Robert J.; STRAND, Linda M.; MORLEY, Peter C. **El ejercicio de la atención farmacéutica.** McGraw-Hill, Interamericana de España, 1999.

CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA: proposta / Adriana Mitsue Ivama [et al.]. – Brasília: **Organização Pan-Americana da Saúde**, 2002. 24 p.

DEBASTIANI, Ana Katherine de Souza; COQUEIRO, Jaqueline Ferraz Rodrigues. Análise de Prescrições Médicas de medicamentos regulados pela Portaria federal 344/1998, dispensados em uma drogaria no interior da Bahia. **ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA**, v. 12, n. 39, p. 118-127, 2018.

HAMMOND, Raymond W. et al. **Collaborative drug therapy management by pharmacists.** *Pharmacotherapy*, v. 23, n. 9, p. 1210- 1225, 2003.

HEPLER, Charles D.; STRAND, Linda M. Oportunidades y responsabilidades en la Atención Farmacéutica. **Pharmaceutical Care España**, v. 1, n. 1, p. 35-47, 1999.

IVAMA, Adriana Mitsue et al. **Consenso brasileiro de atenção farmacéutica: proposta.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002. 24 p.

LAGO, Denice Frota; ARGOLO, Angela Ferreira Lopes Teive. O Farmacêutico Na Dispensação De Medicamentos. **Revista Científica Da Escola Estadual De Saúde Pública De Goiás” Cândido Santiago**”, v. 5, n. 2, p. 51-63, 2019.

MACIEL, Eduarda C.; BORGES, Renan P.; PORTELA, Áquila S. Pharmaceutical actuation in intensive care units: contributions to rational use of drugs. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 10, n. 4, p. 0429-0429, 2019.

MARQUES, Luciene Alves Moreira et al. Atenção farmacêutica e práticas integrativas e complementares no SUS: conhecimento e aceitação por parte da população sãojoanense. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 21, p. 663-674, 2011.

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

MIRANDA FILHO, Jorge Paulo; JÚNIOR, Francisco Patricio Andrade; MONTENEGRO, Camila de Albuquerque. Cuidados farmacêuticos e os medicamentos isentos de prescrição: revisão integrativa da literatura. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 10, n. 1, p. 153-162, 2021.

OLIVEIRA, Naira Villas Boas Vidal de et al. Atuação profissional dos farmacêuticos no Brasil: perfil sociodemográfico e dinâmica de trabalho em farmácias e drogarias privadas. **Saúde e Sociedade**, v. 26, p. 1105-1121, 2017.

PEREIRA, Mariana L.; NASCIMENTO, Mariana MG. Das boticas aos cuidados farmacêuticos: perspectivas do profissional farmacêutico. **Rev Bras Farm**, v. 92, n. 4, p. 245-252, 2011.

PEREIRA, Leonardo Régis Leira; FREITAS, Osvaldo de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 601-612, 2008.

SANTOS, Thiago Alves Xavier et al. ANÁLISE DAS PRESCRIÇÕES DE ANTIMICROBIANOS DISPENSADOS EM UMA DROGARIA NO NORTE DE MINAS GERAIS. **Visão Acadêmica**, v. 21, n. 2, 2020.

SCHEINDLIN, Stanley. **A brief history of pharmacology**. Modern drug discovery, v.4, n.5. Disponível em: <http://pubsapp.acs.org/subscribe/archive/mdd/v04/i05/html/05timeline.html?> . Acesso em: 02 abr. 2021

SOARES, Joseane Gonçalves Santos et al. Dispensação de antibióticos numa cidade do Recôncavo Baiano: o perigo da resistência antimicrobiana. **Textura**, v. 14, n. 1, p. 110-120, 2020.

SILVA, Miqueas Oliveira Morais et al. Acompanhamento farmacêutico: adesão e problemas relacionados à farmacoterapia de idosos. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 2, 2021.

SILVA, Elíjason Pereira; SANTOS, Felisberto Farias; MARQUES, Ana Emília Formiga. Cuidados Farmacêuticos Na Automedicação: Uma Revisão Integrativa. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 6, n. 2, 2020.

STANOVICH, J. E. Drug information centers. In: MALONE, P. M. et al. (Eds.) **Drug information: a guide for pharmacists**. Stanford: Appleton & Lange, 1996.

OPS. **Organización Panamericana de la Salud**. Primer informe sobre la enseñanza de la farmacología en las escuelas de medicina de la América Latina. Educación Médica y Salud, Washington, v.3, n.2, p.98-107. 1969.

OPAS, **Organização Pan-Americana da Saúde**; Organização Mundial da Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica: proposta. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE et al. The role of the pharmacist in self-care and self-medication. **Geneva: WHO**, p. 5, 1998. Disponível em:: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip32e/>. Acesso em: 02 abr. 2021

## A OCORRÊNCIA DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA PELO USO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS

*Data de aceite: 23/07/2021*

### **Aláice da Mota Rodrigues**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/0313470587788164>

### **Heide Paula Xavier da Silva**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/2487359592781453>

### **Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

**RESUMO:** A trombose venosa profunda (TVP) é uma doença grave que acomete o sistema venoso profundo do organismo, e tem como uma das principais causas adquiridas o uso dos contraceptivos orais hormonais. Eles são formados de estrogênio e progesterona sintéticos que podem ser isolados de apenas prostestagênios “minipíulas” ou combinados de estrogênio e prostestagênios. Baseia-se em uma revisão de bibliografia, e teve como objetivo geral relacionar os riscos de TVP pelo uso dos contraceptivos orais (COs). O medicamento oral hormonal é visto como um crescente avanço na sociedade, visto que eles permitiram o melhor planejamento familiar, no entanto as usuárias precisam estar atentas aos seus efeitos adversos no sistema sanguíneo. Os COs induzem efeitos relevantes sobre o mecanismo homeostático da coagulação. Os estrogênios presentes nos contraceptivos orais combinados estão mais relacionados ao risco de TVP, no qual sua

dosagem e tipo de prostestagênio incluídos podem colaborar mais para esse efeito, contraceptivos orais isolados não apresentam riscos negativos significantes sobre a coagulação.

**PALAVRAS-CHAVE:** Contracepção oral. Trombose. Efeitos.

### THE OCCURRENCE OF DEEP VENOUS THROMBOSIS THROUGH THE USE OF ORAL CONTRACEPTIVES

**ABSTRACT:** Deep venous thrombosis (DVT) is a serious disease that affects the deep venous system of the body, and one of the main acquired causes is the use of hormonal oral contraceptives. They are made up of synthetic estrogen and progesterone that can be isolated from only “mini-pill” prostestagens or combined with estrogen and prostestogens. It is based on a literature review, and its general objective was to relate the risks of DVT through the use of oral contraceptives (OCs). The oral hormonal medication is seen as a growing advance in society, since they have allowed for better family planning, however users need to be aware of its adverse effects on the blood system. COs have relevant effects on the homeostatic coagulation mechanism. The estrogens present in combined oral contraceptives are more related to the risk of DVT, in which their dosage and type of prostestogen included may contribute more to this effect, isolated oral contraceptives do not present significant negative risks on coagulation.

**KEYWORDS:** Oral contraception. Thrombosis. Effects.

## 1 | INTRODUÇÃO

A trombose origina-se do grego *trhómbos*, no qual se caracteriza pela formação de coágulos no interior do seio vascular. Qualifica-se como trombose venosa profunda (TVP) quando o trombo atinge as veias profundas. A TVP é nomeada como uma condição clinicamente grave, que compromete principalmente os membros inferiores na localidade das válvulas venosas, região considerada de fluxo sanguíneo diminuído, e por essa característica é oportuno a concentração de fatores pró-coagulantes, que ocasionalmente podem ser acentuados, que pode levar a depósito de fibrinas e plaquetas ocasionando os trombos. (REIS et al., 2018).

Um dos fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de TVP é a utilização de contraceptivos orais (COs), apesar deles terem trazido benefícios para a sociedade geral e familiar, eles estão relacionados a problemas patológicos de maior relevância as do sistema vascular. (SENA; GONÇALVES, 2019). A contracepção oral é classificada conforme a sua composição hormonal, doses, e tipos hormonais. Sendo a composição hormonal divididos em método combinado de estrogênio e progesterona sintéticos e método isolado contendo somente progesterona. De acordo com a dosagem e tipo hormonal são separados em gerações. (STECKERT; NUNES; ALANO, 2016). Eles agem imitando as ações hormonais ocasionadas pela secreção dos ovários de estrogênios e progesterona. Mantem os níveis constantes desses hormônios inibindo a secreção hipofisária de FSH e LH, que acontecem por intervenção direta da mecânica do feedback negativo, que mantem os óvulos inativos não ocorrendo a ovulação. (FREITAS; CERON; NOWACKI, 2019).

O composto estrogênico dos contraceptivos orais combinados (COCs) foi apontado como maior causador de TVP no qual a sua dosagem foi diminuída nos últimos anos, dessa forma foi constatado que houve redução do perfil trombótico das usuárias. Porém os recentes progestagênios incluídos nesses contraceptivos combinados não resultaram em ausência dessa patologia, e eles passaram a ter mais relação com esses riscos. (CALLAI et al., 2016).

Dessa forma o objetivo geral dessa pesquisa é relacionar os riscos TVP pelo uso dos COs. E seus objetivos específicos propostos é descrever a etiologia e fisiopatologia da TVP, diferenciar os diferentes tipos de COs e associar os COs e o desenvolvimento de TPV.

A ocorrência de TVP por usuárias de contracepção oral é de grande relevância clínica visto que é uma afecção grave que pode gerar outras complicações no sistema vascular, por isso justifica que o uso dos COs tem interferência direta nos vasos sanguíneos causando um problema preocupante que precisa ser evidenciado.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica baseadas nas plataformas de dados: Scielo, Pubmed e Google acadêmico, todos revisados nos períodos de janeiro a junho de 2021. Nesse estudo foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Contracepção oral (Oral contraception), trombose (thrombosis), efeitos (effects) em linguagem nacional e internacional, restringindo-se a busca aos últimos 5 anos (2016 – 2021). Os critérios de inclusão foram os artigos indexados de 2016 a 2021, artigos de revisão e originais com textos completos que abordassem a temática e publicações em inglês e português. Já os critérios de exclusão foram os artigos indexados antes de 2016, artigos incompletos ou artigos que tivessem somente o resumo. Para análise, foram encontrados 30 artigos que se encaixaram nos critérios de inclusão.

## 3 | DESENVOLVIMENTO

Esse item do trabalho é destinado a apresentar uma visão direcionada sobre uso de COs e a ocorrência de TPV. Nisso apresentar a etiologia e fisiopatologia da TVP, os diferentes tipos de COs e a associação do uso destes ao desenvolvimento de TVP.

### 3.1 Etiologia e fisiopatologia da trombose venosa profunda (TVP)

A Trombose venosa profunda é nomeada como a presença de trombos em veias profundas que ocorrem com mais frequência nos membros inferiores, ocasionadas por três fatores importantes, lesão no endotélio do vaso, diminuição do fluxo sanguíneo, e quadro de hipercoagulação. Essa obstrução das veias pode ser total ou parcial, ocasionando complicações de maior relevância clínica que é quando o trombo se desprende do vaso, com a formação do êmbolo que pode impedir outros vasos, caracterizado pelo tromboembolismo venoso Figura 1. Desta forma a síndrome pós- trombótica ocasiona dificuldade considerável da patologia, e ocorre em 50% dos pacientes com trombose. Essa síndrome é nomeada pelo estado crônico dos sintomas da doença, e é identificada pela soma dos sinais e sintomas como: inchaço no membro acometido, vermelhidão, insuficiência circulatória, contração vascular, dor, indisposição e formigamento. (CHARLO; HERGET; MORAES, 2020).

A patogenia da TVP, ainda não se diz melhor definido, no entanto correlações com fatores genéticos e adquiridos predispõe para esse evento, no qual se considera fatores de grande relevância. Dentre os elementos principais para a ocorrência incluem-se: O avanço da idade, imobilidade distendida, cirurgias, uso de contracepção hormonal, terapêutica hormonal, gravidez, pós-parto, síndrome antifosfólipede e infecções. A proteína C e S, a antitrombina são elementos principais do sistema anticoagulante. Problemas que aconteça nesses bloqueadores de coagulação promove riscos aumentados de problemas trombóticos. (ZANLUCA; DAMHA; TOREGANI, 2016).

O sistema hemostático de constituição do trombo funciona por uma cascata de

coagulação, que se caracteriza pela via intrínseca e extrínseca e comum. A via intrínseca começa pela afinidade do coágulo com o fator XII, cininogênio que possui alto peso molecular, precalicreína e fosfolípide plaquetário (fosfatidilserina). A via extrínseca é começada pelo fator III tissular no tecido lesado, é ativado o fator VII que adere a estímulos do fator Xa que age na via da protrombina (II) e trombina (IIa). Dessa forma é ativado a via do fibrinogênio (I) e fibrina (Ia), que finaliza na constituição da rede de fibrina. Para estabilização do fluxo normal do sangue e inibir a formação do trombo o organismo produz fatores para sua inativação como, fatores VIII (a) e V (a): proteína C, proteína S e antitrombina III que atuando em conjunto com a fibrinólise resultará na decomposição do trombo formado. (SANTOS, 2017).

O mecanismo fisiopatológico da trombose venosa se caracteriza por três importantes fatores que predispoem-se para o desenvolvimento do trombo, no qual foi explicada numa teoria conhecida como tríade de Virchow, que significa a parte patológica da hemostasia normal da coagulação, onde se resulta na formação do trombo, dentre eles, são a lesão endotelial, estase venosa e hipercoagulabilidade. (MORAIS; SANTOS; CARVALHO, 2019).

Desencadeada por essa tríade, a estase venosa é o principal fator de predisposição da TVP, com a limitação da corrente sanguínea eleva-se a concentração de sangue no vaso sanguíneo, distendendo-os progressivamente. A lesão endotelial pode ocasionar aparecimento do colágeno sobre o endotélio, e em consequência a agregação de plaquetas, e então finalizando em um processo de formação de coágulo sanguíneo. A hipercoagulação nas transformações no composto sanguíneo, se deve a ampliação dos níveis no plasma sanguíneo de tromboplastinas do tecido que é ativado a via extrínseca da coagulação. (SOUSA; ÁLVARES, 2018).

### 3.2 Diferentes tipos de contraceptivos orais

Os COs são caracterizados por se utilizar hormônios em doses adequadas, que tem por objetivo impossibilitar uma gestação não desejada. As pílulas anticoncepcionais no ano de 1960 continham com 150  $\mu\text{g}$  de estrogênio e 10 mg de progestagênio, e com isso causavam muitos efeitos colaterais, pela alta dosagem hormonal, nisso foi feito um ajuste de dosagem desses hormônios sintéticos, reduzindo-os por menos de 50  $\mu\text{g}$  e 1,5 mg de estrogênio e progestagênio, respectivamente, com o objetivo de diminuir esses efeitos, mas sem perder a garantia desse método contraceptivo. (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

A contracepção oral foi um grande marco na independência feminina, e foi considerado um grande progresso nos direitos das mulheres. Esses COs podem ser agrupados através de sua formulação, sendo eles combinados, que possuem estrogênios e progestagênios e os não combinados, que tem apenas progestagênio na sua formulação. As doses do estrogênio etinilestradiol presente nos anticoncepcionais orais, também os classificam, sendo eles de dose baixa ( $\leq 30\mu\text{g}$ ) menor ou igual, ( $\leq 30\mu\text{g}$ ), média, maior ou igual ( $>30$  e  $<50\mu\text{g}$ ) e alta, maior que ( $\geq 50\mu\text{g}$ ). Os contraceptivos ainda possuem classificação em 1<sup>a</sup>,

2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração, de acordo com os tipos de progestagênios. (CARRIAS et al., 2019).

Os COs que compõe na sua formulação apenas progestagênios (progestinas) são nomeados como “minipílulas”. Consta-se no Brasil as principais formulações como linestrol 0,5mg, noretisterona 0,35mg, levonorgestrel 0,03mg, desogestrel 0,75mg, sendo essa última formulação traz teoricamente melhor vantagem em relação as demais pelo mecanismo de anovulação em aproximadamente todas as usuárias, pois essa ação contraceptiva não é a principal das minipílulas, e ocorre em pelo menos 50% das usuárias. É necessário ser administradas todos os dias por via oral e sem espaços nas cartelas. (ARAUJO et al., 2016).

A classificação das progestinas é dada de acordo com qual molécula química que são oriundas e a serem primitivamente sintetizadas. Podendo ser oriundas da própria progesterona, e da testosterona ou de outras moléculas como a espironolactona. E de acordo com o ano da sua sintetização são também classificadas em gerações, como progestinas de primeira, segunda, terceira e quarta geração. (SCHNEIDE, 2016).

Dessa forma os COCs são diferenciados em gerações de acordo com a dose do estrogênio e tipo do progestagênio presente na composição, como: sendo de 1<sup>a</sup> geração 50mcg ou mais de etinilestradiol com noretisterona e acetato de megestrol ou acetato de ciproterona, 2<sup>a</sup> geração, – 30 ou 35mcg de etinilestradiol + norgestrel ou levonorgestrel; 3<sup>a</sup> geração – 30mcg ou menos de etinilestradiol + gestodeno, desogestrol ou norgestimato, os de 4<sup>a</sup> geração, composto com dienogest, nestorone, acetato de nomegestrol, trimegestone e drospironona, similar a molécula da espironolactona. (GUIMARÃES, 2016).

Os COCs possuem eficácia aproximada de 99,9%, enquanto as minipílulas ou contraceptivos isolados têm eficácia somente de 99%. Os anticoncepcionais orais combinados ainda são classificados em: monofásicos, bifásicos e trifásicos. As cartelas que possuem a mesma quantidade de estrogênio e progestagênio nas pílulas, são os contraceptivos monofásicos. Os que contém duas ou três mudanças nas concentrações, mas com o mesmo hormônio, são os contraceptivos bifásicos e trifásico. (SILVA et al., 2018).

### 3.3 Contraceptivos orais e o desenvolvimento de trombose

A utilização de COs interfere direto no sistema circulatório, pois a progesterona e o estrogênio sintéticos que compõe esses contraceptivos, se ligam aos receptores presentes nas camadas dos vasos sanguíneos, causando uma reação com a composição do sangue, e também podendo impedir que os fatores de anticoagulantes naturais ajam, podendo desta forma, estimular os coagulantes. (SILVA; HAYD, 2017).

De acordo com a evolução nas evidências do funcionamento do mecanismo homeostático, houve um melhor entendimento na repercussão do uso de hormônios contribuindo para a elevação do risco de TVP. Os COs, causaram várias alterações nas vias procoagulante, anticoagulante e fibrinolítica. Os fatores procoagulantes de circulação

plasmática são o fibrinogênio (FI), protrombina (FII), factores VII, VIII, e X, e os COs tem relação com o aumento desses factores, assim como a uma diminuição controlada do factor procoagulante V (FV), aumentando o risco de trombose. (GIALERAKI et al, 2017).

Dados apontam que o estrogênio promove a produção de proteínas no fígado, como a fibrinólise e factores de coagulação. O estrogênio mais utilizado na formulação é o etinilestradiol e ele induz efeito pró-coagulante, e essa ação é observada em testes de hemostasia, que mostra uma resistência possuída à proteína C e níveis aumentados de trombina, dessa forma a dosagem de etinilestradiol foi diminuída de 150 mcg para 15-20mcg dos contraceptivos para tentar diminuir estes efeitos. No entanto o risco de desenvolver trombose com dose de etinilestradiol de 50mcg considera-se maior comparado à baixa dose desse hormônio de menos 50mcg. (SILVA; LIMA, 2017).

A capacidade do efeito pró-coagulante do etinilestradiol é de diminuir os níveis de antitrombina e proteína S, colaborando com o aumento de produção de trombina e consequentemente acontecendo um quadro de hipercoagulação. Tratando-se da proteína C, esse composto hormonal pode levar a uma menor ativação desta proteína que resulta num quadro de resistência adquirida a proteína C que no qual essa condição adquirida é de maior relevância clínica. (SOUZA, 2017).

A princípio previa-se que apenas o estrogênio usado na formulação dos contraceptivos orais combinados ocasionava a formação de trombos. Porém foi observado em experimentos com diferentes contraceptivos que obtinham a mesma dose do estrogênio mas de progestagênios variados, e houve aumento dos casos de TVP em usuárias do contraceptivo oral combinado, confirmando que esse risco é causado também pelo progestagênio dependente. (GONZAGA; ROZIN; GARBELINI, 2018).

Dados epidemiológicos confirmam que a utilização de contracepção hormonal oral combinada aumenta a prevalência do risco de aparecimento de TVP, e esse problema foi associado principalmente ao conteúdo estrogênico da formulação, de forma dose e do hormônio dependente, o que foi feito uma restrição na dosagem de etinilestradiol nos contraceptivos e do tipo do progestagênio utilizada na combinação. O efeito desses hormônios sobre os vasos sanguíneos já vem sendo observado pois eles mostraram influência no sistema hemostático vascular, já que contém receptores de estrogênio e progesterona em todas as partes do endotélio vascular. (MAGALHAES; MORATO, 2018).

Um dos aspectos comumente usados pelo grupo hormonal de progestagênios são deles interagirem ligando-se aos receptores de progesterona, no qual tem impactos sistêmicos que podem variar, e que ocorrem não apenas pela afinidade aos receptores de progesterona mas de vários outros receptores hormonais, sua afinidade de ligação pode ser com hormônios: Estrogênicos, androgênicos, glicocorticoides e os mineralocorticoides essa capacidade de ligação a receptores a outros compostos hormonais pode causar risco aumentados de trombose venosa, no qual depende do progestagênio na combinação com o composto estrogênico. (DUARTE, 2017).

Segundo um estudo feito com 75 mulheres na universidade de Pretoria, na África do Sul, sobre os efeitos dos COCs na viscoelasticidade do coágulo sanguíneo total na formação dos trombos, concluiu que as participantes que utilizaram anticoncepcionais orais combinados, tenderão a formar coágulos mais rapidamente devido ao maior estouro de trombina, bem como ao papel da formação de fibrina. Constatando que a utilização dos COCs, desenvolveu uma alteração na morfologia, nas propriedades bioquímicas, causando uma mudança na homeostasia para um estado hipercoagulável ou protrombótico. (EMMERSON et al., 2018).

Nos anos 90 perceberam que os COCs de desogestrel, gestogeno, ou norgestimato, podem ocasionar maiores risco trombóticos, comparados com o levonorgestrel ou norgestrel. Em uma estimativa os de terceira e quarta geração tendem a ocasionar de 9-12 vezes esse risco, e os de segunda geração de 5-7 vezes. (KIM LAI; BUSCHLE, 2020).

As modificações na combinação de estrogênios e progestágenos na formulação dos COCs se deu a partir esforço de diminuir o acontecimento de eventos trombóticos nas usuárias. Pois o conteúdo estrogênico já constatado que causa disfunções no mecanismo da coagulação. Portanto a literatura aponta que os contraceptivos associados de terceira geração tendem a exercer maiores riscos trombóticos comparados aos de segunda geração. (SOUZA; BORGES; MOURÃO; 2018).

Uma pesquisa mostrou que os COCs de baixa dose com menos de 50 µg de etinilestradiol, que contém acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona ou gestodeno, apresentaram maior risco de desenvolver problemas trombóticos, quando comparados com os contraceptivos levonorgestrel, apesar de que a diferença estatística não tenha sido grande para o dienogest. Já as composições de COCs que possuíam norgestimato, não apresentaram aumento nos riscos de eventos trombóticos, quando comparados com a utilização de levonorgestrel. (DRAGOMAN et al., 2018).

A ocorrência de TVP é relativamente baixa, de 8 a 10 ocorrências por 10.000 usuárias-anos de exposição, isso em usuárias em idade reprodutiva de COCs. Mas esse risco não é descartado, já que esses contraceptivos que possuem componentes como a ciproterona, drospirenona, gestodeno e desogestrel, apresentam risco aumentado de desenvolver a TVP, em comparação com os contraceptivos a base de levonorgestrel, noretisterona e norgestimate. No entanto, também ocorre interferência nas possibilidades de desenvolver trombose, quanto a quantidade da dose que há na composição desses contraceptivos, dado que esses contraceptivos que possuem menos de 50 mcg de etinilestradiol, que contém o levonogestrel apresentam risco diminuído de TVP, havendo comprimidos compostos com 10 a 35 mg de etinilestradiol. (SAMPAIO et al., 2019).

O uso do contraceptivo oral combinado tem riscos maiores de eventos trombóticos no primeiro ano de uso, dessa forma nos primeiros meses o risco pode ser 3 vezes maior em relação a ao primeiro ano de uso e 12 vezes maior em comparação com as não usuárias desse método. Justifica-se que isso pode acontecer pelo período de adaptação

do organismo com a dosagem exógena desses hormônios (OLIVEIRA, 2018).

Os efeitos negativos ocasionados pelos progestagênios em COCs não foram vistos em contraceptivos isolados de apenas progestagênios. Desta forma alguns desses hormônios isolados como levonorgestrel e desogestrel tiveram efeitos benéficos no sistema hemostático vascular sendo uma boa opção para as usuárias com predisposição para o desenvolvimento de TVP. (MOREIRA et al., 2016).

## 4 | CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Contudo, conclui-se que uso dos COs acarretam efeitos negativos relevantes sobre sistema hemostático da coagulação, no qual esses efeitos estão mais relacionados aos contraceptivos utilizados em combinação dos dois hormônios estrogênio e progesterona sintéticos, que causam disfunções graves e de maior relevância clínica sendo a TVP, no entanto, é preciso estar atento a dosagem e o tipo de hormônio, pois são fatores primordiais na escolha desse método. Havendo sempre a necessidade de orientações adequadas para as pacientes usuárias, visando fazer uma junção da eficácia desses contraceptivos quanto aos benefícios e malefícios que eles podem causar buscando fazer conciliação com estilo de vida da paciente e com método oral utilizado.

O farmacêutico é o profissional habilitado que faz uma análise individual de cada paciente no qual reúne todas as informações para orientar (a) paciente, a respeito do medicamento hormonal, que inclui forma de utilização correta, horário, dosagem, necessidade de acompanhamento médico, e principalmente, alertar sobre os possíveis efeitos adversos e condições adquiridas que podem ter relação com o uso dos anticoncepcionais orais provocando a possibilidade de um quadro TVP e assim resguardando o direito a saúde.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Ana Paula Ferreira de; ASSIS, Marianna Mendes de. **Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais**. Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde, vol. 5, nº5, p. 85-93, 2017.

ARAUJO, Anna Bárbara Ribeiro et al. **Anticoncepcionais hormonais contendo apenas progestágenos e seus principais efeitos**. Brazilian journal of surgery and clinical research – BJSCR, vol.15, nº1, p.75-81, 2016.

CALLAI, Tássia et al. **Tabagismo e uso de anticoncepcionais orais relacionados a fenômenos tromboembólicos**: relato de caso e revisão de literatura. Reprodução e Climatério, vol. 32 nº 2, p.138–144, 2017.

CARRIAS, Daniela Teresa da Silva et al. **Efeitos adversos associados a uso de contraceptivos orais em discentes**. Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica – SBCM, vol.17 nº3, p.142-146, 2019.

Charlo PB, Herget AR, Moraes AO. **Relação entre trombose venosa profunda e seus fatores de risco na população feminina.** Global Academic Nursing Journal, vol.1, ed.10, 2020.

DRAGOMAN, Monica V. et al. Uma revisão sistemática e meta-análise do risco de trombose venosa entre usuárias de contracepção oral combinada. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 141, n. 3, pág. 287-294, 2018.

DUARTE, Ana Jayne Vieira Gonçalves. **Os anticoncepcionais orais como fatores de risco para a trombose venosa profunda.** 2017.

EMMERSON, Odette et al. **The impact of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol and drospirenone on whole blood clot viscoelasticity and the biophysical and biochemical characteristics of erythrocytes.** Microscopy and Microanalysis, vol.24, p. 713 – 728, 2018.

FREITAS, Erica Maria de; CERON, Rafaela; NOWACKI, Luciana. **Uso de anticoncepcionais orais e dispositivo intrauterino hormonal (Mirena®) relacionado ao risco de trombose venosa profunda (tvp).** Revista eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde, nº 24, p. 30-37, 2018.

GIALERAKI, Argyri et al. **Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis.** Clinical and Applied Thrombosis e Hemostasis, vol. 24 nº 2, p. 217-225. 2018.

GONZAGA, Thais Jaqueline et al. **Fatores de risco entre o uso de contraceptivos hormonais e o surgimento do tromboembolismo venoso.** Revista Thêma et Scientia – vol. 8, nº 2, p. 103-117, 2018.

GUIMARÃES, Mayara Alves. **Trombose associada ao uso de contraceptivo hormonal oral: Revisão de literatura.** 2016.

LAI, Isabela Kim; BUSCHLE, Matheus Nichele. **Trombose venosa pulmonar e acidente vascular encefálico em paciente jovem usuária de anticoncepcional oral: um relato de caso.** 2020.

LIMA, Jade Silva e. **Risco de trombose associado à terapia dos anticoncepcionais hormonais: uma revisão de literatura.** 2017.

MAGALHAES, Amanda Valéria Pires de; MORATO, Cléssia Bezerra Alves. **Avaliação do uso de anticoncepcional oral combinado como fator de risco para o desenvolvimento de trombose em mulheres jovens da cidade de patos.** Ciências Biológicas e de Saúde Unit, vol. 4, nº 1, p. 77-88, 2018.

MORAIS, Liévrê Xiol et al. **Tromboembolismo venoso relacionado ao uso frequente de anticoncepcionais orais combinados.** RECHST, vol. 8, nº 1, p. 91-125, 2019.

MOREIRA, Fernanda Ferreira Bicalho et al. **A eficácia do rastreio de trombofilias antes da prescrição de métodos contraceptivos.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, vol.15, nº 1, p.91-95, 2016.

OLIVEIRA, Juliana Cristina de. **Tromboembolismo venoso associado ao uso de anticoncepcionais orais combinados: uma revisão da literatura.** 2018.

REIS, Aline Leão Oliveira et al. **Utilização de contraceptivos orais contendo etinilestradiol e a ocorrência de trombose venosa profunda em membros inferiores.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. vol.23, nº2, p.120-127, 2018.

SAMPAIO, Amanda Freire et al. **O uso de contraceptivos orais combinados e o risco de trombose venosa profunda em mulheres em idade reprodutiva.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR, vol.28, nº1, p.42-48, 2019.

SANTOS, Vanessa Barbosa Dos. **Revisão bibliográfica sobre a trombose venosa profunda relacionada ao uso de anticoncepcional oral.** 2017.

SCHNEIDER, Clara Maria Muller. **Revisão sistemática da literatura sobre o risco de tromboembolismo associado ao uso de drospirenona, um contraceptivo oral de quarta geração.** 2016.

SENA, Carla Rafaela Lima De, GONÇALVES, Priscila Thaís Tavares. **Trombose venosa profunda associada ao uso do anticoncepcional oral:** relato de caso. 2019.

SILVA, Josiene Evangelista et al. **A relação entre o uso de anticoncepcionais orais e a ocorrência de trombose.** Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente. Ariquemes: FAEMA, vol. 9, nº1, 2018.

SILVA, Kimberli Rodrigues da; HAYD, Ramão Luciano Nogueira. **Risco de trombose relacionada ao uso de hormonas e evidenciada pela quebra de hemostasia:** Uma breve revisão. vol. 12, 11-15, 2017.

SOUSA, ICA, ÁLVARES, ACM. **A trombose venosa profunda como reação adversa do uso contínuo de anticoncepcionais orais.** Revista Científica Sena Aires, vol. 7 nº1, p. 54-65, 2018.

SOUZA, Natália Muradas Valério. **A influência das diferentes gerações de contraceptivos orais sobre a hemostasia e o risco de trombose venosa profunda.** 2017.

SOUZA, Reinan do Carmo et al. **Contracepção oral e fatores de risco em mulheres brasileiras:** revisão integrativa. Revista Científica da Saúde - REVA, vol. 3 nº1, p. 92-105, 2018.

STECKERT, Ana Paula Panato et al. **Contraceptivos hormonais orais:** utilização e fatores de risco em universitárias. Vol. 5 nº1, p.78-92, 2016.

ZANLUCA, Andressa Pelissaro et al. **Uso da pílula anticoncepcional e a incidência de fenômenos tromboembólicos em mulheres jovens dos cursos da área da saúde de uma faculdade no oeste paranaense.** Revista Thêma et Scientia – vol. 6, nº1, p. 239-250, 2016.

# CAPÍTULO 17

## OS RISCOS DE PSICOFÁRMACOS DURANTE A GESTAÇÃO ASSOCIADO AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS

Data de aceite: 23/07/2021

**Fernanda Mesquita Almeida**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/6769477188147663>

**Luana Patrícia Policarpo das Chagas**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/0588816550794756>

**Patrícia da Mota Silva**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/4096007962068036>

**Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

**RESUMO:** A depressão na gravidez faz parte de um espectro de doenças mentais perinatais, e é hoje encarado como um grave problema de saúde pública, uma vez que pode incorrer em consequências nefastas tanto para a mulher como para o feto. Estas consequências são evidentes tanto durante o período gestacional como no pós-parto, quando a doença não é diagnosticada atempadamente e tratada de forma adequada. No entanto, o próprio tratamento, nomeadamente o farmacológico, ainda permanece um assunto controverso, uma vez que tem sido associado a possíveis riscos para o feto.

**PALAVRAS-CHAVE:** Psicofármacos, Antidepressivos, Depressão, Gravidez.

### THE RISKS OF PSYCHOPHARMACEUTICALS DURING PREGNANCY ASSOCIATED WITH THE USE OF ANTIDEPRESSANTS

**ABSTRACT:** Depression in pregnancy is part of a spectrum of perinatal mental illnesses and is now seen as a serious public health problem, since it can have harmful consequences for both women and the fetus. These consequences are evident both during the gestational period and in the postpartum period, when the disease is not diagnosed in a timely manner and treated appropriately. However, the treatment itself, namely the pharmacological one, still remains a controversial subject, since it has been associated with possible risks to the fetus.

**KEYWORDS:** Psychotropic drugs, Antidepressants, Depression, Pregnancy.

### 1 | INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) classificada como um transtorno ocorrido no período puerperal ou gestacional tem como característica uma alteração no comportamento da mãe em relação ao bebê, apresentando um descaso e em alguns casos até mesmo uma repugnância do filho, ou apresenta cuidados excessivos com o mesmo de forma exagerada e desnecessária.

Considerando a gravidade dos sintomas e consequência da doença surge a necessidade da utilização de medicamentos os quais normalmente são antidepressivos e que

contribuem para a diminuição dos sintomas da doença e estabilização do comportamento da mulher, no entanto é relevante considerar que alguns autores posicionam-se contrários à manipulação de fármacos neste período alegando que deve ocorrer uma vigilância ao uso dos psicotrópicos durante a amamentação devido aos riscos recorrentes a mãe e ao lactente, (PHEULA, 2003).

A intervenção farmacológica com antidepressivos deve ser feita de modo pontual diminuindo os riscos e agravantes para mãe, bem como para o bebê.

Este trabalho tem como objetivo geral de averiguar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez. E como objetivos específicos: identificar os fatores que levam a necessidade de a gestante inserir o medicamento; apontar situações de estresse ou intercorrências presentes antes e durante a gestação, no parto, no puerpério e nos cuidados com os bebês/exercício da maternidade; e identificar os sinais e/ou sintomas que levaram a mulher a procurar/ser encaminhada para assistência especializada.

Portanto, justifica-se que o presente estudo visa buscar respostas para as várias dúvidas relacionadas com o assunto, incluindo efeitos dos fármacos para mulheres em período de gestação e de pós-gestação, assim como avaliar os riscos para os bebês. Para tanto busca-se verificar a ação dos fármacos antidepressivos no tratamento da DPP, bem como seus efeitos e as consequências que estes medicamentos podem trazer para o funcionamento fisiológico da mulher., assim como identificar as ações dos fármacos no sistema biológico da mulher, assim como os efeitos do uso destes medicamentos nas relações sociais, pessoais e profissionais da mulher.

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica baseada nas plataformas de dados: Scielo e Google acadêmico, além de livros, manuais e publicações federais como leis e resoluções, todos revisados nos períodos de janeiro a maio de 2021. Nesse estudo foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Psicofármacos (Psychotropic drugs), Antidepressivos (Antidepressants), Depressão (Depression) e Gravidez (Pregnancy) em linguagem nacional e internacional, restringindo-se a busca aos últimos 10 anos (2011 – 2021). Através desta pesquisa poderá ser verificada a opinião dos autores acerca do uso de medicamentos no tratamento da depressão pós-parto, seus benefícios e efeitos maléficos, assim como uma comparação entre as opiniões favoráveis e contrárias dos autores. Para a escolha das referências foi dada prioridade a artigos mais relevantes e recentes. Posteriormente foram também consultados alguns artigos referenciados nos artigos da primeira pesquisa e de relevo sobre o tema.

## 3 | DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Os psicofármacos e a gestação

Muitas pacientes com histórico de transtornos mentais e já em tratamento com psicofármacos só terão conhecimento da gravidez, através do atraso menstrual por volta da 4ª semana de gestação, período em que ocorre a organogênese, momento crítico para o desenvolvimento de malformações fetais. Sendo assim, algumas dessas mulheres por aconselhamento de um vizinho ou familiar, bem intencionados, acabam por descontinuar o uso das medicações quando descobrem que estão grávidas. Essa suspensão abrupta implica em avaliar o risco/benefício da terapêutica ou permitir que a doença evolua para quadros mais severos. As taxas de recaída quando os psicofármacos são descontinuados em doentes com perturbações de humor, esquizofrenia e perturbações da ansiedade são elevadas, (BLAYA et al, 2005; COSTA; REIS; COELHO, 2010).

Carvalho et al (2009) e Costa, Reis, Coelho (2010) corroboram ao afirmar que ao vivenciar as mudanças físicas, hormonais, psíquicas e de inserção social associadas à gravidez, a mulher torna-se susceptível à ocorrência de transtornos psiquiátricos durante esse período, principalmente à ansiedade e à depressão, onde o surgimento de sintomas pode ocorrer em qualquer fase da gestação. Porém, a confiança da gestante em seus médicos irá minimizar qualquer intercorrência, inclusive os efeitos colaterais que poderão ocorrer durante o tratamento. Todo o algoritmo de opções de tratamento deverá depender da gravidade da doença, sendo essencial o tratamento individualizado a cada situação. A gravidez em si, pode ser apontada como um quadro estressante, o que torna difícil o diagnóstico e exige acompanhamento precoce do pré-natal com profissionais capacitados.

Camacho et al (2006) complementam que a 8ª e a 12ª semana gestacional apresenta o período de maior fragilidade, devendo, sempre que possível, ser evitada a prescrição de psicofármacos nas primeiras 12 semanas. Em casos de impossibilidade, deverão ser mantidos na mínima dose possível. Diante de uma história clínica a mais completa possível, as opções de tratamento são oferecidas, incluindo-se a de não tratar, ressaltando também as consequências desta conduta, que devido ao estresse, irá agir sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal provocando o aumento de corticosteroides e consequentes danos ao bebê. Entre as opções estão os tratamentos biológicos.

Blaya et al (2005) também contribui e diz que quando exposto a psicofármacos, o feto corre três tipos de risco: síndromes perinatais, devido a exposição próxima ou durante o momento do parto, podendo desenvolver intoxicação ou abstinência no bebê; risco elevado de malformação congênita (MFC) durante a organogênese (primeiras 12 semanas) e alterações no desenvolvimento neuropsicomotor com redução do coeficiente de inteligência de crianças expostas a psicofármacos in útero.

A integralidade é um dos princípios constitucionais do Sistema Único de Saúde – SUS, que, juntamente com a universalidade do acesso, a equidade das ofertas em

saúde e a participação da comunidade, modificam os modelos de atenção e de gestão dos processos de trabalho em saúde. De acordo com este princípio, o sujeito passa a ser percebido de forma integral (não fragmentada) e ocorre a incorporação de ações de promoção, prevenção e articulação com ações curativas e reabilitadoras (BRASIL, 2012).

Uma das maiores preocupações com relação aos transtornos psiquiátricos na gestação e lactação é a insuficiência de diagnósticos precisos ou diagnósticos tardios, focando-se muitas vezes na avaliação da saúde no pré-natal e na saúde do recém-nascido. Não se pode esquecer de que as consultas direcionadas às puérperas no pós-alta hospitalar ainda não se efetivaram, e muitas mulheres só buscam atendimentos na Atenção Básica caso ocorram complicações oriundas do parto. Desse modo faz-se necessária a integração da assistência em saúde mental ao acompanhamento no pré-natal e no puerpério (PEREIRA; LOVISI, 2008).

Apesar dos estudos recentes documentarem a relativa segurança dos psicofármacos durante a gravidez, mantêm-se níveis elevados de ansiedade e apreensão nas pacientes e nos profissionais em relação à sua segurança em mulheres grávidas. Sendo assim, o conhecimento acerca deste tema permitirá ao profissional propiciar um tratamento adequado para mãe-bebê.

### **3.2 Classificação dos transtornos puerperais**

Os transtornos psiquiátricos foram classificados de maneira diversa na literatura. Mas na Décima Revisão Internacional das Doenças (CID-10), os transtornos mentais não são considerados distúrbios mentais específicos do puerpério, mas sim associados a eles, ou seja, o parto atua como um fator desencadeante devido à fragilidade psicológica na qual a mulher se encontra. Deste modo, os transtornos puerperais se classificam da seguinte maneira: Síndrome da Tristeza Pós-Parto; Depressão Puerperal ou Pós-parto e Psicose Puerperal, ressaltando que a mulher gestante com transtorno mental não apresenta é classificada no CID-10 (ZANATI et al, 2003).

Escolhida a droga, definidos os sintomas alvo, o clínico fará um plano de tratamento que envolve a fase aguda, a manutenção e as medidas para prevenção de recaídas. Deverá ainda ter em mente as doses que irá utilizar em cada uma destas fases, o tempo necessário e os critérios nos quais se baseará para concluir sobre a efetividade ou não da droga, bem como a opção de associar ou não outras estratégias terapêuticas. Com estas decisões e alternativas em mente irão expor seu plano ao paciente e muitas vezes também aos familiares, com o objetivo preliminar de obter sua adesão ao tratamento (CASTRO et al, 2004).

As drogas psicotrópicas interferem nas funções do Sistema Nervoso Central (SNC), por isso é importante termos noções do funcionamento desse sistema. O SNC é formado por bilhões de células interligadas formando uma complexa rede de comunicação. Essas células, responsáveis pelo processamento das informações, são denominados “neurônios”

que não estão continuamente ligados, existe um espaço (fenda sináptica) que os separa. É nessa tenda que ocorre a “neurotransmissão” (troca de informações entre os neurônios) (GUYTON; HALL, 2002).

Para transmitir a informação, o neurônio pré-sináptico libera substâncias químicas denominados “neurotransmissores” que agem como mensageiros, transmitindo a mensagem para o neurônio subsequente (pós-sináptico) o qual recebe a informação através de sítios específicos denominados “receptores”. Alguns dos neurotransmissores mais conhecidos são: acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina, GABA e glutamato. Cada uma dessas substâncias é responsável por funções específicas, e elas estão distribuídas de forma heterogênea no SNC, em sistemas que recebem o nome do neurotransmissor envolvido (sistema colinérgico, dopaminérgico e assim por diante) (GUYTON; HALL, 2002).

Drogas psicotrópicas são definidas pela Organização Mundial de Saúde em aqueles que alteram comportamento humor e cognição, isso significa, que essas drogas agem preferencialmente nos neurônios, afetando o SNC (Sistema Nervoso Central). As drogas psicotrópicas agem alterando essas comunicações entre os neurônios, podendo produzir diversos efeitos de acordo com o tipo de neurotransmissor envolvido e a forma como a droga atua. De acordo com tipo de ação, as drogas podem provocar euforia, ansiedade, sonolência, alucinações, delírios e outros (BRASIL, 2001).

Existem várias classificações desenvolvidas por vários autores, com relação à denominação dos psicofármacos, mas no presente estudo será adotada, a do pesquisador francês Chaloult<sup>1</sup>, por ser simples e prática. Chaloult dividiu o que ele denominou de Drogas Toxicômano Genas (indutoras de toxicomanias) em três grandes grupos: o das depressoras, estimulantes e perturbadoras de atividade do Sistema Nervoso.

Segundo Pheula e Soares, a Food and Drug Administration – FDA<sup>2</sup>, órgão norte americano que regula o uso dos medicamentos e fiscaliza os alimentos, desenvolveu um sistema de classificação estratificando as drogas em cinco categorias de risco teratogênico para auxiliar o médico no momento da prescrição à gestante e lactante:

- Risco A: estudos controlados não demonstraram risco. Estudos adequados e bem controlados em gestantes não têm demonstrado ou evidenciado nenhum risco ao feto.
- Risco B: sem evidência de risco em humanos. Ou os achados em animais demonstram risco, mas os achados em humanos não, ou se estudos adequados em humanos não têm sido realizados, achados em animais são negativos.
- Risco C: O risco não pode ser excluído. Faltam estudos em humanos, e os estudos em animais são positivos para o risco fetal ou estão ausentes também. Contudo, potenciais benefícios podem justificar o risco potencial.

1 CHALOULT, L. Une nouvelle classification des drogues toxicomanogènes. *Toxicomanias*, 4(4): 371-375, 1971.

2 A Food and Drug Administration (FDA ou USFDA) é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, um dos departamentos executivos federais dos Estados Unidos.

- Risco D: evidência positiva de risco. Dados de investigação ou relatados, posteriormente, mostram risco ao feto. Ainda assim, potenciais benefícios podem ter mais valor que o risco em potencial.
- Risco X: contraindicação absoluta em gravidez. Estudos em animais ou humanos de investigação, ou relatados posteriormente, mostram um risco fetal que claramente suplanta qualquer possível benefício à paciente.

A maioria dos psicofármacos encontra-se nas categorias C e D., No entanto, esse sistema de classificação não proporciona um método confiável para guiar a prescrição médica por ser ambíguo e incerto. A Sociedade de Teratologia propõe ao FDA uma substituição desta classificação por resumos descritivos, contendo dados sobre o potencial teratogênico de cada psicofármaco. Atualmente, o médico deve orientar sua conduta através da literatura científica mais recente no momento de prescrever drogas durante a gestação (VIGUERA et al, 2002; WISNER et al, 2000).

Dessa maneira, é fácil concluir que o tempo que uma determinada medicação possui no mercado, ou seja, a experiência a ela associada, é fundamental nessa classificação, e a segurança oferecida pelas medicações mais novas muitas vezes ainda não pode ser traduzida em relação ao seu uso em gravidez.

Com relação ao lactente, os artigos trazem que a maioria das drogas psicotrópicas é excretada no leite materno, havendo grande variabilidade na quantidade de droga recebida. A concentração no leite materno é proporcional à lipossolubilidade, da baixa ligação a proteínas plasmáticas e PH da droga. No entanto, a quantidade de droga realmente recebida pelo lactente depende de outros fatores, como tipo de leite, alterações na anatomia da mama e farmacocinética (PAULO JOSÉ, 2003).

### 3.3 Tratamento medicamentoso da depressão em gestantes e puérperas

Portanto, ao analisar o material bibliográfico, por possível refletir e considerar que a administração de medicamentos é de suma importância no tratamento da depressão em gestantes e em puérperas, entretanto deve-se levar em consideração uma análise de riscos e benefícios que acontecem no aleitamento frente ao uso das drogas, em aspectos do desenvolvimento neuropsicomotor e comportamental da criança, considerando antes da ingestão as condições de base do lactente aos padrões de comportamento, sono, alimentação e vigília, tanto a mãe quanto o pediatra deve monitorar essas condutas em relação ao bebê. Desta forma confirma-se ser indispensável a atuação dos medicamentos no tratamento da depressão pós-parto que deve ser acompanhado por profissionais a quem compete para que haja uma correta instrução às mães sobre os benefícios e os eventuais cuidados a serem tomados.

De forma geral, não há como privar as gestantes de utilizarem psicofármacos, a não ser pela sua suspensão total, atitude inadequada e irracional, já que a população gestante também está sujeita a intercorrências que necessitem de intervenções medicamentosas.

Existe sim a possibilidade de reduzir sua exposição a riscos desnecessários, de medicações não confiáveis, recentes, com poucos estudos científicos ou em excesso. Para superar esta prática propõe-se o envolvimento responsável da equipe de saúde, para que as medidas cabíveis sejam tomadas, promovendo a utilização racional dos medicamentos nesta fase tão singular na vida da mulher.

## 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que neste presente estudo que a compreensão da gravidade que a depressão pós-parto apresenta tanto para a mãe como ao bebê e seu desenvolvimento, assim como dificulta o estabelecimento de uma boa relação entre ambos, torna-se fundamental. Nota-se então importância do acompanhamento terapêutico à mãe depressiva e essencialmente o tratamento medicamentoso da mesma que deve ser realizado com acompanhamento médico e farmacêutico. A prevenção da patologia mental na gravidez tem como base, sobretudo, uma gravidez planejada adequadamente.

Desta forma, este estudo se torna relevante, pois se configura em um instrumento para disseminar mais conhecimentos sobre a temática e, além disso, serve como um alerta para o profissional em atendimento à mulher no período gravídico/puerperal, procurarem conhecer mais sobre o uso dos psicofármacos neste período da vida da mulher, melhorando suas orientações as usuárias, tornando assim seu cuidado mais especializado, eficaz e contribuindo de forma mais efetiva para a qualidade de vida delas.

## REFERÊNCIAS

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Departamento de Atenção Básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco / Secretaria de Atenção à Saúde.** Departamento de Atenção Básica. – Brasília 2012. 318 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, nº 32).

BRASIL, Organização Mundial da Saúde. **Relatório sobre saúde no mundo 2001.** Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Genebra: OMS, 2001.

BLAYA, Carolina et al. **Diretrizes para o uso de psicofármacos durante a gestação e lactação.** Porto Alegre: Artmed, 2005.

CHALOULT, L. **Une nouvelle classification des drogues toxicomanogènes.** Toxicomanies, 4(4): 371-375, 1971.

CAMACHO, Renata Sciorilli et al. Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 92- 102, 2006.

CARVALHO, André de Castro Alcântara et al. O uso de drogas psicotrópicas na gestação. *Femina*, v. 37, n. 6, p. 331-338, 2009.

COSTA, Cassilda; REIS, Constança; COELHO, Rui. **Uso de psicofármacos na gravidez.** Use of psychotropic drugs during pregnancy. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, v. 4, n. 2, p. 101-111, 2010.

CASTRO, C.G.S.O.; PEPE V.L.; COSENDEY, M.A.E.; FREITAS, F.F.; et al. **Uso indicado e uso referido de medicamentos durante a gravidez.** Cad. Saúde Pública = Rep. Public Health. 2004; 20 (supl 1) 73-82.

GUYTON, A.C.; HALL J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 10ª edição. Editora Guanabara CAMACHO, R.S.; CANTINELLI, F.S.; RIBEIRO, C.S.; CANTILINO, A.; GONSALES, B.K.; BRAGUITTONI, E.; RENNÓ Jr. R. **Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento.** Rev. Psiq. Clín. 33 (2); 92-102, 2006.

PHEULA; Gabriel Ferreira. **Uso de psicofármacos na lactação: revisão e proposta de manejo.** Órgão Oficial do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB, Vol 52, dezembro de 2003.

PEREIRA, P.K.; LOVISI, G.M. **Prevalência da depressão gestacional e fatores associados.** Revista de Psiquiatria Clínica. 2008;3 5(4):144-53.

SOARES, Paulo José. **Paroxetina.** Psychiatry on line Brasil. Disponível em: <<http://www.polbr.med.br/ano06/artigo0106a.php>>. Acesso em 02.03.2021.

VIGUERA, A.C.; NONACS, R.; COHEN, L.S.; TONDO, L.; Aoife Murray, A.B., ANDE R. **Risk of recurrence of bipolar disorder im pregnant ande nonpregnant wome after discontinuing lithium maintenance.** Am. J. Psychiatry 2000;157:179-184.

ZANATTI et al (2003). **Identificação e intervenção do transtorno psiquiátrico e intervenção do transtorno associados ao puerpério: a colaboração do enfermeiro psiquiatra.** Disponível em: [www.fen.ufg.br/revista7\\_2/revisão\\_01.htm](http://www.fen.ufg.br/revista7_2/revisão_01.htm).

*Data de aceite: 23/07/2021*

### **Anna Maly de Leão e Neves Eduardo**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/3714651935396200>

### **Alessandro Alves de Araújo**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/1406602179233080>

### **Francisco Gonçalves de Lima**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/8286853075138956>

### **Sânia Paola de Oliveira**

Faculdade LS de Brasília  
<http://lattes.cnpq.br/3116246813652123>

**RESUMO:** A epilepsia é uma doença de acometimento global que ocorre em crianças e adultos, afetando várias pessoas em todo o mundo, caracterizada por convulsões recorrentes. Aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia apresentam convulsões, apesar do tratamento adequado. Daí a necessidade de buscar novas opções terapêuticas. A Cannabis Sativa apresenta mais de 400 produtos químicos naturais, e dessas 400 substâncias destacam-se 60 alcalóides, também conhecidos como canabinoides. Esses canabinoides são subdivididos em psicoativos e não psicoativos. Os canabinoides são obtidos de diferentes espécies de cannabis. Tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD) são dois dos canabinoides mais proeminentes encontrados na planta Cannabis. Dessa forma,

o presente trabalho trouxe como objetivo, abordar sobre a eficácia do perfil terapêutico do canabidiol no tratamento de episódios de convulsões epiléticas. Foram utilizadas diferentes bases de dados das plataformas de pesquisa: SciELO, Pubmed, NCBI, Science direct e Google Acadêmico. Conclui-se que, o CBD difere de outros derivados da cannabis devido à sua eficácia consistente e à falta de efeito psicoativo. O CBD pode ser recomendado como terapia adjuvante em pacientes com síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, contudo mais evidências são necessárias antes que o canabidiol possa ser considerado em epilepsias mais comuns ou em adultos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Canabidiol. CBD. Cannabis. Epilepsia.

### CANABIDIOL IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

**ABSTRACT:** Epilepsy is a disease of global involvement that occurs in children and adults, affecting several people worldwide, characterized by recurrent seizures. Approximately one third of patients with epilepsy have seizures, despite appropriate treatment. Hence the need to seek new therapeutic options. Cannabis Sativa has more than 400 natural chemicals, and of these 400 substances stand out 60 alkaloids, also known as cannabinoids. These cannabinoids are subdivided into psychoactive and non-psychoactive. Cannabinoids are obtained from different cannabis species. Tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) are two of the most prominent cannabinoids found in the Cannabis

plant. Thus, the present study aimed to address the efficacy of the therapeutic profile of cannabidiol in the treatment of episodes of epileptic seizures. Different databases of the search platforms were used: SciELO, Pubmed, NCBI, Science direct and Google Scholar. It is concluded that CBD differs from other cannabis derivatives due to its consistent efficacy and lack of psychoactive effect. CBD may be recommended as adjuvant therapy in patients with Dravet and Lennox-Gastaut syndromes, however further evidence is needed before cannabidiol can be considered in more common epilepsies or in adults.

**KEYWORDS:** Canabidiol. CBD. Cannabis. Epilepsy.

## 1 | INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença de acometimento global que ocorre em crianças e adultos, afetando várias pessoas em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a epilepsia afeta mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo. A epilepsia é o distúrbio neurológico mais comum caracterizado por convulsões recorrentes (GLOSS; VICKREY, 2014). Portanto, a epilepsia é um desafio terapêutico, devido ao número crescente de medicamentos anticonvulsivantes, onde aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia apresentam convulsões persistentes (ZUBERI; SYMONDS, 2015). O tratamento cirúrgico, embora ainda subutilizado, pode ser uma alternativa em até 25% dos casos (SILVA et al., 2020). O uso medicinal da maconha ganhou considerável interesse na imprensa nas últimas duas décadas. As razões para isso são (a) o apelo de ser um tratamento alternativo “natural”; (b) a descoberta de um sistema de sinalização celular complexo responsivo à cannabis, o sistema endocanabinoide; e (c) casos públicos proeminentes, como Charlotte Figi nos Estados Unidos (SILVESTRO et al., 2019). A Cannabis Sativa apresenta mais de 400 produtos químicos naturais, e dessas 400 substâncias destacam-se 60 alcalóides, também conhecidos como canabinoides. Esses canabinoides são subdivididos em psicoativos e não psicoativos. Os canabinoides são obtidos de diferentes espécies de cannabis. Tetrahydrocannabinol (THC) e cannabidiol (CBD) são dois dos canabinoides mais proeminentes encontrados na planta Cannabis (JESUS et al., 2017). O CBD é uma alternativa adicional para quem sofre com epilepsia. É um canabinoide que carece de efeitos psicoativos. Possui eficácia antiepiléptica mais consistente do que o THC. O CBD não ativa os receptores canabinoides (MATOS et al., 2017). No entanto, ele interage com vários outros sistemas de sinalização. A sinalização mediada pelo potencial receptor transitório do vanilóide tipo 1 (TRPV1) pode ser a via mais relevante no efeito anticonvulsivante do CBD (VILELA et al., 2017). Dessa forma, o estudo em questão abordará sobre o cannabidiol no tratamento de epilepsia. Em suma, o presente estudo é de grande importância para os profissionais de farmácia e a sociedade, sendo imprescindível a realização de estudos bem controlados, no intuito de definir com precisão a real eficácia do cannabidiol nas crises epiléticas, pois muitos pacientes não estão livres de convulsões. Essa lacuna de tratamento motiva pesquisas sobre novos

anticonvulsivantes, como o canabidiol (CBD). Assim sendo, o objetivo geral do trabalho foi abordar sobre a eficácia do perfil terapêutico do canabidiol no tratamento de episódios de convulsões epiléticas.

## 2 | MATERIAL(IS) E MÉTODOS

O presente trabalho constitui-se de uma abordagem de caráter qualitativo, de natureza básica de cunho exploratório, onde foi realizado por meio de uma consulta bibliográfica um estudo de revisão da literatura a partir do levantamento de trabalhos científicos que buscaram apresentar informações e evidências científicas atuais sobre o CBD no que diz respeito à sua relevância para a epilepsia, nesse estudo foram utilizadas diferentes bases de dados das plataformas de pesquisa: SciELO, Pubmed, NCBI, Science direct e Google Acadêmico. A busca pela literatura ocorreu com data de publicação de 2015 até 2020, através dos seguintes descritores: Canabidiol. CBD. Cannabis. Epilepsia, em idiomas português e inglês.

## 3 | DESENVOLVIMENTO

### 3.1 Epilepsia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas não transmissíveis mais comuns. A epilepsia é um distúrbio ou condição médica crônica, geralmente resultando em convulsões recorrentes imprevisíveis e não provocadas que afetam uma variedade de funções mentais e físicas. É uma das doenças neurológicas mais comuns, afetando mais de 3 milhões de pessoas nos Estados Unidos e cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo (TANG; HARTZ; BAUER, 2017). Sua incidência é de 50,4 por 100.000 pessoas por ano e é mais comum em países de baixa e média renda, ou seja, 81,7 por 100.000 pessoas por ano. Cerca de um terço dos pacientes que sofrem de epilepsia têm epilepsia resistente a medicamentos (STAFSTROM; CARMANT, 2015; GOLDENBERG, 2020). A epilepsia resistente a medicamentos está associada à redução da qualidade de vida, graves consequências psicossociais e problemas cognitivos. Portanto, muitas pesquisas estão sendo conduzidas para encontrar o tratamento da epilepsia resistente a medicamentos. Um indivíduo é considerado epilético quando ocorrem duas ou mais convulsões não provocadas que não podem ser explicadas por uma condição médica, como febre ou abstinência de substância (ZAHEER et al., 2018). Aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia apresentam convulsões resistentes a medicamentos antiepiléticos. As convulsões resultam de uma mudança no equilíbrio normal de excitação e inibição no Sistema Nervoso Central (SNC), bem como de funções cerebrais anormais. Como várias propriedades controlam a excitabilidade neuronal, não é incomum que esse equilíbrio normal possa ser perturbado de muitas maneiras diferentes; portanto, existem

muitas causas para convulsões e epilepsia (GOLDENBERG, 2020). Em cerca de 70% dos pacientes, nenhuma causa pode ser encontrada. O cérebro normal é capaz de sofrer convulsões em certas circunstâncias e os indivíduos variam em sua suscetibilidade ou limiar para convulsões. Os pacientes podem ter convulsões de forma intermitente, com períodos de meses a anos entre elas (TANG; HARTZ; BAUER, 2017). As convulsões também podem ser o resultado de uma tendência familiar para a doença ou podem ocorrer após uma lesão cerebral, mas a causa da epilepsia é desconhecida. As crises epiléticas são manifestadas por uma descarga elétrica anormal, excessiva e hipersíncrona de neurônios no cérebro (CARVALHO et al., 2017). Contudo, existem muitos tipos de convulsões, cada uma com mudanças comportamentais características e distúrbios eletrofisiológicos que geralmente podem ser detectados em registros eletroencefalográficos (EEG) do couro cabeludo. Uma convulsão é um evento epilético transitório, indicando um distúrbio na função cerebral, onde ter uma única crise não significa necessariamente que uma pessoa tenha epilepsia (ZAHEER et al., 2018). Em 1981, a International League Against Epilepsy (ILAE) publicou uma versão modificada da Classificação Internacional de Crises Epiléticas (CIEM), que continuou a ser um sistema muito útil. Esse sistema é baseado nas características clínicas das convulsões e nos achados EEG associados. A etiologia ou substrato celular não são considerados. Existem três tipos principais de crises: parciais, generalizadas e não classificadas. Desse modo, o diagnóstico de crises epiléticas é feito através da análise da história clínica detalhada do paciente e da realização de testes auxiliares para confirmação. O exame físico ajuda no diagnóstico de síndromes epiléticas específicas que causam achados anormais, como anormalidades dermatológicas (por exemplo, pacientes com convulsões tônico-clônicas generalizadas intratáveis por anos tendem a apresentar lesões que requerem pontos) (MARTÍNEZ-JUÁREZ et al., 2016). Assim, cada forma distinta de epilepsia tem sua própria história natural e resposta ao tratamento. Essa diversidade provavelmente reflete as muitas causas subjacentes da epilepsia e a variedade de síndromes epiléticas nas quais as características clínicas e patológicas são distintas e sugerem um mecanismo etiológico subjacente específico (GOLDENBERG, 2020).

### **3.2 Evidências de eficácia do perfil terapêutico do canabidiol (CDB)**

A utilização de compostos canabinoides com finalidade medicinal tem origem muito antiga. A Cannabis sativa possui uma longa tradição de uso médico. No entanto, seu uso clínico tem sido limitado devido aos efeitos no SNC e à possibilidade de abuso e dependência de drogas. A planta exala uma resina contendo uma mistura de canabinoides com dois componentes principais,  $\Delta^9$ -tetrahidrocanbinol (THC) e canabidiol (CBD) (PISANTI et al., 2017). No entendimento científico, o canabinoides ocorreu na década de 1960 onde foram realizados vários estudos sobre o mecanismo de ação dos canabinoides e estendeu-se entre os anos 80 e 90 por meio do isolamento do seu princípio ativo, onde foi demonstrada a existência de receptores canabinoides no cérebro de rato. A partir daí o

conhecimento acerca de sua farmacologia e seu emprego terapêutico ganhou um grande impulso (FORTUNA; TIYO; FREITAS, 2017). O interesse farmacológico dos canabinoides surgiu com a descoberta de que o THC é o princípio ativo da *Cannabis Sativa* cresceu com a descoberta de receptores canabinoides específicos denominados receptores (CB e de ligantes endógenos (endocanabinoides), juntamente com os mecanismos relativos à sua síntese e eliminação. Os fármacos que atuam neste sistema endocanabinoide possuem um potencial terapêutico considerável (SOUZA; COSTA, 2020). Seu uso terapêutico foi defendido desde a antiguidade, mas o interesse sério somente voltou à tona em 1964, com a identificação do THC, como o principal componente psicoativo (SOUZA; COSTA, 2020). Nos últimos anos, muita atenção foi dada à utilização de extratos de maconha na medicina. Devido à aplicação clínica da maconha e à natureza não psicoativa da maioria dos fitocanabinoides, exceto o THC, onde o potencial terapêutico desses compostos foi muito apreciado. O THC é responsável pelos efeitos psicoativos da maconha, mas estudos sobre seus efeitos na epilepsia têm mostrado resultados conflitantes, onde se liga aos receptores canabinoides do tipo 1 (CB1), presentes nos gânglios da base, cerebelo, hipocampo, hipotálamo e sistema límbico. A anandamida e o 2-araquidonoilglicerol são agentes canabinoides endógenos que atuam no CB1 pré-sináptico e causam redução na atividade excitatória. Como o THC é um agonista parcial, isso poderia explicar o efeito pró-convulsivante (MEDEIROS et al., 2020). Embora essa área de pesquisa seja bastante controversa e discutível, vários fitocanabinoides, especialmente o CBD, foram sugeridos para exercer efeitos benéficos em várias condições patológicas, incluindo inflamação, câncer, dependência e epilepsia (PINTO; CIPRIANO, 2016). Além de seu bom perfil de segurança e ausência de efeitos psicoativos, o CBD apresenta também uma ampla gama de efeitos terapêuticos (SOUZA; COSTA, 2020). Possivelmente por essas razões, o CBD é atualmente um dos canabinoides mais estudados (PISANTI et al., 2017). Vários estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* mostraram que o CBD tem uma ampla gama de aplicações terapêuticas, exibindo propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, antipsicóticas, analgésicas e efeitos antiepilépticos, entre outros. Em comparação com  $\Delta^9$ -THC, CBD mostra baixa afinidade para o receptor canabinoide tipo 1 (CB 1) e tipo 2 (CB 2). Os receptores CB 1 são encontrados principalmente nos terminais dos neurônios centrais e periféricos e os receptores CB 2 principalmente nas células imunológicas (TURNER et al., 2017). Essa descoberta importante levou à geração de uma variedade de canabinoides sintéticos com estruturas semelhantes ou distintas aos fitocanabinoides, o que finalmente levou à identificação e clonagem bem-sucedida do receptor de canabinoide 1 (CB1R). Pouco tempo depois, outro receptor canabinoide (RBC) foi identificado e clonado, mais tarde denominado receptor canabinoide 2 (CB2R). Apesar de apenas CB1R e CB2R serem amplamente reconhecidos como CBRs, vários outros receptores, variando de outros receptores acoplados à proteína G (GPCRs) a canais iônicos e receptores nucleares, foram relatados para interagir com canabinoides (LARSEN; SHAHINAS, 2020). Os receptores

canabinoides são classificados como receptores acoplados à proteína G (GPRs), estando localizados em todo o corpo humano - os receptores que discutiremos aqui são os mais bem caracterizados, ou seja, os receptores CB1, CB2 e GPR55. Os receptores CB1 (CB1R) são abundantes no SNC, particularmente no córtex, gânglios da base, hipocampo e cerebelo; a maioria dos receptores CB1 estão presentes nos terminais dos axônios e segmentos pré-terminais dos axônios. Os receptores CB2 (CB2R) são expressos em níveis muito mais baixos no SNC quando comparados ao CB1R; este receptor está presente principalmente na microglia, elementos vasculares, células do sistema imunológico e alguns neurônios específicos. Os receptores GPR55 estão localizados principalmente no cérebro e no sistema nervoso periférico, onde sua ativação foi encontrada para aumentar a liberação de cálcio intracelular nos neurônios, o que pode levar a um aumento na excitabilidade neuronal (LU; MACKIE, 2016). No entanto, nem todos os efeitos fisiológicos do CBD são mediados por receptores canabinoides. De fato, o CBD tem vários alvos fora do sistema endocanabinoide e a ação independente do receptor de canabinoide é o assunto de estudos farmacológicos recentes sobre o CBD. Alguns desses efeitos fisiológicos, como o efeito anti-inflamatório e imunossupressor, são mediados por mais de um alvo. Os efeitos anti-inflamatórios imunossupressores são possivelmente mediados pela ativação de receptores de adenosina, um 1A e A 2A e receptores de glicina. A atividade do CBD em um alvo definido também pode provocar diferentes efeitos fisiológicos. Por exemplo, a ação anti-inflamatória e a supressão da dor neuropática são mediadas pelos mesmos receptores de glicina ou efeitos ansiolíticos, panicolíticos e antidepressivos via subtipo de receptor 5HT 1A da serotonina (TURNER et al., 2017). Apesar do grande número de estudos publicados sobre a farmacologia molecular do CBD, a ação farmacológica exata do CBD ainda não parece totalmente caracterizada e esforços ainda estão sendo direcionados no intuito de elucidar totalmente esses mecanismos (PISANO et al., 2017).

### **3.3 CDB no tratamento da epilepsia**

O CBD possui uma farmacologia complexa, com diversos mecanismos propostos para explicar sua ação. A maioria dos estudos que investigam os mecanismos de ação do CBD tem sido feita *in vitro*, mas há mais de 10 anos, estudos *in vivo* usando modelos animais têm investigado como o CBD produz seus efeitos benéficos em transtornos neuropsiquiátricos. O CBD é um composto ativo encontrado na planta de cannabis e tem sido associado a melhorias nos transtornos de humor, no controle da dor e na inflamação. Mas um dos usos potenciais mais interessantes do CBD é como tratamento para epilepsia (SOUSA et al., 2019). Pacientes com epilepsia apresentam convulsões e estas podem ser frequentes, debilitantes e até fatais. As convulsões ocorrem quando o cérebro experimenta uma explosão repentina e descontrolada de atividade elétrica, que afeta a forma como a pessoa se move e pensa (PREUX; RATSIMBAZAFY; JOST, 2015). Como a epilepsia e a função cerebral estão inextricavelmente ligadas, pode parecer contraintuitivo fornecer

cannabis a um paciente com epilepsia. Mas, embora a cannabis possa estar associada a ficar “chapado”, um dos principais benefícios do CBD é que não induz sentimentos de intoxicação. O THC, outro canabinoide, é o químico responsável pelo efeito psicotrópico da cannabis (BASILIO; FERREIRA, 2019). A pesquisa sobre o CBD como um medicamento para epilepsia é promissora, com o CBD mostrando qualidades neuroprotetora e de redução de convulsões em estudos de modelos de roedores. O CBD também mostrou resultados promissores em ensaios clínicos. Por exemplo, o primeiro ensaio randomizado duplo-cego, controlado por placebo, do tratamento com CBD para a síndrome de Dravet em 2017 mostrou grande potencial (MATOS et al., 2017). O estudo descobriu que 20 mg de CBD duas vezes ao dia resultou em uma diminuição na frequência de convulsões, com a quantidade média de convulsões mensais por pessoa reduzindo de 12,4 para 5,9. Surpreendentemente, 5% dos pacientes que tomaram realmente viram suas convulsões pararem completamente durante o tratamento (SILVA; ALENCAR; JÚNIOR, 2020). Outro estudo envolvendo pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut descobriu que o tratamento com CBD resultou em uma redução significativa na frequência de convulsões, com os pacientes observando uma redução de 44% nas convulsões em geral (DEVINSKY et al., 2018). O panorama das leis que regulamentam a pesquisa em humanos e o uso médico do CBD no Brasil tem avançado consideravelmente nos últimos anos. A ANVISA liberou no ano de 2015 o uso de canabidiol como medicamento, por pessoa física, de medicamentos e produtos com canabidiol e THC em sua formulação, desde que exclusivamente para uso próprio e para tratamento de saúde, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde conforme RDC 17/2015 (BRASIL, 2015). Um dos primeiros casos registrados no Brasil sobre o uso de um derivado popular da “maconha” foi o da menina Anny, que possui uma doença rara de Síndrome CDKL5, um tipo grave e raro de epilepsia. A menina Anny tinha 5 anos quando Bruno César Bandeira Apolinário, Juiz da 3ª Vara Federal de Brasília, liberou que seus pais importassem o CBD. Com essa decisão judicial, a Anvisa não pôde barrar a importação do produto. O medicamento foi o único que conseguiu controlar as crises convulsivas (OLIVEIRA, 2014). O CBD, um dos canabinoides medicinais mais procurados, foi legalizado nos Estados Unidos em dezembro de 2018 devido a alterações no Farm Bill (CITTI, 2018). O Epidiolex, um medicamento CBD, foi aprovado para uso como tratamento para convulsões em 2018 pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos. Epidiolex pode ser usado por pacientes com epilepsia de dois anos ou mais que sofrem de síndrome de Dravet ou síndrome de Lennox-Gastaut (SILVA; SARAIVA, 2019). Atualmente, os produtos contendo CBD disponíveis para prescrição e venda no Brasil são os da GW Farmacêutica (Sativex® e Epidiolex®). O medicamento Sativex® trata a rigidez muscular e dor neuropática em doentes com esclerose múltipla., como também age como analgésico em doentes oncológicos em doentes oncológicos terminais (SOUZA et al., 2019). A legalização do Epidiolex como um medicamento contra convulsões teve implicações significativas para os pacientes com síndrome de Dravet e

síndrome de Lennox-Gastaut. Estudos envolvendo Epidiolex especificamente descobriram que ele pode reduzir a frequência e a gravidade das crises. Uma revisão recente dos estudos do Epidiolex descobriu que o medicamento reduziu a frequência das convulsões de 30 a 63% (GURGEL et al., 2019). Em 2020, foi lançada a RDC 335 e revogada a RDC 17/2015 para promover as importações, exceções e redução dos requisitos e prazos de análise das solicitações enviadas aos agentes. As principais mudanças incluem a extensão do período de inscrição de um a dois anos, onde apenas uma receita médica é necessária para o registro e concessão de licenças especiais de importação. Ao discutir o uso de maconha medicinal é necessário ter conhecimento sobre os possíveis benefícios e riscos. Os estados de doença com evidências substanciais incluem dor crônica, náusea e vômito induzidos por quimioterapia (apenas canabinoides orais) e espasticidade relatada pelo paciente na Esclerose Múltipla, transtorno de estresse pós-traumático, câncer, epilepsia, HIV/AIDS e condições neurológicas degenerativas (JESUS et al., 2017). Em decorrência da utilização da Cannabis Sativa para fins terapêuticos vários efeitos positivos foram divulgados e aprovados, mas ainda assim, os seus efeitos negativos ainda permeiam sobre as pesquisas sobre sua utilização e legalização para fins terapêuticos e até mesmo em países onde já se utilizam os derivados de elementos isolados da planta, ainda há receios quanto o uso da Cannabis in natura (MENEZES, 2014).

#### 4 | CONCLUSÃO

O presente trabalho trouxe à discussão o tema sobre o “Canabidiol no tratamento da epilepsia”. No atual panorama do país, para ter acesso qualquer tipo de substância ou planta com fins medicinais é preciso obter a aprovação da ANVISA. A título de exemplo, a ANVISA liberou no ano de 2015 o uso de canabidiol como medicamento, por pessoa física, de medicamentos e produtos com CBD e THC em sua formulação, desde que exclusivamente para uso próprio e para tratamento de saúde, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado, para tratamento de saúde conforme RDC 17/2015 revogada pela RDC 335/2020. Nesta revisão, enfocou-se em evidências clínicas mais sólidas que apoiam o uso do CBD como um medicamento anticonvulsivante. Destacando, brevemente o conhecimento atual sobre o medicamento Sativex® e Epidiolex® e suas perspectivas terapêuticas no campo da epilepsia. Desse modo, conclui-se que, o CBD difere de outros derivados da cannabis devido à sua eficácia consistente e à falta de efeito psicoativo. No entanto, muitas questões ainda permanecem em relação ao seu mecanismo de ação, segurança e eficácia no uso de curto e longo prazo. Dados de segurança a longo prazo para uso do canabidiol, e seus efeitos no cérebro, também são necessários.

## REFERÊNCIAS

BASILIO, Pamela Valera; FERREIRA, Rita de Cássia Valente. **A importância do uso do canabidiol em pacientes com epilepsia.** Revista Saúde UniToledo, v. 3, n. 2, 2019.

BRASIL. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 17, de 6 de maio de 2015.** Disponível em: < <http://www.saude.mt.gov.br/upload/noticia/1/arquivo/170615163439-SES-MT-A-rdcanvisa-17-2015---importacao-canabidiol.pdf>>. Acesso em: 4 de mar. 2021. 12

BRASIL. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução – RDC nº 335, de 24 de janeiro de 2020.** Disponível em: < <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucaordc-n-335-de-24-de-janeiro-de-2020-239866072>>. Acesso em: 10 de mar. 2021.

CARVALHO, Cristiane Ribeiro et al. **Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol.** VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, v. 29, n. 1, p. 54-63, 2017.

DEVINSKY, Orrin et al. **Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome.** New England Journal of medicine, v. 378, n. 20, p. 1888-1897, 2018.

FORTUNA, Natália Silva; TIYO, Rogério; FREITAS, Geysel. **Cannabis sativa: uma alternativa terapêutica para saúde.** REVISTA UNINGÁ REVIEW, v. 29, n. 3, 2017.

GURGEL, Hannah Larissa de Carvalho et al. **Uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no estado de Pernambuco, Brasil.** Saúde e Sociedade, v. 28, p. 283-295, 2019.

JESUS, Antonio Carlos Justo et al. **Legalização da maconha para fins medicinais.** Revista Do Curso De Direito Do Centro Universitário Brazcubas, v. 1, n. 1, 2017. GLOSS, David; VICKREY, Barbara. Cannabinoids for epilepsy. Cochrane database of systematic reviews, n. 3, 2014.

GOLDENBERG, Marvin M. **Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment.** Pharmacy and Therapeutics, v. 35, n. 7, p. 392, 2020.

LARSEN, Christian; SHAHINAS, Jorida. **Dosage, efficacy and safety of cannabidiol administration in adults: a systematic review of human trials.** Journal of clinical medicine research, v. 12, n. 3, p. 129, 2020.

MARTÍNEZ-JUÁREZ, Iris E. et al. **Diagnosis and treatment of the unique unprovoked epileptic crisis.** Rev Neurol, v. 63, n. 4, p. 165-75, 2016. MATOS, Rafaella LA et al. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. Revista Virtual de Química, v. 9, n. 2, p. 786-814, 2017.

MEDEIROS, Franciele Castilhos et al. **Medicinal use of Cannabis sativa (Cannabaceae) as an alternative in the treatment of epilepsy.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, 2020.

MENEZES, João Ricardo Lacerda de. **Os efeitos da proibição da maconha sobre a saúde.** Revista da Biologia da USP. v. 13, p.25, 2014.

OLIVEIRA, Mariana. **Justiça autoriza remédio derivado da maconha para menina com epilepsia.** G1, Brasília, 03 abri. 2014. Disponível em: Acesso em: 4 de mar. 2021. 13

PINTO, Winícius Siqueira; CIPRIANO, Vivian Taís Fernandes. **Uso terapêutico de canabinoides: perspectivas e implicações no contexto forense** *Therapeutic use of cannabinoids: prospects and implications on forensic context*. Acta de Ciências e Saúde, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2016.

PISANTI, Simona et al. **Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications**. Pharmacology & therapeutics, v. 175, p. 133-150, 2017.

PREUX, Pierre-Marie; RATSIMBAZAFY, Voa; JOST, Jeremy. **Epidemiologia das convulsões febris e epilepsia: um apelo à ação**. Jornal de Pediatria, v. 91, n. 6, p. 512-514, 2015.

SILVA, Suellen Amaro; SARAIVA, André Luis Lopes. **Uso do canabidiol em portadores de crises convulsivas refratárias no Brasil**. Revista Uningá, v. 56, n. 1, p. 1-16, 2019.

SILVA, Líría Marina Gomes; DE ALENCAR, Raul Arrais; JÚNIOR, Antonio Luiz Gomes. **O potencial terapêutico e farmacológico do canabidiol**. Research, Society and Development, v. 9, n. 11, p. e2019119686-e2019119686, 2020.

SILVA, Guilherme Diogo et al. **Cannabidiol in the treatment of epilepsy: a focused review of evidence and gaps**. Frontiers in Neurology, v. 11, p. 1084, 2020.

SILVESTRO, Serena et al. **Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: efficacy and security in clinical trials**. Molecules, v. 24, n. 8, p. 1459, 2019.

SOUSA, Amanda Silva et al. **Conhecimento da população universitária sobre o uso farmacológico da Cannabis sativa**. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 29, p. e1068-e1068, 2019.

SOUZA, Rodrigo José Philippini. **Política de drogas: da ilegalidade à regulamentação do uso e da venda de maconha**. Portal de Trabalhos Acadêmicos, v. 1, n. 2, 2019.

SOUZA, Ingrid Santana; COSTA, Gustavo Nunes de Oliveira. **Potencial terapêutico da cannabis sativa em humanos**. Seminário Estudantil de Produção Acadêmica, v. 18, 2020.

STAFSTROM, Carl E.; CARMANT, Lionel. **Cold Spring Harbor Perspect**. Med, v. 5, p. a022426, 2015.

TANG, Fei; HARTZ, Anika; BAUER, Björn. **Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers**. Frontiers in neurology, v. 8, p. 301, 2017.

TURNER, Sarah E. et al. **Molecular pharmacology of phytocannabinoids**. Phytocannabinoids, p. 61-101, 2017.

VILELA, Luciano R. et al. **Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: Pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels**. Epilepsy and Behavior, v. 75, p. 29-35, 2017.

ZAHEER, Sidra et al. **Epilepsy and cannabis: a literature review**. Cureus, v. 10, n. 9, 2018. 14

ZUBERI, Sameer M.; SYMONDS, Joseph D. **Atualização sobre o diagnóstico e tratamento de epilepsias da infância**. Jornal de Pediatria, v. 91, n. 6, p. S67-S77, 2015.

## **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 Pesquisador do Consórcio Acadêmico Brasileiro de Saúde Integrativa (CABSin). Atualmente a autora tem se dedicado a projetos de pesquisa e extensão desenvolvendo estudos na área da Farmacologia de Produtos Naturais e Práticas Integrativas e complementares em saúde com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Agentes etiológicos de onicomicoses 89

Antidepressivos 101, 106, 107, 108, 184, 185, 197

Aroeira-do-sertão 55, 56, 60, 64, 66

Assistência farmacêutica 49, 101, 103, 140, 141, 159, 164, 169, 170

Atenção farmacêutica 27, 55, 67, 114, 134, 138, 140, 141, 142, 162, 164, 165, 170, 171, 172, 173

Automedicação 13, 16, 17, 32, 118, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 159, 162, 164, 169, 172

### B

Biotecnologia 66, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 182, 202

### C

Canabidiol 192, 193, 194, 195, 198, 199, 200, 201

Câncer 110, 111, 112, 113, 114, 145, 196, 199

*Candida* 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 56, 57, 65, 83, 86, 92, 93

Castanha-da-índia 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75

CBD 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199

Cicatrização 127, 129, 130, 132

Completude 116, 118, 124

Compromisso ético 162

Conhecimento tradicional 34, 37, 38, 46, 48, 56, 69

Contracepção oral 174, 175, 176, 177, 182, 183

### D

Doenças infectocontagiosas 144, 147, 152

Doenças virais 144, 147

### E

Escina 67, 70, 71, 72, 73, 74

Eventos adversos 11, 13, 16, 23, 113, 140

### F

Fitoterapia 11, 12, 13, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 47, 48, 49, 50, 52, 57, 66, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 127, 133, 155, 159, 160

Fitoterápicos 13, 15, 16, 17, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 40, 41, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 56, 57, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 154, 157, 159, 160, 161

## G

Gestantes 18, 64, 154, 155, 156, 158, 159, 161, 188, 189

Gravidez 3, 26, 29, 160, 176, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191

## I

Illegibilidade 116, 117, 119, 120, 124

Interação medicamentosa 11

Intoxicação 11, 16, 20, 134, 136, 137, 142, 186, 198

## J

Jojoba 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133

## M

Medicamentos 3, 4, 5, 12, 17, 19, 22, 23, 25, 30, 33, 36, 37, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 51, 52, 53, 56, 57, 64, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 81, 83, 84, 98, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 128, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 147, 148, 149, 150, 152, 154, 156, 157, 160, 161, 162, 164, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 184, 185, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 198, 199

## O

Óleos vegetais 127, 128, 130, 132

Óleos voláteis 1

Onicomicose 89, 90, 91, 92, 93, 97, 98, 99, 100

## P

Pacientes 3, 7, 18, 22, 30, 43, 57, 70, 79, 83, 84, 85, 89, 90, 92, 98, 102, 111, 112, 113, 114, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 136, 137, 140, 149, 166, 167, 168, 176, 181, 186, 187, 192, 193, 194, 195, 197, 198, 200

Pele 2, 12, 43, 79, 80, 81, 83, 88, 90, 105, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 156

*Penicillium* 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 86, 87

Plantas medicinais 4, 5, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 44, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 133, 154, 155, 156, 157, 159, 160, 161

Prescrição médica 116, 117, 118, 119, 136, 139, 142, 169, 189

Propriedades físicas 63, 127, 128

Psicofármacos 101, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191

Psicotrópicos 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 109, 125, 185

## **Q**

Quimioterápicos 56, 110, 112, 113, 114

## **T**

Teste de suscetibilidade 76, 77, 78, 81, 82, 85

Tratamento 1, 3, 6, 7, 11, 15, 23, 43, 45, 58, 64, 67, 68, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 81, 83, 84, 85, 88, 89, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 102, 105, 106, 111, 112, 113, 114, 116, 118, 119, 122, 123, 124, 128, 129, 132, 135, 136, 137, 139, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 152, 155, 158, 162, 166, 167, 168, 171, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 197, 198, 199, 200, 201

Tratamentos de onicomicoses 89

Trombose 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 182, 183

## **U**

Uso de medicamentos 12, 68, 75, 101, 103, 104, 107, 108, 124, 135, 136, 137, 138, 139, 141, 164, 167, 185

## **V**

Venda indiscriminada de medicamentos 134, 138

# Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

# Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 